



Volumen 1, Número 5, Septiembre 2004



Asociación de Médicos Especialistas en la Industria Farmacéutica, A.C.

México

## Informes SIIC

### **CAMBIOS EN EL PROSPECTO DE MEDICAMENTOS RELACIONADO CON LA FARMACOVIGILANCIA**

#### *Análisis comparativo entre dos tipos de algoritmos*

Nueva York, EE.UU.:

Los algoritmos basados en el informe proporcional de datos detectaron eventos adversos más graves y con mayor anticipación en comparación con los descubiertos a través de un algoritmo bayesiano empírico.

Fuente científica:

[ **Drug Safety** 27(10): 735-744, 2004] – aSNC

Autores

Hauben M y Reich L

El objetivo principal de la farmacovigilancia es descubrir a tiempo los efectos adversos (EA) de los medicamentos nuevos en términos de su naturaleza clínica, gravedad y frecuencia tan pronto como sea posible luego de su comercialización con una exposición mínima de los pacientes. Debido al volumen creciente de datos de vigilancia poscomercialización se desarrollaron algoritmos de detección de señales asistidos por computadora que pueden buscar relaciones estadísticas desmedidas entre las drogas y los EA en las grandes bases de datos de los sistemas de informes espontáneos (*spontaneous reporting system* [SRS]). Una de las cuestiones cruciales es el despliegue apropiado de las técnicas dentro del universo de métodos utilizados históricamente para la detección de señales. Es de particular interés el resultado comparativo de algoritmos basados en formas simples de análisis de desproporcionalidad contra aquellos que incorporan los modelos bayesianos, los cuales tienen el beneficio potencial de un menor volumen de señales falsas positivas. El objetivo de este trabajo fue la comparación de dos algoritmos de *data mining* – proporciones de notificación (PRR, por sus siglas en inglés)– y el algoritmo bayesiano empírico conocido por las siglas MGPS (*multi-item gamma Poison shrinker*) empleando los umbrales comúnmente recomendados en diversas series de datos de EA que provocaron cambios en el prospecto de los medicamentos. La PRR es una medición relativa a la representación proporcional de un evento de interés con una droga de interés comparada con la representación proporcional de ese evento entre todas las drogas de la base de datos, mientras que la MGPS se basa en la razón entre el evento observado y esperado. Los dos algoritmos que se utilizaron en esta investigación se aplicaron retrospectivamente a una muestra variada de combinaciones droga-evento (CDE) identificadas en MedWatch, el sitio de vigilancia farmacológica de internet del gobierno estadounidense, durante el período de 7 meses comprendido entre el 1 de junio de 2001 y el 31 de diciembre de ese mismo año. La métrica del análisis comparativo incluyó el número y la proporción de CDE que generaron informes desproporcionados con PRR, con MGPS, con ambos o ninguno y la diferencia en el tiempo en cuanto a la generación de señales entre los dos métodos y la naturaleza clínica de los eventos que provocaron señales con uno, los dos o ninguno de estos métodos

utilizados. En el período de tiempo evaluado se identificaron 136 CDE que provocaron cambios en el prospecto de 39 fármacos. Las PRR generaron señales de informe desproporcionado casi dos veces más que los MGPS (77 contra 40). Las PRR destacaron los CDE con una antelación de entre 1 y 15 años con respecto a los MGPS y de entre 1 y 30 años en el prospecto. Para 59 de estos CDE, no se detectaron señales con ninguno de los dos algoritmos evaluados. Entre los efectos adversos que se detectaron sólo con PRR figuraron: conducta agresiva, anemia aplásica, angor, angioedema, cetoacidosis diabética, hepatitis, neumonitis intersticial, pancreatitis, psicosis, insuficiencia renal, convulsiones, trombocitopenia y taquicardia ventricular. Los eventos detectados por PRR antes que por MGPS incluyeron agranulocitosis, obstrucción intestinal, encefalopatía, alucinaciones, púrpura de Schoenlein Henoch, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome vasculítico. El desarrollo de una estrategia de farmacovigilancia óptima debería individualizarse sobre la base de la consideración de la naturaleza de la droga y la de sus eventos relacionados. En la mayoría de los casos en los cuales un CDE provocó una señal de informe desproporcionado, la señal se generó de forma más anticipada con los PRR que con MGPS. Ningún evento médicamente importante fue señalado sólo por MGPS. Sin embargo, parece claro que el volumen de señales generado por sí mismo es un criterio inadecuado para la comparación y que se debe considerar la naturaleza clínica de los eventos que fueron señalizados y el diferente tiempo de aparición de estas señales. La aceptación de criterios umbrales comúnmente recomendados para los algoritmos *data mining* analizados en este estudio como puntos de referencia universales para la detección de señales no está justificada.

---

## EVALUACION DEL USO DE BASES DE DATOS RETROSPECTIVAS PARA LA REALIZACION DE VALORACIONES ECONOMICAS DE LOS MEDICAMENTOS

*Revisión de la literatura en idioma inglés con respecto a las drogas empleadas para el asma*

Lund, Suecia:

Se requiere mayor transparencia cuando se presentan los materiales, métodos y resultados para incrementar la utilidad de los estudios a partir de bases de datos.

Fuente científica:

[ *Pharmacoeconomics* 22(12): 771-791, 2004] – aSNC

Autores

Berggren F

Cuando se realiza la evaluación de los fármacos, las características de los estudios clínicos tradicionales no permiten la observación de su comportamiento en la vida real ya que todas las alternativas se determinan de antemano (es decir, el tipo de fármaco, la dosificación, el número de consultas, etc.). Por otro lado, un estudio basado en bases de datos prospectivos o retrospectivos que contienen datos de la vida real puede permitir un examen sobre el comportamiento de los pacientes y de los facultativos en un ámbito real y pueden usarse para establecer la relación entre el empleo de la droga, el estado de salud del paciente y la cantidad de atención utilizada en la práctica. El autor decidió revisar la calidad y la potencial aplicación relacionadas con las normas de estudios retrospectivos publicados en los cuales se realizó una evaluación económica del uso de drogas (pero no de grupos terapéuticos como los corticosteroides) para el asma. La búsqueda se efectuó a través de las bases de datos Embase y Medline con las palabras clave "asma" y "costos", e identificó 1 045 publicaciones en la primera base de datos y 971 en la segunda. De éstos, 16 realizaron evaluaciones económicas comparativas, es decir análisis de los costos y de sus consecuencias, por lo cual se incluyeron en este artículo. El número de pacientes incluido en cada

uno de los estudios varió entre 279 y 33 939. Ningún artículo cumplió con todos los criterios para ser considerado como una evaluación económica “buena” de acuerdo con la terminología propuesta por Drummond. El autor considera que no es realista esperar que todos los estudios satisfagan la totalidad de estos criterios; sin embargo, sirven para señalar posibles debilidades. En la mayoría de los trabajos el problema principal no fue un análisis defectuoso sino la presentación escueta de los métodos y de los resultados. En este aspecto, cuatro de los trabajos analizados tuvieron mayor calidad debido al aporte de información en forma más detallada. Todos estos estudios fueron publicados en revistas científicas revisadas por pares, lo que fue un seguro de calidad. Sin embargo, la diferencia en la transparencia de las diferentes publicaciones indica que existe espacio para la mejoría de algunas de éstas. Los datos proporcionados por la mayoría de los artículos tuvieron una capacidad limitada para la información sobre la toma de decisiones. El autor concluye a partir de esta revisión que, desde una perspectiva de las políticas o planes de acción, la información sobre la calidad y la integridad de las bases de datos empleadas necesita mejorarse debido a que los resultados de muchas de las evaluaciones pueden ser informativos, pero no lo suficientemente transparentes como para permitir la entrega de conclusiones en cuanto a la toma de decisiones; que la descripción de la conducción de los estudios y los análisis necesita ser más exhaustiva, y que sería deseable que las publicaciones permitan un espacio mayor para la presentación minuciosa de los métodos y los resultados. La falta de transparencia puede limitar el empleo de los estudios retrospectivos como base para las políticas, en comparación con los ensayos controlados y aleatorizados, a pesar del valor adicional de los análisis de bases de datos cuando están bien realizados. Se requiere mayor transparencia para presentar los materiales y los resultados para incrementar la utilidad de los estudios de bases de datos.

---

## DILEMAS ETICOS EN LOS ENSAYOS CLINICOS DE DROGAS

### *Un análisis de revisión*

Atenas, Grecia :

Este trabajo discute los principales problemas éticos en la realización de ensayos clínicos especialmente en lo que respecta a infecciones, conflictos de interés, financiación y publicación de los resultados.

Fuente científica:

[**International Journal of Antimicrobial Agents** 24(1):24-31, Jul 2004] – aSNC

Autores

Daikos GK

Los ensayos clínicos son esenciales para la medicina basada en la evidencia, ya que si la misma no está a favor de un nuevo tratamiento, método diagnóstico u otra práctica médica, estos no serán aceptados. Sin embargo, este tipo de estudios se enfrentan a una gran cantidad de problemas éticos para ser llevados a cabo. Históricamente diversas drogas como los antibióticos, por ejemplo, fueron descubiertos y sus beneficios establecidos sin la realización de estudios clínicos. Sin embargo, bajo las condiciones actuales de control y regulación, drogas como las sulfonamidas y la penicilina no hubieran sido aprobadas para su uso en humanos. En este trabajo, George K Daikos, investigador de la Fundación Aphiareion de Estudios Quimioterapéuticos, realiza una revisión sobre los principales dilemas éticos que se presentan en el desarrollo de ensayos clínicos. En ocasión del 50° aniversario del Código de Nüremberg, se llamó la atención de especialistas en ética médica sobre el Estudio Tuskegee de Sífilis (TSS) que había reclutado a 431 agricultores negros con sífilis latente para realizar un análisis prospectivo de evaluación de la historia natural de la enfermedad. El mismo se inició en el año 1932 cuando sólo estaban disponibles el salvarsan y el bismuto para el tratamiento; sin embargo los participantes sólo eran observados y no recibían ningún tratamiento. El estudio continuó hasta 1972 cuando ya en 1947 se había comprobado que la penicilina era

efectiva para la cura de esta enfermedad. Fue en ese mismo año cuando se estableció y aceptó el Código de Nüremberg como base ética para las investigaciones en humanos. Los pacientes del Estudio TSS fueron forzados a continuar sin tratamiento arguyendo los investigadores que dicha investigación era una oportunidad irrepetible. En la actualidad el desarrollo de una nueva droga para uso clínico comprende un costo de 300-600 millones de dólares. Gran parte del dinero para los ensayos clínicos proviene de la industria farmacéutica. En los últimos años se han desarrollado otras instituciones como las Organizaciones de Investigación Clínica (CRO) que se especializan en un rápido reclutamiento de los pacientes requeridos para el estudio que deben brindar un consentimiento informado por escrito. Sin embargo, en muchos casos estas instituciones trabajan con médicos del ámbito de atención primaria que reciben un pago por cada paciente y a menudo no informan a los mismos que son participantes de un ensayo clínico. Esto ha generado nuevos problemas en este contexto. En este ámbito se generan también diversos conflictos de interés. Muchos de los médicos que colaboran con la industria farmacéutica como consultores o investigadores tienen al mismo tiempo posiciones en el gobierno o en universidades. Estos conflictos pueden ser no sólo de tipo económico sino también de índole científica en términos de originalidad y publicaciones. Otro problema concerniente a los ensayos clínicos se refiere a la publicación de los resultados. En muchas ocasiones las industrias farmacéuticas acumulan información de estudios con resultados poco favorables y no los publican. En este contexto, el departamento de publicidad de la empresa busca la aprobación de la FDA para su droga, mientras que los investigadores están interesados en publicar en revistas científicas de alto impacto. Recientemente se estuvo discutiendo el cumplimiento de los principios éticos en ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo, sobre todo en el contexto de estudios realizados en pacientes con SIDA conducidos en Africa que no cumplían con los mismos. Los pacientes eran observados a lo largo de 30 meses sin recibir tratamiento; para lo cual los investigadores argumentaban que en tales países los pacientes HIV positivos no podían pagar el tratamiento. El hecho es que es más fácil y barato para los investigadores reclutar gran cantidad de pacientes sin tratamiento en estos países, el problema es que no sería ético. Existe preocupación además sobre cuán ético sería el uso de placebo en estudios aleatorios cuando existe algún tratamiento efectivo. En este contexto los investigadores no quieren resignar la potencia que brinda el análisis comparativo con respecto al placebo. Es más ética la comparación de un nuevo tratamiento con uno previo con el fin de demostrar eficacia comparable o superior. Otro de los principios éticos y científicos fundamentales en la experimentación con humanos en estudios aleatorios es el de incertidumbre, por el cual el paciente sólo debería participar en un estudio si se desconoce cuál de las dos ramas de tratamiento podría beneficiarlo más. Los pacientes también deberían ser informados acerca de posibles riesgos por participar en este tipo de estudios. Queda mucho por discutir sobre este tema e incluso día a día van surgiendo nuevas apreciaciones al respecto. Sin embargo, en las condiciones actuales y desde el punto de vista ético todos los ensayos clínicos deberían tratar de cumplir la mayor cantidad de principios posibles para proteger en primer lugar a los individuos participantes y asegurar en segundo plano la eficacia de la investigación.

## EL ENTRENAMIENTO FARMACOECONOMICO DEL MEDICO

### *¿Cuáles son las falencias de los programas de formación?*

Texas, EE.UU :

La necesidad de formación en el campo de la farmacoeconomía es un tema que todo el mundo entiende. Los autores plantean que, sin embargo, la formación actual deja mucho que desear y proponen, como método para mejorarla, la constitución de "objetivos o metas" educativas para poder estandarizar la formación y obtener mejores resultados

Fuente científica:

[*Pharmacoeconomics* 22(3): 139-147, 2004] – aSNC

Autores

Rascati, K; Drummond, M; Annemans, L y Davey, P

La necesidad mundial de educación interdisciplinaria en farmacoeconomía va en aumento. Diversos autores de distintas disciplinas y países debatieron respecto de este tema. El punto central del congreso anual 2002 de la Asociación Europea de Estudiantes de Farmacia fue la farmacoeconomía. Los expositores del congreso discutieron el papel de la farmacoeconomía en la toma de decisiones y resaltaron que es vital proporcionarles a los alumnos de farmacia un nivel básico de entrenamiento en economía de la salud. Una encuesta realizada entre los graduados de las facultades de medicina estadounidenses reveló que la mayoría de los participantes tenían inadecuada formación en la "práctica médica rentable". En Suecia, una encuesta realizada entre los integrantes de los comités reguladores de medicamentos buscó identificar los obstáculos existentes ante el uso creciente de los estudios farmacoeconómicos para la toma de decisiones; el problema más común (de acuerdo con el 75% de los participantes), fue la reducida competencia de los miembros de los comités en economía de la salud. Otros autores destacaron que la mayor barrera para el uso de las evaluaciones económicas en salud, en Japón, por ejemplo, son conocimiento y habilidad escasos. Incluso en los países donde existe una larga trayectoria de evaluaciones farmacoeconómicas para la toma de decisiones, las encuestas recientes respecto de la calidad de dichas evaluaciones muestran que aún necesitan mejorarse. El objetivo del presente estudio es verificar la necesidad de una enseñanza multidisciplinaria internacional en farmacoeconomía, resumir las tendencias educativas presentes en la bibliografía y recomendar los métodos adecuados para evaluar los objetivos de la educación. Para ello los autores llevaron a cabo una búsqueda bibliográfica de febrero a mayo de 2003. A nivel mundial, existe una creciente demanda de personas capacitadas para interpretar las investigaciones farmacoeconómicas. Este es un campo relativamente nuevo, que toma prestados conceptos de otras disciplinas preestablecidas, como economía y psicometría, pero del cual nadie sabe cómo debería ser la formación en él. Es difícil ser un experto en todas las especialidades necesarias en este campo, por ello, se recomienda que en los proyectos de investigación exista un grupo interdisciplinario. En este equipo, los diferentes niveles de habilidades deberían distribuirse entre los distintos miembros. Sin embargo, el equipo solo trabajará de manera eficaz si cada uno de los miembros tiene suficiente conocimiento de las otras disciplinas, a fin de permitir una interacción completa de todas las capacidades. La educación en farmacoeconomía se ofrece a través de muchas vías: posgrados, becas, cursos de educación continua, etc. A pesar de que muchos empleadores (industria farmacéutica) prefieren graduados en farmacoeconomía para conducir sus investigaciones, el entrenamiento farmacoeconómico es importante en todos los niveles, especialmente para aquellos que deben interpretar los datos. En EE.UU. el número de universidades farmacéuticas que brindan formación farmacoeconómica de pregrado y posgrado ha aumentado paralelamente con la demanda. Sin embargo pese a que existe mucha información sobre los programas de entrenamiento de otras disciplinas, es difícil encontrar dicha información sobre las tendencias educativas en este campo. Existe una necesidad de entrenamiento farmacoeconómico en muchos niveles, aunque la especificidad del entrenamiento varía de acuerdo con quién la reciba, la experiencia de los alumnos y el nivel de educación deseado; por ello es necesario considerar cierta estandarización. Establecer metas en el aprendizaje es el primer paso. Los objetivos educativos claros son también útiles para la autoevaluación y para el diseño de las herramientas de valoración

de la formación. Los objetivos del aprendizaje pueden definirse como el conocimiento, habilidades y actitudes necesarias para que el alumno cumpla el papel social que se espera de él. Los autores consideran que es posible mejorar la estandarización del proceso educativo; aunque que todavía queda mucho por hacer a fin de alcanzar un real consenso respecto de los resultados esperados para la formación en farmacoeconomía.

---

## EL CONOCIMIENTO COMO BIEN PUBLICO MUNDIAL Y SU RELACION CON EL SISTEMA DE PATENTES

### *El ejemplo del conocimiento genómico.*

Norwich, Inglaterra. :

El concepto de bienes públicos mundiales proporciona una justificación económica normativa para modificar algunos aspectos del actual sistema de patentes y para crear mecanismos complementarios que respondan a las necesidades de salud de los países con menores ingresos

Fuente científica:

[**Bulletin of the World Health Organization** 82(5):385-389, May 2004] – aSNC

Autores

Smith, R.; Thorsteinsdóttir, H.; Daar, A.; Gold, R. y colaboradores.

La genómica, el estudio pormenorizado del conjunto de los genes de un organismo y de sus interacciones, repercutirá enormemente en la manera de diagnosticar, prevenir y tratar las enfermedades en el nuevo milenio. Aunque encierra un extraordinario potencial para mejorar la salud mundial, la genómica desafía a quienes se encargan de formular las políticas de salud, a encontrar la manera de asegurar que sus beneficios sean aprovechados equitativamente en todas las poblaciones y en todas las naciones. De acuerdo con lo que algunos autores han dicho previamente, la genómica es un bien público pero sus cualidades no están optimizadas en los países en desarrollo, y esto necesita una acción colectiva. En este artículo, los autores evalúan las consecuencias de la real percepción del sistema de patentes y sugieren maneras de mejorar y suplementar el sistema a fin de alcanzar una distribución más equitativa. El objetivo del sistema de patentes es estimular la creación, difusión y utilización del conocimiento para el beneficio de la sociedad. Esto se logra mediante la creación de "derechos" privados sobre las ideas prácticas que, sin las patentes, estarían libremente disponibles para todo el mundo. Mediante la creación de esos derechos privados, el sistema de patentes busca estimular a los individuos a invertir en la creación y difusión del conocimiento, proveyéndolos de un mecanismo que evita que otras personas utilicen sus conocimientos de forma gratuita. Los sistemas de patentes son, por naturaleza, de alcance nacional. Un país puede adoptar un sistema si ese sistema estimula la creación de nuevo conocimiento (o productos que representen ese conocimiento) en el país. Los sistemas nacionales de patentes no están diseñados para beneficiar a los ciudadanos de otros países. Es en este punto donde las patentes se oponen a la naturaleza de bien público mundial del conocimiento genómico. La mayoría de los bienes tienden a ser de naturaleza privada, lo que significa que una persona puede efectivamente excluir a las otras del uso de dicho bien o del beneficio generado por su uso. Los bienes privados también son rivales en el consumo, una vez consumidos por una persona, no pueden serlo por otra. Las patentes generan derechos sobre bienes públicos, como la investigación en salud, y brindan a sus tenedores su monopolio temporal (de al menos 20 años), durante el cual pueden comercializar los productos de su investigación y por lo tanto recuperar los costos del desarrollo y generar ganancias. Los autores remarcan que las patentes alteran el carácter de bien público de los productos, dado que permiten a los individuos excluir a los otros de la utilización del conocimiento. Pero aclaran que esta alteración se justifica sobre la base de que el público recibe un beneficio compensatorio por esta pérdida de acceso, es decir un estímulo para la futura investigación. El sistema de patentes hace esto al exigirles un precio a quienes obtienen derechos privados sobre el conocimiento: distribuir los resultados de su investigación al público. Los sistemas nacionales de patentes se basan en la premisa de que la ganancia de la difusión del

nuevo conocimiento compensa por la pérdida de acceso durante el período del monopolio temporal. Según los autores, a fin de promover el conocimiento genómico como un bien público debe reconocerse cuándo recalibrar el sistema de patentes con relación a los países de menores recursos, para poder estimular el desarrollo y reconocer la necesidad de medidas suplementarias. Las políticas de patentamiento del conocimiento genómico son necesarias para cualquier tipo de abordaje, y ésta es un área donde las organizaciones internacionales pueden ser especialmente útiles para negociar con los gobiernos, la industria y otros participantes clave y quizá también para diseñar y encarar esas políticas.

---

## PROPONEN INCENTIVAR LA PARTICIPACION INFANTIL EN LOS ENSAYOS CLINICOS

### *Estudio que analiza los factores determinantes de la reducida participación infantil en ensayos clínicos*

New South Wales, Australia :

La realización de ensayos clínicos con niños representa con frecuencia un mayor desafío relacionado con la proporción de niños que pueden ser seleccionados, debido a la necesidad de que sean los padres o cuidadores los que tomen esa decisión

Fuente científica:

[**Lancet** 364(9436):803-811, Ago 2004] – aSNC

Autores

Caldwell P, Murphy Sh, Butow Ph y otros

La realización de ensayos clínicos con niños implica una mejoría significativa en la atención de la salud infantil; un buen ejemplo es el de la leucemia linfoblástica aguda infantil, en el que la supervivencia a 5 años mejoró desde el 25% al 70%, producto de la realización de estudios multicéntricos. Existen pocos estudios pediátricos, por lo general circunscriptos solamente a ciertas patologías; por consiguiente, en ocasiones los niños son sometidos a numerosas intervenciones inefectivas e incluso perjudiciales. En relación con este último aspecto, padres, familiares y médicos se ven obligados a extrapolar los resultados de estudios realizados en adultos. Los hallazgos así obtenidos son en realidad poco confiables debido a que los niños presentan un metabolismo diferente, con respuestas variables en relación con el tratamiento y ciertas reacciones son específicas. Los beneficios de la participación de los niños en estudios controlados aleatorizados incluyen el acceso a nuevos tratamientos que pueden no estar disponibles rutinariamente. La Declaración de Helsinki requiere que el tratamiento ofrecido al grupo control sea el mejor tratamiento estándar y que el grupo experimental reciba el tratamiento propuesto, tan bueno o mejor que el estándar. Investigadores del *Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia*, llevaron a cabo una búsqueda integral de informes científicos, en las bases de datos Medline y Embase, mediante las palabras clave "niños" y "ensayos clínicos". Los autores realizaron asimismo búsqueda manual de listas de referencias de artículos de importancia, revisiones y conclusiones de reuniones científicas. Uno de los hallazgos relevantes se relacionó con el reconocimiento de que no siempre se tuvieron en cuenta los derechos de los niños para la participación en ensayos clínicos; sin embargo, constataron ciertos cambios en este aspecto, debido a que la comunidad en general y la científica en particular, observaron la necesidad y favorecieron la realización de modificaciones en las legislaciones. La puesta en marcha de ensayos clínicos con niños representa con frecuencia un mayor desafío, relacionado con la proporción de niños que pueden ser seleccionados, en parte debido a la necesidad de que sean los padres o cuidadores los que tomen esa decisión. Los autores enfatizan que, en general, sin la certeza de lo que puede ser más apropiado, los padres y pediatras optan por nuevas intervenciones o cuidados estándar, en comparación con la participación en ensayos clínicos.