



SUMARIO

<i>Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) sobre avances en terapéutica con medicamentos</i>	69
<i>Breves, Breves</i>	75

La Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) es una red mundial de boletines y revistas sobre medicamentos y terapéuticas que son financiera e intelectualmente independientes de la industria farmacéutica. Su fundación tuvo lugar en el año 1986, con el apoyo de la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud. La ISDB promueve la publicación de información independiente de buena calidad sobre medicamentos y terapéutica diri-

gida a los profesionales sanitarios y el público de todos los países. A finales de 2001 convocó a un Grupo de Trabajo para discutir qué se considera un genuino avance en terapéutica, en función de las consideraciones y puntos de vista de los pacientes y de la sociedad en general. El Grupo de Trabajo ha hecho pública una declaración que, en su versión en español, reproducimos literalmente a continuación.

DECLARACIÓN DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE BOLETINES DE MEDICAMENTOS (ISDB) SOBRE AVANCES EN TERAPÉUTICA CON MEDICAMENTOS

I. Propósito y contexto

Las prácticas de la industria farmacéutica y de los reguladores que dificultan la distinción entre lo que suponen los genuinos avances en terapéutica frente a las meras innovaciones han conducido a la elaboración de la presente Declaración por parte de la ISDB.

El término "innovación" constituye un aspecto clave para los interesados en la terapéutica farmacológica: público, profesionales sanitarios y sus fuentes de información, responsables políticos y autoridades reguladoras, organizaciones sanitarias e industria farmacéutica. De éstos, los profesionales sanitarios juegan un papel clave en cuanto a establecer el valor de los nuevos tratamientos con medicamentos. Sus experiencias y capacidades individuales deberían, sin embargo, apoyarse en la información independiente. Los pacientes, y el público en general, confían en los profesionales para asegurar la defensa de sus intereses.

Cada vez más, la industria farmacéutica crea la impresión de que resulta imperativo un rápido desarrollo y aprobación de sus novedades para que los pacientes puedan tener un rápido acceso a las mismas. Sin embargo, los profesionales que trabajan en boletines de medicamentos independientes señalan que esta impresión es engañosa. Diversos boletines miembros de la ISDB evalúan de forma crítica las evidencias sobre los

nuevos medicamentos comercializados, proporcionando información en sus conclusiones sobre en qué medida las novedades mejoran las opciones de tratamiento disponibles con anterioridad (farmacológicas y no farmacológicas). En general, tan sólo un pequeño porcentaje de las novedades que son aprobadas cada año ofrece ventajas apreciables sobre las opciones de tratamiento previamente disponible.

La presente Declaración de la ISDB se centra en las necesidades de pacientes y profesionales, y tiene como objetivo definir el "avance en terapéutica" en términos de "ventaja comparativa". Entre las necesidades de los pacientes se incluyen las existentes tanto en el ámbito individual como de forma colectiva.

El término "innovación" comprende tres conceptos:

- El concepto comercial: cualquier nuevo producto comercializado, nuevas sustancias, nuevas formulaciones y nuevas formas de tratamiento.
- El concepto tecnológico: cualquier innovación industrial (incluyendo los denominados medicamentos copia), como puede ser el uso de biotecnología o el desarrollo de nuevos sistemas de liberación (parches, sprays, etc.), la selección de un isómero o de un metabolito.

- El concepto de avance en terapéutica: serían los nuevos tratamientos que ofrecen beneficios para el paciente cuando se comparan con las opciones previamente existentes.

El interés de la industria farmacéutica es desdibujar las distinciones entre los tres anteriores conceptos. La industria farmacéutica, en nombre de esta pretendida innovación, impone su agenda tanto a los reguladores, como a los profesionales o al público a través de la promoción comercial. Los responsables políticos, las organizaciones sanitarias y los reguladores deberían actuar en defensa de los verdaderos intereses del público y no aceptar la reivindicación de la industria de que toda innovación supone necesariamente un avance en terapéutica.

II. Identificación de los avances en terapéutica

Para establecer en qué medida una nueva intervención en terapéutica constituye un avance en terapéutica, resulta crucial considerar su eficacia, seguridad y conveniencia. Eficacia, seguridad y conveniencia están interrelacionadas, por lo que deben ser evaluadas de forma simultánea, efectuando su re-evaluación regular en la medida que aparezcan nuevas evidencias. En efecto, la evaluación continuada de los principios activos más antiguos resulta esencial; ya que, en el caso de que estos medicamentos no continúen teniendo valor en terapéutica podrían ser eliminados, y también permitiría identificar nuevos o mejores maneras de utilizar los medicamentos comercializados. Adicionalmente, a la hora de evaluar los avances en terapéutica debería ser tenido en cuenta su calidad y coste (ver Anexo II).

1 – Eficacia

La eficacia define el grado en que un fármaco consigue el efecto buscado (por ejemplo, el alivio del dolor o la contracepción). Cuando se considera a la eficacia como componente del avance en terapéutica, ésta debería ser evaluada en la práctica clínica normal; lo que se denomina efectividad, para distinguirla de la eficacia observada en los ensayos clínicos.

Los ensayos controlados son aceptados como estándar para valorar la eficacia de los medicamentos. Sin embargo, y con frecuencia, su diseño e interpretación son inadecuados, lo que conduce a que se formulen conclusiones poco fiables o irrelevantes. A continuación, se señalan los principales motivos de preocupación a este respecto:

1. Estudios en los que se compara frente a alternativas erróneas, de manera que en un grupo del ensayo se expone a los pacientes a un inadecuado nivel de cuidados, con lo que se favorece la posibilidad de obtener resultados sesgados favorables para el nuevo medicamento. Cuando se disponga de un tratamiento con un perfil benefi-

cio/riesgo favorable, los estudios controlados frente a placebo son inaceptables.

2. Estudios en los que se emplean criterios de valoración poco convincentes, clínicamente irrelevantes, o metodológicamente débiles o expuestos al riesgo de falseamiento de la significación estadística (por ejemplo, cuando se utilizan criterios de evaluación subrogados, escalas o medidas no validadas en la clínica, o criterios de evaluación combinados de importancia diferente);
3. Estudios realizados en poblaciones y/o contextos que no son representativos de aquellos en que la nueva intervención será empleada;
4. Especialmente controvertidos e inquietantes son los estudios de equivalencia o de “no inferioridad”, que representan una gran proporción de los ensayos clínicos patrocinados por la industria. La realización de estos estudios, a menudo diseñados con vistas a su registro, plantea claros problemas éticos:

- Los pacientes que participan en dichos estudios fueron engañados en cuanto a sus expectativas de recibir mejores cuidados;
- La investigación no se orienta hacia necesidades reales, sino que forma parte de los planes de marketing de la compañía.

2 – Seguridad

Generalmente, los nuevos medicamentos son aprobados basándose en estudios de eficacia; considerándose los resultados de seguridad de forma secundaria.

Las preocupaciones sobre seguridad son frecuentes, así como sobre posibles efectos adversos graves aunque raros. Cuando reciben por primera vez su autorización, se debe ser escéptico del aparentemente aceptable perfil de seguridad de un nuevo fármaco; al ser posible detectar los efectos adversos que se presentan con baja frecuencia, tan sólo cuando se expone una amplia población al mismo.

Los estudios preclínicos sobre toxicidad son raramente publicados o de difícil accesibilidad. Aunque puedan haberse realizado estudios en animales, a menudo, nadie los conoce. Todos estos datos son necesarios para una evaluación independiente de su seguridad.

Muchos organismos reguladores y centros de farmacovigilancia publican escasa -o ninguna- información sobre efectos adversos dirigida a los profesionales y al público.

3 – Conveniencia: cómo ayudar a los pacientes a utilizar bien los medicamentos.

El término conveniencia incluye tanto la facilidad de uso de los medicamentos y sus dispositivos, como la seguridad del envase. Las mejoras en la conveniencia que produzcan mayor adherencia al régimen de trata-

miento, por sí mismas, pueden ser consideradas como avance. Se debe ser escéptico ante las pretensiones de mayor conveniencia de las intervenciones farmacológicas que no se acompañen de datos relevantes.

La adherencia al tratamiento depende de la conveniencia del régimen de administración para pacientes y profesionales sanitarios, de la duración del tratamiento, de las condiciones de conservación (especialmente la temperatura en los países cálidos), junto a la calidad y seguridad del empaquetado, incluyendo la información al paciente y la facilidad de manejo.

Sin embargo, la facilidad de uso resulta claramente desfavorable si facilita la posibilidad de que se produzcan daños.

III.- Obstáculos para la aparición de avances en terapéutica

Todas las partes involucradas en la investigación y desarrollo de nuevas intervenciones farmacológicas comparten responsabilidad de configurar los avances en terapéutica.

1 – Políticos y reguladores

La falta de transparencia y de control democrático de las actividades reguladoras, junto al hecho de que a menudo las tasas para la solicitud de comercialización representan más del 50% del presupuesto de las agencias reguladoras, puede menoscabar su consideración de las necesidades públicas. Como proveedores de servicios, las agencias reguladoras nacionales e internacionales compiten entre ellas por conseguir las tasas de solicitud; lo que puede conducir a que algunas agencias sean menos estrictas favoreciendo los intereses de la industria. Además, tanto los estándares empleados en el trabajo de las agencias reguladoras, como los marcos legales, varían internacionalmente. Cuando se da el procedimiento de reconocimiento, una compañía farmacéutica podría retirar su solicitud ante una agencia reguladora determinada al detectar problemas, volviendo a presentar de nuevo la solicitud en una agencia menos estricta.

Resulta común medir la efectividad de una agencia reguladora por el número y la rapidez con que concede las autorizaciones de comercialización, en lugar de la calidad de sus decisiones. Dicha calidad es claramente insuficiente desde el momento que los reguladores no piden que se realicen estudios postcomercialización para una nueva intervención farmacológica de la que se dispone de muy escasas evidencias de eficacia y seguridad cuando recibe su aprobación. Este comportamiento parece inaceptable, incluso cuando se trata de medicamentos indicados para situaciones clínicas potencialmente mortales.

La presión ejercida por la industria sobre los reguladores para que aceleren el proceso de aprobación de medicamentos en respuesta a las necesidades de ar-

monización bloquea el reconocimiento de los verdaderos avances en terapéutica.

La calidad y adecuación de la información clínica requerida en el proceso resulta inapropiada. Los políticos han desvirtuado la definición de innovación. En Europa el requisito de "interés terapéutico significativo" que figuraba en la directiva del Consejo 87/22/CEE no perduró en el posterior Reglamento del Consejo 2309/93.

2 – Organizaciones de asistencia sanitaria

La proporción de la investigación y desarrollo de medicamentos patrocinada por organismos u organizaciones públicas, proveedores de asistencia sanitaria y sistemas de seguridad social se ha reducido año tras año. Lo que se traduce en la falta de financiación de estudios poco atractivos para la industria: tratamientos no farmacológicos (cirugía, fisioterapia, medicina alternativa); comparaciones frente a múltiples medicamentos; comparaciones frente a medicamentos que perderán a corto plazo la protección de la patente; estudios sobre tratamientos de situaciones crónicas o terminales que, aunque resultan poco atractivas desde el punto de vista comercial, suponen una importante carga para los sistemas sanitarios; y, estudios con medicamentos huérfanos y enfermedades olvidadas.

3 – Investigadores

Como consecuencia de la ausencia de una financiación pública sustancial, y de la aplastante (y económicamente atractiva) presión de los proyectos auspiciados por la industria, no durará mucho tiempo la influencia del mundo académico a la hora de establecer las prioridades de investigación de los avances en terapéutica.

Son preferibles los estudios a corto plazo orientados hacia su publicación que la evaluación de las implicaciones terapéuticas provenientes de los numerosos y prometedores hallazgos de la investigación experimental.

Aquellos clínicos que se ocupan de la mayoría de los pacientes crónicos con necesidades complejas (en su mayoría poco atractivos para la industria) sólo de forma ocasional tienen la oportunidad de contribuir a producir nuevo conocimiento en cuanto a estrategias (no exclusivamente farmacológicas) terapéuticas y preventivas.

Las autoridades sanitarias no se dan cuenta que los fondos destinados a la investigación del valor de las innovaciones deben ser considerados como inversión productiva en la prestación rutinaria de cuidados de salud.

Con importantes excepciones, aunque marginales, los pacientes vienen desempeñando un papel muy limitado en la promoción, investigación o participación activa, en la investigación para evaluar las situaciones en las que la intervención farmacológica compite con cuidados no farmacológicos.

4 – La industria farmacéutica

Debido a que en la actualidad la industria farmacéutica domina el proceso de innovación, este se centra hacia los medicamentos y está orientado a estrategias de marketing, en lugar de a las necesidades de los pacientes. Adicionalmente, una gran parte de la investigación de la industria farmacéutica se dirige a la captura de cuotas de mercado, en situaciones clínicas para las que ya se dispone de buenos tratamientos. El monopolio de facto de la investigación ha conducido a la pretensión de la industria, ya que patrocinan y financian las investigaciones clínicas, de detentar la propiedad y un control total sobre los datos. De ahí los peligros de la manipulación directa o indirecta de la información a utilizar en las solicitudes de autorización. Esta situación representa una amenaza para la relevancia e independencia de una medicina basada en la evidencia: obliga a utilizar una información sesgada a la hora de valorar la eficacia global y el perfil de seguridad de los fármacos para el posterior desarrollo de protocolos basados en su efectividad.

IV.- Obstáculos para el reconocimiento de los avances en terapéutica por los profesionales y el público.

La información honesta sobre las nuevas intervenciones farmacológicas depende del equilibrio de poderes entre las partes implicadas: el público, los profesionales de la salud y sus proveedores de información, los responsables de las políticas sanitarias y autoridades reguladoras, las organizaciones que financian medicamentos, y la industria farmacéutica.

La información sobre las nuevas intervenciones farmacológicas proviene principalmente de la industria farmacéutica que realiza grandes inversiones en la promoción de las novedades. La propaganda de la industria dirigida a confundir la distinción entre la presentación comercial de una nueva intervención farmacológica, una innovación tecnológica y el avance en terapéutica ha resultado en que los profesionales y el público sucumban ante los exagerados mensajes del marketing de los visitantes médicos y de la publicidad. Restando importancia o guardando los datos de los estudios que no apoyan sus estrategias de comercialización, y dejando de realizar los estudios post-comercialización requeridos por los reguladores, no sólo se engaña a los profesionales y al público, sino que al mismo tiempo se impide que puedan identificar de forma rápida los avances reales. Esta conducta no cumple con la Declaración de Helsinki 2000 que en su cláusula decimosexta dice: "...El diseño de todos los estudios deberá de ser de disponibilidad pública"; y, en la vigesimoséptima cláusula: "Tantos los resultados negativos como positivos deben ser publicados, o en su lugar, disponibles para el público.

La presión que ejerce la industria farmacéutica sobre los gobiernos puede tener un enorme impacto. En el Reino Unido, por ejemplo, cuando el National Institute

for Clinical Excellence (NICE) emitió una opinión desfavorable sobre la valía de zanamivir (de la cual, desgraciadamente, se desdijo), el fabricante realizó toda clase de amenazas, incluida la reubicación geográfica de sus equipos de investigación y desarrollo. Por medio de su potencial exportador y de los impuestos que paga, la industria puede por lo tanto ejercer un acusado impacto sobre las decisiones oficiales sobre los nuevos medicamentos.

Los reguladores mantienen un excesivo ocultismo sobre su proceso de toma de decisiones, y fracasan en facilitar de forma rápida información relevante a los profesionales y al público; lo que en parte se debe a su restrictiva interpretación de los requisitos de confidencialidad.

La publicación y difusión de información sobre las nuevas intervenciones farmacológicas se enfrenta a varios impedimentos. Las cláusulas confidenciales que previenen que los investigadores puedan publicar resultados del estudio sin la autorización del patrocinador obstaculizan una información honesta y originan sesgos en la publicación. La dependencia de muchos proveedores de información, así como de organismos de formación médica continuada, de los recursos de la publicidad de medicamentos obstaculiza una comunicación honesta. Con frecuencia, los organismos profesionales no están dispuestas a producir realmente información independiente. También resulta reprobable la conducta de los líderes de opinión que aceptan dinero de la industria para el lanzamiento de nuevos productos. Con frecuencia, los periodistas no especializados y las agencias de prensa ayudan a las estrategias de comercialización de la industria proporcionando información errónea y no independiente. La relajación en la prohibición de la publicidad directamente dirigida a los consumidores, a veces bajo el disfraz de campañas de sensibilización sobre enfermedades, ofrecen información errónea al público. Cada vez más, los grupos de pacientes vienen ofreciendo información sobre medicamentos y terapéutica. Resulta preocupante su frecuente debilidad y dependencia de la financiación de la industria.

V.- Propuestas

Las partes implicadas en definir y hacer cumplir las regulaciones sobre desarrollo de los medicamentos y de su comercialización se sitúan en su mayor parte en los países ricos del norte.

Problemas existentes han empeorado mucho más en los países pobres del sur, que incuestionablemente deben anteponer las necesidades de los pacientes y poblaciones antes de los intereses centrados en el mercado.

La reciente atención que se ha prestado a las limitaciones del sistema de patentes no debe ser tenido en cuenta de forma aislada: el concepto y las políticas de medicamentos esenciales deben reforzarse y ampliarse para abarcar todos los avances en terapéutica tanto

para las antiguas, como para las enfermedades emergentes.

Las implicaciones potenciales de las propuestas que siguen a continuación podrían tener, por lo tanto, mayores consecuencias en los países del sur.

1 – Para identificar los avances en terapéutica

Eficacia

La eficacia de una nueva intervención farmacológica debería ser valorada en términos de mortalidad general -cuando ésta sea relevante-, morbilidad, y calidad de vida evaluada desde la perspectiva del paciente. Los tratamientos para enfermedades crónicas precisan estudios a largo plazo. Se requiere realizar estudios comparativos para valorar la superioridad de una intervención cuando se disponga de una alternativa satisfactoriamente probada. Los anteriores requisitos van en el mismo sentido que la última Declaración de Helsinki (Octubre de 2000), en la que se establece que “Los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de cualquier nuevo método deberían ser ensayados frente a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales.” (Artículo C cláusula 29)

Seguridad

Las mejoras en la seguridad, en comparación con las opciones ya existentes, pueden hacer calificar a un medicamento como avance terapéutico a condición que se tengan en cuenta los datos -a corto, largo y medio plazo- de farmacovigilancia. Toda la información en cuanto a la seguridad de los medicamentos (incluyendo los datos de farmacovigilancia) debería ser pública desde el inicio de su comercialización. Para que una nueva intervención farmacológica sea aceptada como un avance en terapéutica basándose en el concepto de seguridad se precisan varios años de farmacovigilancia activa.

Se precisa de:

- estudios de farmacovigilancia bien diseñados, es el caso de los estudios caso-control y amplios estudios de cohortes, que proporcionen una clara fotografía del perfil de seguridad, incluyendo las interacciones y su seguridad en grupos de riesgo (como son, los ancianos, niños, embarazadas y pacientes con insuficiencia renal).
- estudios a largo plazo, amplios, randomizados y controlados con la mortalidad global como criterio de evaluación principal para valorar la eficacia de ciertas intervenciones profilácticas como es el caso de los antihipertensivos e hipolipemiantes.

Debe hacerse una lista internacional de los principios activos que requieran una vigilancia intensiva, con el año de introducción local. Este listado debería de estar disponible para los profesionales y el público de cualquier lugar. En cada país, tal y como se está llevando a cabo en algunos, debería establecerse un listado de medicamentos de especial vigilancia. Los principios

activos que figuren en la anterior lista deberían identificarse como tales tanto en la etiqueta como en el prospecto de instrucciones al paciente.

La relación riesgo/beneficio de las intervenciones farmacológicas debería ser científicamente reevaluada, al menos, cada cinco años.

Conveniencia

Tras la comercialización, deberían emprenderse estudios que muestren la adecuada facilidad de uso y la adherencia al régimen de tratamiento, junto a estudios que pongan de manifiesto que los pacientes comprenden y pueden utilizar la información acompañante. La legislación sobre medicamentos debería incorporar estos requisitos de forma urgente.

2 - Para los políticos y reguladores

1. Debe de recordarse a los reguladores que son responsables antes frente al público que frente a la industria farmacéutica, y que su responsabilidad sobre la salud pública debe anteponerse a su responsabilidad sobre el bienestar de la industria.
2. Los políticos deben mejorar activamente el marco legal de la salud pública, para lo cual las agencias reguladoras facilitarán acceso a la información de relevancia para los profesionales sanitarios y el público. Los organismos reguladores deben tener disponible para los profesionales y el público un registro de los estudios clínicos sometidos a estudio en las solicitudes de autorización. Estos deben incluir la totalidad de los estudios, completados o no, incluyendo sus protocolos.
3. La independencia y objetividad de las agencias reguladoras deben ser fortalecidas designando a representantes independientes del público y de los profesionales de la salud en los comités decisorios de sus organizaciones.
4. Anualmente, todas las agencias reguladoras deben informar cómo se han implantado sus políticas para la gestión de conflictos de intereses.
5. Las agencias reguladoras deben publicar todos los datos de las evaluaciones comparativas para que los profesionales sanitarios y el público puedan distinguir las intervenciones farmacológicas útiles de los trucos.
6. Cuando una compañía farmacéutica retire una solicitud ante una agencia que detecte algún problema, debería de hacerse internacionalmente público, y ser declarado de forma explícita en las posteriores solicitudes de autorización de comercialización.
7. Los reguladores no sólo deben considerar las implicaciones para la salud pública que tienen las nuevas intervenciones farmacológicas durante el proceso de aprobación, sino que la deben identi-

ficar de forma expresa en la información sobre el producto aprobado.

- Los reguladores deben mejorar la vigilancia post-comercialización de los nuevos medicamentos.

3 – Para los gobiernos y organizaciones internacionales

Las organizaciones internacionales y los gobiernos deben distribuir parte de sus presupuestos de salud e investigación hacia los estudios de escala amplia que cumplan necesidades de salud pública (terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas). En estos estudios, las necesidades de salud deben basarse en las propuestas provenientes de los profesionales y el público. Particularmente, se necesitan una financiación pública suficiente de los estudios poco atractivos para la industria: medicamentos no patentables; tratamientos no farmacológicos; comparaciones frente a varios medicamentos; investigación sobre el tratamiento de enfermedades crónicas o terminales comercialmente poco atractivas; y, sobre medicamentos huérfanos y enfermedades olvidadas.

La financiación pública debe mantenerse durante varios años, y a una escala suficiente que permita establecer un equilibrio adecuado entre la investigación pública y la industrial.

4 – Para los profesionales de la salud y el público

- Tanto en el ámbito nacional como en el internacional, los profesionales sanitarios y las organizaciones de pacientes deben identificar las necesidades de investigación de aquellas condiciones y enfermedades para las que se precisan de avances terapéuticos.
- Los pacientes deben ser implicados en el diseño de los estudios clínicos; de forma específica, en la selección de las variables, criterios de evaluación (por ejemplo, calidad de vida, cargas sanitarias), y en la información a proveer a los participantes.
- Los profesionales de la salud deben ser capaces de comparar los nuevos tratamientos con los disponibles con anterioridad, como único medio para identificar de forma fehaciente los avances en terapéutica. Deben recibir información sobre las bases de la medicina basada en la evidencia (especialmente, revisiones sistemáticas, niveles de evidencia, variables relevantes y criterios de evaluación) así como en el manejo de las relaciones beneficio/riesgo y coste/beneficio. Cuando se facilite un nuevo tratamiento, los profesionales de la salud deben disponer de toda la información que explique sus ventajas e inconvenientes en comparación con los tratamientos establecidos -sólo así el profesional puede realizar una selección informada- y ser conscientes de que cualquier efecto inesperado o no deseable debe ser notificado.

- Debe ser ampliamente promovida la utilización de fuentes de información independientes con información comparativa sobre los medicamentos. La formación médica -tanto inicial como continuada- sobre los medicamentos debe ser realizada de forma independiente de la industria farmacéutica.
- Los comités éticos no deben aprobar un estudio a menos que se asegure por escrito que la totalidad de los resultados estará públicamente disponible tan pronto como sea aprobada la comercialización del producto.
- Los profesionales sanitarios deben aceptar su responsabilidad en proporcionar a los organismos oficiales y medios de masas asesoramiento imparcial y bien informado, revelando de forma abierta los límites de sus conocimientos.
- Los periodistas, editores y editoriales deben ser alentados a comprobar sus fuentes de información con expertos imparciales e informados, para evitar convertirse en agentes inconscientes de las campañas comerciales relacionadas con la salud. Esto resulta de actualidad con la presión existente en nuestros días para la relajación en la prohibición sobre publicidad directa al consumidor.

ANEXO I.- Sobre el término consumidor

El término consumidor, en lugar del de “paciente”, es cada vez más frecuentemente utilizado en las publicaciones médicas. En realidad un consumidor es “Una persona que adquiere bienes y servicios para satisfacer sus propias necesidades” (Diccionario Collins). Por lo tanto, el término consumidor es más que un eufemismo o paráfrasis para referirse a los “pacientes”. En realidad al utilizar este término se tiende a negar el papel de médicos y farmacéuticos y de la relación profesional-paciente. El término consumidor asume que el paciente está informado adecuada e independientemente, y que puede elegir entre los medicamentos que se ofrecen para tratar cualquier problema de salud: lo que frecuentemente no es el caso. El término consumidor presenta claras connotaciones comerciales. Introduce un implícito e inapropiado énfasis en el papel de los tratamientos medicamentosos, y tiende a pasar por alto las opciones no farmacológicas (cirugía, observación, psicoterapia, etc.). Los que tienen intereses creados prefieren el término consumidor ya que esto es consecuente con el concepto de publicidad directa al consumidor, comercio electrónico de medicamentos, y la estrategia industrial de evitar a los profesionales sanitarios a los que se contempla como barreras para la expansión de sus mercados. Es un objetivo deseable convertir los pacientes, y el público en general, en participantes bien informados y comprometidos con la atención sanitaria. Sin embargo, debe evitarse utilizar el término consumidor al describir la relación entre los pacientes y los medicamentos. Ocasionalmente, puede que el término “individuos”

resulte más apropiado, ya que aquéllos que toman fármacos de forma preventiva (por ejemplo, embarazo, malaria) no son “pacientes”.

Anexo II.- Establecimiento de precios

Acceder a los avances en terapéutica tanto en los países desarrollados como en los en vía de desarrollo depende de su capacidad económica y de la calidad de sus sistemas de dispensación.

Los avances terapéuticos que la población destinataria no puede pagar son de escaso valor al no conseguirse el necesario beneficio sobre la salud.

El supuesto aumento del coste de la investigación y desarrollo de los medicamentos ha sido durante largo tiempo la excusa de la industria para demandar el au-

mento de sus elevados precios. Sin embargo el coste de los medicamentos se encuentra menos relacionado con el coste de la investigación y desarrollo o del avance en terapéutica que representan - que se pone de manifiesto en los elevados precios de los “medicamentos copia” -, que con el creciente coste de la promoción, y del dejar hacer de políticos y organizaciones que financian medicamentos.

Los políticos y las organizaciones que financian medicamentos deben asegurar la transparencia del proceso de asignación de precios y de los costes de la investigación y desarrollo. Deben resistir las presiones de las compañías farmacéuticas hacia un precio máximo internacional aceptable para los países ricos. El precio supone la barrera más grave en la transferencia de la eficacia tal como se valora en los estudios clínicos a avances terapéuticos para los pacientes y el público.

BREVES, BREVES...

1.- Algunos datos de sistemas de farmacovigilancia de otros países

El Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, boletín de difusión del **sistema australiano de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas** (tarjeta amarilla aunque allí no es amarilla) comenta algunas datos interesantes en su número de febrero de 2003¹.

Durante los 4 años que lleva comercializado el *tramadol* en Australia se han recibido 354 “tarjetas amarillas” referentes a este medicamento. Por ejemplo hubo 20 casos de síndrome serotoninérgico, en 16 de ellos el paciente tomaba otros medicamentos que aumentan los niveles de serotonina: moclobemida, antidepresivos ISRS, sibutramine, etc. También 10 casos de aumento de transaminasas, 5 de disminución del tiempo de protrombina por interacción con warfarina, 11 casos de síndrome de abstinencia, y un número variable de reacciones neuropsiquiátricas: 36 casos de confusión, 30 alucinaciones y 26 convulsiones. Aunque estas cifras no son llamativas dada el gran volumen de prescripciones de tramadol, son útiles para ir conociendo el perfil de efectos indeseables de este medicamento y realizar prevención y diagnóstico precoz de estas situaciones.

Otros datos interesantes son 4 casos de neuropatía periférica con *linezolid* y la aparición de reacciones neuropsiquiátricas con *inhibidores selectivos de la COX₂*. Se han notificado 142 casos (5% del total de notificaciones) con celecoxib y 49 (8%) con rofecoxib de confusión, somnolencia, insomnio, alucinaciones, depresión, agitación, pesadillas y amnesia.

El **organismo británico de seguridad de los medicamentos** (Committee on Safety of Medicines) publicaba hace poco algunas reacciones adversas interesantes, aunque ya conocidas, detectadas mediante su sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas². Se han detectado un número no

despreciable de reacciones fibróticas con *agonistas dopaminérgicos*, especialmente con pergolide (49 de 496 notificaciones) aunque también con bromocriptina (24/942) y cabergolina (6/367) y ninguna con lisuride (0/73). Debemos recordar que la “tarjeta amarilla” no nos permite saber si un mayor número de notificaciones se debe a un mayor riesgo del medicamento o a un sesgo de notificación pero nos alerta sobre la existencia de un riesgo. Ya sabíamos que los derivados ergóticos pueden inducir reacciones fibróticas y sin embargo estas reacciones siguen detectándose de forma muy tardía en los pacientes de tal manera que originan en muchos casos necesidad de cirugía o incluso la muerte (3 casos). Es importante realizar una serie de controles (urea y electrolitos, VSG, etc) antes de comenzar la prescripción y de manera periódica en tratamientos a largo plazo y recordar que algunos síntomas pueden orientarnos hacia el desarrollo de un proceso fibrótico (disnea, dolor pleurítico o pericárdico, distensión o malestar abdominal y edema o insuficiencia renal)

Se han notificado 40 casos de hiperglucemia, diabetes mellitus y/o exacerbación de diabetes con *olanzapina*, 4 de ellos asociados a cetoacidosis incluyendo 1 caso mortal. Aunque por el momento no se conoce el mecanismo de producción sabemos que suele estar precedido por un aumento de peso corporal que suele ser rápido y marcado. Actualmente se recomienda monitorizar la glucemia en diabéticos o personas con factores de riesgo y tratamiento con Olanzapina.

Es el momento de recordar que en repetidas ocasiones hemos advertido contra la práctica de aceptar que un nuevo medicamento es mejor tolerado que sus predecesores por el hecho de que no presenta los efectos indeseados del anterior. Cada medicamento tiene su perfil propio de efectos indeseados; el hecho de que los nuevos antipsicóticos no produzcan tan frecuentemente efectos extrapiramidales no significa que sean mejor tolerados o preferibles; tarde o temprano apare-

cen sus propios efectos indeseados graves como se ha demostrado en incontables ocasiones.

También se han descrito 23 casos de miopía aguda secundaria a glaucoma de ángulo cerrado durante el primer mes de tratamiento con *topiramato* un nuevo antiépiléptico considerado como de segunda línea. Se observan síntomas como pérdida de agudeza visual, dolor ocular bilateral, miopía, hiperemia y aumento de la presión intraocular con o sin midriasis. También se han descrito desplazamientos del cristalino e iris hacia el polo anterior. Es imperativo retirar el *topiramato* y realizar exploración oftalmológica ante un incremento de la presión intraocular en pacientes con este tratamiento

2.- Recopilando datos acerca de los efectos a largo plazo del tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

Actualmente disponemos ya de los datos de 3 ensayos clínicos importantes que pretenden valorar el efecto a largo plazo de los tratamientos hormonales sustitutivos. Se trata del HERS (Heart and Estrogen/progestagen Replacement Study) ensayo multicéntrico con 2763 mujeres con antecedentes de enfermedad cardíaca^{3,4}, el WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) ensayo multicéntrico con 664 mujeres con antecedentes de ictus cerebral⁵ y el WHI (Women's Health Initiative) con 16608 mujeres sanas⁶. Los datos de estos estudios junto con los estudios observacionales ya publicados nos permiten concluir:

Aunque algunos estudios observacionales habían encontrado un beneficio en cuanto a riesgo de enfermedad coronaria, los ensayos clínicos muestran que el THS induce un aumento de riesgo de episodios coronarios en el primer año que se pierde en años consecutivos de tal manera que no se aprecia ningún beneficio tanto en mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria como sin ellos.

También se aprecia aumento de riesgo de ictus cerebral, de tromboembolismo venoso, de cáncer de mama y de cáncer de ovario (preparados sin progestágenos) y un efecto protector frente a fractura de cuello de fémur y de cáncer colorectal.

El tratamiento de 1000 mujeres entre 50-59 años con THS durante 5 años produciría 1 episodio mas de

ictus, 4 episodios de tromboembolismo venoso, 2 de cáncer de mama y 1 de cáncer de ovario y nos evitaría 1 caso de cáncer colorectal y 0-1 fracturas de cuello de fémur.

Este mismo calculo en mujeres entre 60-69 años daría 4 episodios mas de ictus, 9 de tromboembolismo venoso, 2 de cáncer de mama y 1 de cáncer de ovario y nos evitaría 3 casos de cáncer colorectal y 2-3 fracturas de cuello de fémur

Con estos datos cada médico debe hacer su propio ejercicio de selección de pacientes. El Comité de Seguridad de Medicamentos británico publica las siguientes *recomendaciones*⁷:

- 1.- El beneficio de la utilización de THS a corto plazo (2-3 años) para el tratamiento de los síntomas de la menopausia parece superar los riesgos en la mayoría de las mujeres.
- 2.- Para tratamiento a largo plazo para la prevención de la osteoporosis y sus complicaciones las pacientes deben tener presente que existe un aumento de riesgo de sufrir otras complicaciones y que existen otros tratamientos alternativos.
- 3.- La decisión de si tratar o no, debe ser discutida con cada paciente de manera individual, teniendo en cuenta su historia, sus factores de riesgo y sus preferencias personales.
- 4.- Si se emplea tratamiento continuado con THS debe realizarse una valoración periódica (p ej anual) del balance entre riesgo y beneficios.
- 15.- No debe emplearse THS para la prevención de enfermedad coronaria.

Aunque en la comunidad científica hay posturas mas conservadoras y mas agresivas (por ejemplo ampliar a 5 años la duración del tratamiento de inicio de los síntomas de la menopausia) la detallada mas arriba es la postura mas ampliamente extendida. Coincide con la opinión de un grupo de expertos españoles sobre THS, elegidos por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia para que analizaran los resultados del último de los ensayos, el de la Women's Health Initiative. Esta opinión ha sido recientemente publicada en Medicina Clínica⁸.

Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. February 2003; 22:1.
2. Anónimo. Current problems in pharmacovigilance. Committee on Safety of Medicines 2002; 28:1
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS-II). JAMA 2002; 288: 49-57.
4. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS-II). JAMA 2002; 288:58-66.
5. Viscoli C, Brass L, Kernam W, Sarrel P, Suissa S, Horwitz R. A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1243-1249.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288:321-33.
7. Anónimo. Safety Update on long-term HRT. Current Problems in Pharmacovigilance 2002; 28: 11-12.
8. Santiago Palacios. Joaquín Calaf. Antonio Cano. Juan José Parrilla. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España. Med Clí 2003;120:146-148.