



Volumen 2, Número 1, Junio 2005



México

Resúmenes SIIC

● ANALISIS FARMACOECONOMICO Y SU INFLUENCIA SOBRE LA INVESTIGACION Y DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

Lund, Suecia

La farmacoeconomía puede ser utilizada para asistir en las decisiones de asignación de recursos, es decir apoyar a la industria para desarrollar productos más eficientes de una manera más eficaz.

Pharmacoeconomics 23(1):1-12, 2005

Autores:

Miller P

Institución/es participante/s en la investigación:

AstraZeneca R&D, Lund, Suecia

Título original:

[Role of Pharmacoeconomic Analysis in R&D Decision Making: When, Where, How?]

Título en castellano:

Papel del Análisis Farmacoeconómico sobre la Toma de Decisiones en Investigación y Desarrollo: Cuándo, Dónde, Cómo

Los agentes económicos racionales procuran maximizar las utilidades de sus inversiones. La farmacoeconomía (FE) procura proveer a los pagadores, médicos y pacientes información explícita en cuanto a la utilidad de sus inversiones y las relaciones existentes entre ellas. Esta información económica sumada a otros factores, influirá a estos grupos en algún grado. Debido a que la valoración del dinero es un argumento clave en la función de demanda para la mayoría de los bienes (incluidas las drogas), los clientes generalmente tienen preferencia por los productos costo-efectivos. La industria farmacéutica tiene claros incentivos para producir información económica relevante, pero además por su interés comercial para producir productos que sus clientes quieran adquirir.

El desarrollo de nuevos fármacos es una empresa prolongada, costosa y riesgosa.

En las fases preliminares del desarrollo de un medicamento la industria puede enfrentar un problema de selección adverso, en donde es incapaz de distinguir entre los buenos y los malos proyectos. Pero a pesar de esto, las decisiones, aunque inciertas, deben ser tomadas y se destinan recursos significativos del área de investigación y desarrollo (ID) a estos proyectos. La economía considera el destino de los recursos y debe tener una función en la toma de decisiones del desarrollo farmacológico.

La FE ha evolucionado rápidamente en el transcurso de los últimos 10 años y la hipótesis de este trabajo es que se está aún muy lejos de optimizar su utilización en las fases preliminares del desarrollo de medicamentos.

El cuándo y el dónde de la FE

Hasta la fecha el objetivo de la FE ha sido generar información que influya en los clientes, obtener consensos de regulación y de reembolsos, y tender a aumentar el éxito comercial de las empresas.

El desarrollo de los medicamentos involucra muchos recursos y varias alternativas. La FE puede ser utilizada para asistir en las decisiones de asignación de recursos, es decir apoyar a la industria para desarrollar productos más eficientes de una manera más eficaz. De esta manera podrán invertir en los productos adecuados y comunicar adecuadamente al mercado los costos y alcances de dichos productos. Se sabe que el propósito de la FE es mejorar la eficiencia en el uso de los recursos a través del mejoramiento de la toma de decisiones. Tradicionalmente esto ha significado el análisis económico durante la fase III del desarrollo para avalar a los tomadores de decisión externos. La FE también posee una función crítica en asistir a la toma de decisiones internas (dentro de una compañía), papel dual que es clave ya que el primero se refiere a maximizar los ingresos provenientes de las ventas y el último a minimizar los costos. Según los autores, habría tres aspectos agregados ya que la FE puede explotar avances metodológicos en la evaluación económica, integrarse con un amplio espectro de actividades y revisar el sentido de la oportunidad de las actividades farmacoeconómicas dentro del ciclo de vida del producto.

Se dispone de algunos datos respecto del papel de la FE en ID. Una encuesta reciente mostró que se gasta tanto como el 5% de los recursos de ID en los estudios farmacoeconómicos, sólo el 16% de todos los estudios de este tipo corresponden a las fases preliminares (preclínica hasta fase II) y los encuestados esperaban que dichos guarismos se incrementaran hasta el 23% en 2005. En otro estudio se encuestó a 45 jefes de departamento de 31 empresas matrices de Europa y EE.UU. Solamente el 42% manifestó que la política de la compañía había sometido a todos sus productos al análisis farmacoeconómico alguna vez.

Se esgrimieron razones tales como las limitaciones de los recursos internos, el potencial científico y comercial del producto, la posibilidad de obtener los datos necesarios, la necesidad de justificar el valor del producto, la perspectiva de que éste sea costo-efectivo y que existían diferencias clínicas significativas respecto de los fármacos de comparación. La encuesta también mostró que las gerencias generales creían tener poco o ningún conocimiento de la importancia estratégica de la FE.

Razón fundamental del análisis farmacoeconómico preliminar

El análisis preliminar de una nueva droga influye sobre el diseño de los programas de desarrollo clínicos y no clínicos (qué información se recoge y cuándo se lo hace), la selección de proyectos y las decisiones de terminación además de las estrategias de precios más adecuadas.

Durante el desarrollo de un fármaco existe la necesidad de contemplar tanto aspectos de la eficacia técnica como de la asignación de recursos con el fin de optimizarlos. La eficacia técnica se refiere a la identificación de los medios más adecuados para alcanzar un determinado objetivo, una vez que éste haya sido considerado valedero. Por ejemplo, la manera menos costosa de demostrar un criterio de valoración determinado para una droga. Así, esto se relacionará con aspectos del programa de desarrollo clínico tales como el tamaño de la muestra, sus características, las drogas a comparar, la duración del estudio y su conveniencia. La eficiencia en cuanto a la asignación de recursos se refiere a la maximización de la salida al escoger entre las distintas opciones de inversión y busca optimizar la distribución de los recursos a través de todos los proyectos para así aumentar los beneficios.

Se ha estimado que el costo promedio de un nuevo medicamento es de 802 millones de dólares (valores de 2000). Los factores críticos que aumentan los costos de ID incluyen a los cada vez más grandes y costosos ensayos clínicos, las nuevas indicaciones para los productos que contemplan enfermedades crónicas y degenerativas más caras así como el incremento del gasto tecnológico y de mano de obra. El análisis farmacoeconómico preliminar puede reducir el gasto del total de la cartera de ID al eliminar en forma precoz los proyectos poco atractivos y hacer hincapié en los costos de oportunidad en donde los recursos ahorrados se asignan a proyectos más interesantes. Los costos aumentan significativamente a medida que un fármaco progresa a través de las etapas de su desarrollo. La tasa de desgaste de los nuevos fármacos es elevada y disminuye progresivamente a través de las etapas mencionadas. Sin embargo, una proporción en aumento del desarrollo de nuevos fármacos es detenida en virtud de razones económicas, incluso hacia el final de la fase III, habiendo consumido recursos exorbitantes de ID y contribuido con ningún beneficio. Las decisiones de terminación de desarrollo tempranas pueden reducir significativamente los costos. Se ha mostrado que trasladar el 5% de los fracasos clínicos de la fase III a la fase I puede reducir los costos de desarrollo clínico hasta un 7.1%.

El desarrollo farmacológico se caracteriza por una distribución muy sesgada respecto de los beneficios de la inversión. Un estudio ha mostrado empíricamente que para la mayor parte de las drogas comercializadas el beneficio neto es menor que el de los costos de desarrollo. Una muy

pequeña cantidad de drogas es la que en efecto subsidia el grueso de los gastos de ID. Otra característica inherente al desarrollo de nuevos fármacos es lo prolongado de su curso, por lo que al utilizar la totalidad del tiempo del ciclo de desarrollo se asegura que toda la evidencia disponible se utilice para apoyar dichos productos y se optimice la toma de decisiones. Con la aplicación de modelos, a pesar de la incertidumbre considerable, es posible estimar el costo-efectividad esperado y el impacto sobre el presupuesto bajo condiciones diferentes además de determinar las posibles franjas de precios en las fases preliminares del desarrollo. En la mayoría de los casos el modelo económico es la interfaz con los que toman decisiones de manera externa (pagadores y reguladores). Tres análisis críticos determinan el intervalo de precios óptimo: el análisis farmacoeconómico, el financiero interno y el ambiental. Los modelos de precios preliminares integrados a la epidemiología, los aspectos clínicos y los resultados pueden ser utilizados de dos maneras diferentes. En primer lugar, la comprensión de la sensibilidad de los resultados de costo-efectividad esperados a los diferentes precios de los productos podría ser útil. Por otro lado, el precio puede ser fijado a fin de estudiar las características del umbral de los productos (eficacia, tolerabilidad), las que se requerirán para obtener una viabilidad comercial y de costo-efectividad.

El cómo de la FE en ID preliminar

Hasta la actualidad, la principal herramienta farmacoeconómica ha sido el ensayo a cuestas (*piggyback trial*) en donde los costos y las variables resultado son recogidos de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y a gran escala a lo largo de toda la fase III. Además de los problemas conocidos asociados con este modelo experimental, que no refleja el uso de los recursos del mundo real, existe el de la oportunidad. La fase III no es el momento ideal para evaluar las características económicas de una droga y, hasta ahora, los análisis farmacoeconómicos preliminares que se han llevado a cabo frecuentemente no fueron aceptados como creíbles, debido a problemas en cómo combinar la información de varias fuentes y cómo lidiar con la incertidumbre.

Recientemente se han adaptado un número de técnicas provenientes de diferentes disciplinas tales como la inversión financiera, economía ambiental, matemáticas y estadística a fin de favorecer la toma de decisiones en ID. El punto crítico de estas técnicas es el salto de un análisis determinístico con un simple "qué sucedería si" como análisis de sensibilidad a un análisis estocástico con pruebas de sensibilidad probabilística y la cuantificación de la incertidumbre.

En este contexto, los métodos bayesianos se adaptan muy bien al análisis farmacoeconómico de ID.

La simulación de un ensayo clínico (CTS) es una técnica que utiliza un conjunto de relaciones matemáticas que sintetizan los conocimientos disponibles de la acción de una droga (farmacocinética y farmacodinámica), la progresión de la enfermedad (historia natural y efectos placebo) y la variabilidad del sujeto (modelos de correlación covariados, variabilidad de los parámetros de población y variabilidad residual). Los parámetros se caracterizan por distribuciones probabilísticas. Muchos ensayos clínicos "virtuales" pueden realizarse aplicando la simulación de Monte Carlo a fin de predecir la respuesta clínica. Los modelos matemáticos permiten todas las asunciones y relaciones (tasas de abandono, adhesión, características de la población objetivo) que pueden ser modificadas para demostrar el efecto sobre los resultados. El objetivo del CTS es estudiar y optimizar el diseño de los estudios de fase III.

El método denominado valor de la opción estudia la alternativa de detener el desarrollo de una droga, el costo de ésta, la oportunidad de cada estudio en el programa de desarrollo y el número y oportunidad de los puntos de decisión.

También se han propuesto modelos que utilizan métodos bayesianos que asumen que el valor comercial de una droga evoluciona durante el desarrollo como un proceso estocástico al tiempo que se dispone de más datos acerca de ésta.

Para la toma de decisiones también se ha empleado el índice de Pearson, es decir la relación entre el valor y los costos esperados de un proyecto (razón costo-beneficio), para priorizar los diferentes proyectos de una cartera basados en escenarios simples. Se ha señalado lo limitado de este método ya que los factores externos pueden influir sobre la probabilidad de éxito.

El criterio de los valores actuales netos (NPV) es una herramienta importante que calcula el valor actual de un flujo de fondos futuro, que se calcula mediante la diferencia entre los costos (inversión) y los ingresos descontados a lo largo del tiempo. Si el NPV es mayor que 0 significa que el valor actual del flujo de dinero que será generado por el proyecto es positivo. Sin embargo, la incertidumbre y la irreversibilidad de ciertas decisiones deben ser tomadas en cuenta, ya que el comportamiento real de los inversores no siempre concuerda con los cálculos tradicionales del NPV.

Por lo tanto, las compañías son cautas en cuanto a las grandes inversiones y se ha observado que son reacias a entrar o salir de un mercado aun cuando las reglas NPV sugieran que deberían. Las empresas rechazan tomar decisiones inciertas e irreversibles ya que buscan retener el valor de disponer de las opciones.

Otra estrategia es la evaluación de la inversión, cuyo objetivo es maximizar el NPV esperado del diseño de un estudio propuesto. Los diseños de distintos estudios son explícitamente comparados utilizando sus NPV esperados, los cuales se estiman en base a tres elementos: costo, demanda e ingresos. El costo descontado (valor actual) de un ensayo clínico es una función del tamaño de la muestra y los costos de la totalidad de las drogas utilizadas durante el estudio. Se describen tres funciones de demanda. La demanda deseada es función del precio del medicamento y otros factores que incluyen la solidez de los datos disponibles.

La demanda actual será algo menor que la deseada, determinada por la tasa de difusión. La demanda esperada es función de las características esperadas de las drogas y de parámetros como la eficacia, que a su vez es función del tamaño de la muestra y del poder estadístico. Por último, el ingreso es función de la demanda esperada promedio, el precio de la droga y el período de ventas. El análisis de decisiones puede utilizarse a través de técnicas denominadas análisis de los umbrales, a fin de evaluar la probabilidad del costo-efectividad de las drogas en desarrollo. Un modelo económico simple es delineado de manera tal que, con información parcial acerca de una droga en desarrollo, se lo compara con las terapias de referencia y una estrategia de "no hacer nada". Los costos esperados y los años de vida ajustados por la calidad (QALY) de la nueva droga son funciones de dos parámetros desconocidos (por ejemplo, la probabilidad de un evento adverso y un episodio agudo ocurrido durante el tratamiento).

El análisis del umbral identifica los valores del parámetro por el cual los factores de comparación son equivalentes para la medida de interés, es decir qué valores pueden tomar todos los parámetros desconocidos de manera tal que los costos de los distintos tratamientos sean los mismos o qué valores pueden tomar si los QALY esperados son iguales. El beneficio esencial de esta estrategia es que, aunque los parámetros críticos para estudiar el costo-efectividad pueden ser desconocidos, el análisis del umbral permite una consideración formal del impacto del costo-efectividad de las combinaciones de los parámetros desconocidos.

Las técnicas del valor de la información (VOI) tienen aplicación tanto en la administración de carteras de valores como en el diseño de programas de desarrollo clínico y así pueden ofrecer eficiencia en la asignación potencial de recursos y en áreas técnicas. La idea pivote del VOI es que existe una diferencia en los reembolsos de decisiones tomadas con información perfecta y las realizadas en condiciones de incertidumbre. Las decisiones equivocadas, tales como continuar asignando recursos de ID a lo que es una droga costo-inefectiva, ocurren debido a la incertidumbre. Este tipo de decisiones tiene un costo financiero y de oportunidad. El costo esperado de la incertidumbre es función de la probabilidad de que una decisión basada en la información existente (incierto) sea equivocada y de la escala de consecuencias al implementarla. El concepto de valor esperado de la información perfecta (EVPI) puede ser útil para los que toman decisiones para determinar el costo de los esfuerzos para disminuir la incertidumbre y recoger información adicional.

Discusión

Dos factores no relacionados influenciarán el uso adecuado de los análisis farmacoeconómicos durante el desarrollo de un fármaco: el relativo poder del farmacoeconomista para obtener cambios en organizaciones farmacéuticas excesivamente reguladas, manejadas a través de un conjunto de procedimientos y prácticas y, en segundo lugar, la influencia e impacto percibidos que posee la evidencia económica en todos los estadios de la toma de decisiones, los de la firma, autoridades reguladoras o los consumidores. El primer factor concierne a la información. La FE es una disciplina en evolución por lo que puede no haber un modelo de la mejor práctica y no ser parte de las estructuras empresariales. Los directores de proyectos pueden tener miedo de agregar tiempo y costos al desarrollo y sentirse poco cómodos con especialidades ajenas a los programas de desarrollo de estudios clínicos tradicionales.

El segundo factor se relaciona con los incentivos. El grado de importancia dado a la FE en el desarrollo depende fundamentalmente de las relaciones existentes entre la información económica (costo-efectividad, reclamos monetarios) y el comportamiento de los consumidores. Los autores se preguntan cuánto de estas conductas está influido por la provisión de información económica. Indudablemente la FE ha evolucionado de una manera ardua. En sus principios tenía una función comercial, parte de la asistencia de mercadeo para las ventas.

Posteriormente, al tiempo que esta disciplina y el marco regulador evolucionaban, la FE se tornó más basada en la evidencia y una parte importante de la política de precios y reembolsos.

Conclusión

Los datos farmacoeconómicos no pueden volver buena a una mala droga, lo que sí pueden promover es el entendimiento de los que la desarrollan en cuanto a sus características. La toma de decisiones mejora con la información provista por la FE, por lo que un proyecto no viable puede ser terminado más rápidamente y los recursos disponibles asignados a propuestas más atractivas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué se entiende por análisis de decisiones en farmacoeconomía?

- A. Una estrategia cuantitativa para tomar decisiones bajo condiciones de incertidumbre.**
- B. Una estrategia cualitativa para tomar decisiones bajo condiciones de certidumbre.**
- C. Una estrategia cuantitativa para tomar decisiones bajo condiciones de certidumbre.**
- D. Una estrategia cualitativa para tomar decisiones bajo condiciones de incertidumbre.**

Respuesta Correcta

CONSIDERACIONES SOBRE LA EDAD Y EL SEXO PARA EL EMPLEO DE FARMACOS EN GERIATRIA

Worcester, EE.UU.

Al considerar cualquier tópico relacionado con la salud en la población de pacientes geriátricos, se requiere un enfoque especial sobre las mujeres.

Journal of Women's Health 14(1):68-72, Ene 2005

Autores:

Gurwitz JH

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Meyers Primary Care Institute, University of Massachusetts Medical School, y Fallon Foundation, Worcester, EE.UU.

Título original:

[The Age/Gender Interface in Geriatric Pharmacotherapy]

Título en castellano:

La Interrelación entre la Edad y el Sexo en la Farmacoterapia Geriátrica

Patrones de uso de medicamentos

Entre todos los adultos ambulatorios, las tasas más elevadas de prescripción de medicamentos se encuentran entre las mujeres con de 65 años o más. En este grupo, el 81% emplea al menos una droga, y el 23% emplea al menos cinco medicamentos recetados por semana.

Estudios recientes han sugerido que el empleo de agentes farmacológicos potencialmente inapropiados entre las personas de edad avanzada se presenta en niveles que generan preocupación.

Zhan y col. estratificaron un subgrupo de 33 drogas, de la lista realizada por Beers en 1997, en tres subcategorías: las que deberían evitarse siempre, las que raramente son apropiadas y las que tienen alguna indicación pero son, con frecuencia, usadas de manera equivocada. Mediante el uso de datos del *Medical Expenditure Panel Survey* de 1996, estos investigadores informaron que el 3.2% de las mujeres en los Estados Unidos utilizaban una de las drogas que deberían evitarse siempre, en comparación con el 1.6% de los hombres. Un análisis más reciente realizado entre 2000 y 2001 informó tasas aun más elevadas: en el 6.1% de las mujeres mayores de 65 años se empleó al menos 1 de 11 drogas que deberían evitarse siempre, en comparación con el 3.8% observado entre los hombres.

Exclusión de las personas añosas y de las mujeres de la participación en ensayos clínicos

Las personas de edad avanzada han sido sistemáticamente excluidas de la participación en ensayos clínicos. Bugeja y col.

hallaron que un tercio de los trabajos de investigación publicados en las principales revistas médicas excluyeron este grupo etario sin justificación. Una encuesta reciente entre oncólogos sugirió diferentes explicaciones sobre la menor representación de estos pacientes en los ensayos de tratamiento para el cáncer y señalaron como las más importantes los requerimientos de los protocolos, los riesgos de toxicidad por la terapéutica y las características médicas y cognitivas de estos adultos. Por estas razones, aun cuando se incluyen pacientes añosos en los ensayos, por lo general son más saludables que los de la población general. Sin la presencia de datos adecuados, los facultativos están forzados a prescribir agentes sin una base sustentable de datos, o pueden elegir demorar diversos tratamientos por el temor a provocar más daño que bienestar.

La exclusión de la participación en ensayos clínicos tiene consecuencias especiales para las mujeres. Lee y col. analizaron ensayos clínicos aleatorizados sobre síndromes coronarios agudos publicados desde enero de 1966 a marzo de 2000 y hallaron que el porcentaje de mujeres incluidas aumentó levemente, del 20% en el período 1966-1990 al 25% durante 1991-2000. Además, se encontró una relación casi lineal entre la media de la edad de los pacientes incluidos y el porcentaje de mujeres que participaron en estos trabajos. Gurwitz y col. informaron hallazgos similares al describir la exclusión de las mujeres de ensayos relacionados con el infarto de miocardio.

Se requieren enfoques nuevos para alterar estos patrones de exclusión de las personas de mayor edad y de las mujeres de los ensayos clínicos. Por ejemplo, la combinación de leyes federales, regulaciones y financiamiento provocó incrementos sustanciales en el número de medicaciones estudiadas en ensayos clínicos pediátricos. Las guías de la Administración de Drogas y Alimentos estadounidense (FDA) de 1989, para aumentar la participación de personas de edad avanzada en ensayos clínicos, resultaron ampliamente ineficaces. Una regla publicada por el mismo organismo requiere que las compañías farmacéuticas incluyan una sección geriátrica separada cuando se realizan los prospectos, pero no requiere que dichas compañías efectúen estudios adicionales en este grupo etario.

Seguridad de los medicamentos y efectividad

Por lo general, los ensayos clínicos aleatorizados no incluyen un número adecuado de participantes de edad avanzada para identificar cuestiones principales de seguridad, y éste es el caso particular para las mujeres. En las raras circunstancias en las que ha participado un número importante de gente añosa en ensayos clínicos aleatorizados con drogas, podrían efectuarse análisis *post hoc* de subgrupos para determinar si existen diferencias relacionadas con la edad o con el sexo en cuanto a la eficacia de la terapéutica. Por ejemplo, el ensayo *Digitalis Investigation Group* indicó que el tratamiento con digoxina no redujo la mortalidad global en pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la función ventricular izquierda, pero sí el número de internaciones. Sin embargo, en un análisis *post hoc* por subgrupos, Rathore y col. determinaron que las mujeres que habían sido asignadas a recibir tratamiento con digoxina presentaron mayor tasa de fallecimientos que aquellas que habían sido asignadas a la rama placebo (33.1% contra 28.9%). Entre los hombres, la tasa de fallecimientos fue similar en ambos grupos terapéuticos. Los autores de este estudio concluyeron que el efecto de la terapia con digoxina es diferente entre los hombres y las mujeres, con consecuencias clínicas importantes, debido al aumento de la tasa de fallecimientos en el grupo de las mujeres.

Este estudio destaca la importancia de las investigaciones relacionadas con las variaciones según el sexo en la eficacia del tratamiento. Sin embargo, existen pocos ensayos aleatorizados que realicen pruebas para determinar efectos específicos según el sexo, y que las mujeres tienen menor

representación en los ensayos clínicos asociados con terapéuticas cardiovasculares. En ocasiones, los estudios de observación resultan de utilidad para evaluar la relación entre la seguridad de medicamento y su efectividad. Tales estudios pueden aportar información necesaria para valorar los beneficios de los medicamentos y el daño potencial en la población general a la que se le prescribe la droga. Un caso interesante se relaciona con el empleo de la terapéutica trombolítica para el tratamiento del infarto agudo de miocardio en personas arias. Los grandes ensayos clínicos aleatorizados confirmaron que esta terapéutica puede incrementar de forma sustancial la supervivencia en pacientes con esta patología. Aunque los beneficios de este tipo de terapéutica, cuando se los considera a nivel de la población en general, superan ampliamente los riesgos en los pacientes elegibles menores de 75 años, los datos que avalan su empleo en personas de mayor edad son menos claros.

Aunque durante años muchos facultativos fueron partidarios de la realización de ensayos aleatorizados sobre el tratamiento trombolítico en personas de edad avanzada, el tiempo probó que este abordaje no pudo dar los frutos que se esperaban. Por ejemplo, el estudio *Thrombolytic Therapy in an Older Patient Population* (TTO PP), diseñado como ensayo aleatorizado y multicéntrico a gran escala para pacientes de 76 años o más, 25 centros participantes pudieron incluir sólo 70 pacientes durante un año. El estudio fracasó, en parte debido a que muchos de los participantes potenciales presentaban contraindicaciones para esta terapéutica y, para aquellos que no las tenían, muchos facultativos no permitieron la aleatorización.

De esta manera, el análisis de los resultados de la terapia trombolítica en estudios de observación se ha vuelto necesario, el cual puede aportar información más realista acerca de la efectividad de los tratamientos en pacientes arios que padecen infarto de miocardio. En muchos de estos trabajos se señalaron preocupaciones importantes sobre los riesgos del uso de agentes trombolíticos en pacientes arios con infarto. Por ejemplo, los hallazgos de un estudio indicaron que, aunque la terapia trombolítica se asoció con una reducción en la mortalidad de pacientes menores de 80 años, se asoció con un aumento entre aquellos con mayor edad. Otro estudio de observación, que empleó datos del *National Registry of Myocardial Infarction 2* sugirió la existencia de una interacción significativa entre el tratamiento, la edad de los pacientes y el sexo, de modo tal que los beneficios de la terapéutica con activador tisular del plasminógeno (TPA) resultaron menos claros entre los grupos de mayor edad y entre las mujeres.

Al menos parte del efecto diferencial del tratamiento con TPA en pacientes arios con infarto de miocardio se debe a un incremento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares. En un trabajo de observación que utilizó la misma base de datos, se demostró un aumento considerable en la incidencia de hemorragia intracraneana en pacientes arios que recibieron TPA; dicha incidencia fue del 0.4% en personas menores de 65 años, 1.24% entre 65 y 74 años, y del 2.13% en personas 75 años en adelante. Además se encontró que el sexo femenino se asoció de manera independiente con esta complicación del tratamiento. En el ajuste por la edad del paciente, raza, antecedentes de accidente cerebrovascular y dosis de TPA, las mujeres presentaron un *odds ratio* de 1.59 (intervalo de confianza del 95% de entre 1.31 a 1.92) para padecer esta complicación en comparación con los hombres.

Conclusiones

En los pacientes de edad avanzada, los médicos no tienen mucha base sobre la cual sustentar sus decisiones terapéuticas que "lo aprendido acerca de las dosis, seguridad y efectividad". Una declaración empleada con frecuencia en la sección geriátrica de los prospectos de los medicamentos es: "los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de participantes mayores de 65 años para determinar si la respuesta es diferente que en los pacientes más jóvenes". Para aportar la información necesaria para ayudar a guiar las decisiones farmacoterapéuticas en pacientes arios se requieren mayores esfuerzos para incrementar la participación de este grupo etario en ensayos clínicos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con la participación de personas mayores de 65 años en protocolos clínicos?

- A. Se prefiere la participación de personas mayores de 65 años porque tienen mejor adhesión a los protocolos de estudio.*
- B. Cuando se incluyen pacientes de este grupo etario se evidencia mayor frecuencia de inclusión de mujeres que de hombres.*
- C. En este grupo de pacientes, los estudios de observación resultan útiles.*
- D. Es muy frecuente la participación de personas arias en ensayos aleatorizados y controlados con placebo.*

Respuesta Correcta

● ETICA EN LA ATENCION SOCIO SANITARIA

Barcelona, España

La identificación de conflictos éticos mediante estudios exploratorios permite diferenciar los temas con potencial riesgo ético.

Revista de Calidad Asistencial 20(1):30-34, 2005

Autores:

Ribas S, Aguado H, Tella M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Comité de Ética Asistencial de Referencia para la Atención Sociosanitaria, Región Sanitaria Costa de Ponent, Servei Català de la Salut (CatSalut), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Título original:

[Identificación de los Conflictos Éticos en la Atención Sociosanitaria. Un Estudio Exploratorio]

Título en castellano:

Identificación de los Conflictos Éticos en la Atención Sociosanitaria. Un Estudio Exploratorio

Introducción

El Comité de Ética Asistencial de Referencia para la Atención Sociosanitaria (CEARAS) es un grupo consultivo, multidisciplinario, acreditado por el Departamento de Salud de Cataluña, cuyo ámbito de actuación corresponde a una de las regiones sanitarias catalanas. Esta región tiene centros de larga estancia y convalecencia, unidades de cuidados paliativos, hospitales de día y equipos de atención domiciliaria. Una de las funciones del CEARAS es ayudar a profesionales de la salud, pacientes y familiares en el proceso de toma de decisiones en los casos en que se presente algún conflicto ético. Lo hace mediante recomendaciones que bajo ningún concepto sustituyen las decisiones clínicas de los profesionales.

Desde su puesta en marcha, los casos tratados han sido de diversa índole, referidos a aspectos clínicos pero también sociales. En todos ellos se ha contemplado el diagnóstico del paciente, sus preferencias y los aspectos socioeconómicos. Pero además, como los autores señalan, existen otros temas de interés como la sospecha de malos tratos y los conflictos en las relaciones entre profesionales de distintos niveles asistenciales. Es así que el comité consideró necesario disponer de un mapa de los conflictos éticos que se plantean con mayor frecuencia en la atención sociosanitaria desde la perspectiva de profesionales, pacientes y familiares.

En los hospitales existen áreas de riesgo ético, es decir, unidades de servicios en las que se presentan problemas éticos con mayor frecuencia e intensidad (por ejemplo, las unidades de cuidados intensivos); asimismo, la frecuencia y los tipos de conflictos éticos dependen de la atención sanitaria prestada. Es claro, entonces, que los conflictos éticos en la atención sociosanitaria pueden ser de distinta índole según se presenten en el domicilio o en el centro

hospitalario. Además, un mismo tema bioético puede tener riesgo ético, o sea, puede suponer un conflicto ético o no dependiendo de la unidad o área asistencial.

El objetivo de los autores fue identificar y definir los asuntos de riesgo ético, es decir, los que pueden conllevar conflictos éticos para los profesionales de la atención sociosanitaria, tanto en la asistencia domiciliaria como en la institucionalizada.

Material y método

El estudio se desarrolló en dos fases en el ámbito territorial designado, entre septiembre de 2002 y junio de 2003. En la primera, se realizaron 3 reuniones con la participación de 51 profesionales expertos con responsabilidad clínica y/o de gestión en la atención sociosanitaria, utilizando la técnica *brainstorming*.

La primera reunión contó con la participación de los componentes del CEARAS; a las otras dos concurren profesionales de la atención sociosanitaria interesados en los temas de bioética. Para un grupo, se incluyó a profesionales de la atención domiciliaria y, para el otro, a profesionales de la atención institucionalizada. En esta primera fase, los miembros del CEARAS presentaron a los profesionales un cuestionario en el que se les preguntaba cuáles eran los conflictos éticos enfrentados con mayor frecuencia en la práctica diaria.

La segunda fase consistió en un estudio exploratorio con la realización de 4 grupos de discusión con profesionales sanitarios de atención domiciliaria e institucionalizada seleccionados. Se condicionó su participación a que su perfil representara a los profesionales del entorno sociosanitario (profesión, sexo, edad, tipo de atención y centro de trabajo). Constituidos los grupos, se desarrollaron las reuniones conducidas por un moderador. Dos observadores consignaban las expresiones no verbales. La guía para la discusión de cada grupo se diseñó sobre la base de los resultados obtenidos de la primera fase, en la que se identificaron las principales áreas de riesgo ético de la atención sociosanitaria.

Posteriormente, se analizaron las reuniones de cada grupo y se identificaron los conflictos éticos para después agruparlos en temas que de por sí pueden suscitar conflictos concretos o situaciones en las que se plantean conflictos morales. Por último, y para cada uno de los temas de riesgo ético, se analizó su relevancia –representada por su frecuencia–, el grado de evidencia –mayor en los conflictos que se apoyaban en relatos reales– y la consistencia interna de cada conflicto ético –a través del análisis de las expresiones no verbales de los participantes.

Resultados

En las reuniones realizadas durante la primera fase, participaron 5 profesionales del ámbito de la atención domiciliaria y 7 de la atención institucionalizada. Se recogieron 51 encuestas respondidas por distintos profesionales: médicos, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, psiquiatras, etc. Cerca del 90% indicaron con qué conflictos se enfrentaban con mayor frecuencia.

Posteriormente, se clasificaron los conflictos en 4 áreas: humana y profesional; clínico-asistencial; social; organizativa y de gestión de recursos.

En la segunda fase, se formaron 4 grupos de discusión. La primera reunión fue desestimada debido a que se detectaron ciertas irregularidades. Se reunieron, entonces, dos grupos de atención institucionalizada y uno de atención domiciliaria. La media de la experiencia acumulada en la atención sociosanitaria de los profesionales que participaron en los 3 grupos de discusión fue de 10 años.

Tras agrupar los conflictos éticos manifestados por los participantes en los distintos grupos, se identificaron 11 temas de riesgo ético: la relación entre profesionales del mismo equipo; la relación entre profesionales de distintos niveles asistenciales; la relación con la familia y/o el cuidador; las preferencias de los pacientes; los recursos sociales; los recursos económicos de que se dispone; la sospecha de maltrato; la actividad terapéutica; los ingresos y altas de los pacientes; la información y confidencialidad relativa al tratamiento y al pronóstico, y la relación con la organización y la gestión de los recursos de la institución sanitaria.

Los temas más frecuentes en la atención institucionalizada fueron los conflictos relacionados con la actividad terapéutica y el ingreso o el alta de un paciente, mientras que la relación entre profesionales de distintos niveles asistenciales y la sospecha de maltrato, físico, psicológico, económico o de otra índole, fueron los más recurrentes en la atención domiciliaria.

Análisis

Se deben considerar estos resultados como una primera aproximación a los temas que suponen un mayor riesgo ético en la atención sociosanitaria; sin embargo, los autores no los consideran

representativos para toda ella. Para confirmar los resultados, será indispensable contar con la opinión de pacientes y familiares. Ello permitirá averiguar si hay o no consenso entre profesionales y pacientes a la hora de identificar si un tema puede ser un conflicto ético o no y, por lo tanto, se podrá conocer qué temas son los que generan más preocupación, tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes.

A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos confirman que los conflictos éticos que pueden aparecer en la práctica médica dependen, en última instancia, del tipo de asistencia prestada. Se observan, además, distintos conflictos según se trate de atención domiciliaria o institucionalizada.

Por otro lado, la propuesta de identificar los temas de riesgo ético, clasificados por el tipo de asistencia prestada, indica la complejidad de la conflictividad ética de cada servicio.

Los estudios empíricos para identificar y clarificar los temas con potencial riesgo ético deberían realizarse en la generalidad de las especialidades y servicios sanitarios; por ejemplo, en las unidades de emergencia y cuidados intensivos. Por otro parte, para los autores, sería recomendable elaborar un mapa de los conflictos en todo el territorio español para identificar diferencias entre zonas geográficas y comparar los conflictos, su tipología y su frecuencia con estudios realizados en otros países.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué ámbito se presentan con mayor frecuencia conflictos bioéticos?

- A. En el de la atención domiciliaria.
- B. En el de la atención institucionalizada.
- C. En ambos.
- D. En ninguno.

Respuesta Correcta

● OPTIMIZACION DEL EMPLEO Y LA SEGURIDAD DE MEDICACIONES EN LAS MUJERES

Rockville, EE.UU.

Revisión de las características distintivas que presentan los fármacos cuando son administrados a las mujeres y su impacto sobre las prescripciones en la práctica clínica.

Journal of Women's Health 14(1):12-15, Ene 2005

Autores:

Correa-de-Araujo R

Institución/es participante/s en la investigación:

Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, EE.UU.

Título original:

[Improving the Use and Safety of Medications in Women through Sex/Gender and Race/Ethnicity Analysis: Introduction]

Título en castellano:

Optimización del Uso y la Seguridad de las Medicaciones en Mujeres a Través del Análisis de Sexo/Género y Raza/Origen Etnico: Introducción

Introducción

La *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHR

Q o *Agency*) se encarga de mejorar la seguridad, calidad, efectividad y eficiencia de la asistencia sanitaria para todos los estadounidenses. De particular relevancia para la *Agency* es el empleo

seguro y adecuado de los fármacos, con el objetivo de prevenir eventos adversos y mejorar la respuesta terapéutica. Debido a que las mujeres utilizan más fármacos que los hombres, es más probable que presenten eventos adversos y, si bien los errores en las medicaciones no son más habituales en las primeras que en los últimos, se debe tener precaución cuando se las medica con ciertas drogas, dado que se ha informado que responden en forma diferente de los hombres. En abril de 2004 la *Agency* realizó una reunión de 2 días con un panel de 35 expertos científicos, clínicos y farmacólogos, para discutir temas relacionados con el uso y la seguridad de los fármacos a través de análisis de sexo/género y raza/origen étnico.

Algunas de las dinámicas farmacológicas, tales como los sistemas de liberación de drogas, la farmacogenética o la cronofarmacología, pueden diferir entre los hombres y las mujeres, lo que indica que estas últimas podrían requerir cambios en la dosificación.

Otros factores importantes, tales como la edad y el origen étnico, han sido también identificados como responsables de las variaciones en la dosificación de ciertas drogas, y esas diferencias en la farmacocinética y en la farmacodinamia pueden impactar sobre el uso y la seguridad del medicamento.

Los datos procedentes de los informes de efectos adversos indican que es más probable que las mujeres presenten prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* inducidas por drogas. No obstante, el conocimiento actual no permite identificar a aquellas más vulnerables a las arritmias cardíacas. Durante el embarazo, las drogas ingeridas durante el primer trimestre se asocian con los riesgos más elevados de anomalías congénitas. Si bien este tema fue motivo de gran debate entre los expertos del panel, resulta lo suficientemente amplio como para ser tratado en futuros informes. En su lugar, se eligió encarar el tema de las mujeres en edad reproductiva para discutir estrategias que mejoren la efectividad y la seguridad del empleo de los métodos anticonceptivos. La optimización de los resultados del empleo de fármacos debería dirigirse a las mujeres de todas las edades –si bien este hecho es particularmente relevante para las más ancianas–, una población en creciente aumento en la cual el empleo de medicaciones potencialmente inadecuadas, los costos asociados con su utilización y la aparición de trastornos relacionados con esas terapias son materia de incumbencia de salud pública.

En todo el mundo las inequidades para el acceso y en la calidad del cuidado de la salud, que incluye el uso de fármacos, es materia de preocupación, y la OMS acaba de presentar una perspectiva basada en el género para afrontar hechos derivados del comportamiento y de las condiciones socioeconómicas, que pueden afectar las prácticas médicas. Este abordaje parece ser importante para incrementar la posibilidad del empleo de medicamentos y la evolución positiva de las patologías, tanto para las mujeres como para los hombres, particularmente para aquellas personas afectadas por enfermedades crónicas.

Teniendo en cuenta la información recopilada y las discusiones de los expertos acerca de las barreras asociadas con el traslado de los hallazgos en los estudios de investigación hacia la práctica cotidiana de la prescripción, se propuso un abordaje alternativo que considere las perspectivas tanto de los prestadores de salud como de las pacientes, así como las características del tratamiento.

Mucha de la contribución en el campo de la salud de la mujer debe todavía provenir del papel regulatorio de la FDA y del compromiso de las compañías farmacéuticas, que están llevando a cabo actualmente estudios clínicos basados en el género sobre más de 350 nuevas drogas que son analizadas para patologías de suma importancia en la mujer.

La *Agency* puede cumplir un papel importante en esos aspectos, y muchos estudios se han dirigido a considerar anomalías congénitas en niños expuestos a los antibióticos durante el embarazo, la seguridad a largo plazo de los inhibidores de la COX-2 en comparación con las tradicionales drogas analgésicas y antiinflamatorias no esteroideas, y las arritmias inducidas por drogas. En particular, el registro ubicado en la Internet para las arritmias inducidas por drogas, continúa colaborando para la identificación de reacciones idiosincráticas, interacciones y posibles mutaciones genéticas que están asociadas con la *torsade de pointes*. También la *Agency* ha comenzado recientemente a investigar el papel de la tecnología de la información en la reducción de los errores médicos y el incremento de la eficiencia en la asistencia sanitaria.

La transmisión de la información basada en la evidencia a medida que se encuentra disponible resulta una responsabilidad vital. Esta información debería ser proporcionada por los agentes sanitarios y por los profesionales de la salud en los lugares de atención médica. El aumento de las precauciones en la prescripción facilitará el traslado de los datos provenientes de las investigaciones hacia la práctica clínica y, de la misma manera, la adecuación de la información al nivel educativo de las pacientes, las ayudará a tomar mejores decisiones y a emplear las

medicaciones en forma más segura. A su vez, las mujeres deberán ser proactivas, tomar responsabilidades acerca de su propia salud, y participar activamente en las decisiones relacionadas con el cuidado de la salud, al efectuar preguntas a los médicos acerca de los diagnósticos, los tratamientos, y el empleo de los diferentes fármacos.

Mientras tanto, señala la autora, las facultades de farmacia y medicina deberían asegurarse de incluir análisis de sexo/género y raza/origen étnico en sus actividades curriculares, así como proporcionar a los estudiantes entrenamiento acerca de las diferencias en la respuesta farmacológica, con el objetivo de que estén preparados para incorporar esos conocimientos en sus prácticas futuras de prescripción.

Muchas publicaciones presentan información relevante clínicamente valiosa acerca de la farmacoterapia en las mujeres. A pesar de esa literatura actualmente disponible, las brechas y los desafíos que implica trasladar la investigación a la práctica clínica son críticos para posibilitar áreas de investigación futura. La autora destaca que este proceso servirá como estímulo para nuevas investigaciones y análisis basados en este nuevo de sexo/género y raza/origen étnico, con la esperanza además de que los nuevos conocimientos en ese campo evolucionen y sean aplicados para la promoción de prescripciones adecuadas y para la seguridad de las pacientes.

Uno de los muchos beneficios de la reunión de expertos mencionada, agrega, fue el hecho de que al involucrar a individuos provenientes de distintas disciplinas se estimuló la colaboración, se promovió la discusión activa y se plantearon ideas para investigaciones futuras. En cada uno de los trabajos presentados se señalaron las oportunidades y los desafíos de las investigaciones por venir, lo que constituyó uno de los puntos más destacables de la reunión. La autora finaliza expresando que se espera que cada vez más individuos y grupos de investigación incorporen estas sugerencias en sus proyectos de investigación.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes características farmacológicas puede diferir entre los hombres y las mujeres?

- A. farmacocinética**
- B. farmacodinamia**
- C. farmacogenética**
- D. todas las anteriores**

Respuesta Correcta