

## Resúmenes SIIC

### Las Leyes Norteamericanas Restringen el Ingreso de Fármacos Provenientes del Exterior

**La FDA aclara la ley de importación debido a la proliferación de farmacias en Internet**  
*American Journal of Health-System Pharmacy* 60(8):729-730, 2003

**Autor:**  
Young D

**Título original:**  
FDA Clarifies Importation Law as Internet Pharmacies Proliferate

**Título en castellano:**  
Las Leyes Norteamericanas Restringen el Ingreso de Fármacos Provenientes del Exterior

*La adquisición de fármacos provenientes del exterior mediante la compra por Internet o correo es una práctica cada vez más frecuente en EE.UU.*

Como resultado del alza en los precios de los fármacos de venta con receta médica en EE.UU., es posible observar por Internet rápido crecimiento de farmacias en Canadá y otros países cuya publicidad está dirigida a consumidores norteamericanos que buscan productos más económicos. También proliferan grupos que defienden y promueven el ingreso de fármacos del exterior a precios más bajos mediante farmacias en Internet y venta por correo.

Una nueva entidad de reciente formación, la NA-PCA (North American Pharmotherapeutics Consultants Association, Asociación de Asesores Farmacoterapéuticos Norteamericanos) - organización integrada por médicos y farmacéuticos canadienses, mexicanos y norteamericanos - inició un programa de acreditación. El programa es dirigido por la IMPAC (Internet and Mailed Pharmacy Accreditation Commission, Comisión para la Acreditación de Farmacias en Internet y Venta por Correo) una comisión de acreditación de la NA-PCA que desarrolló los estándares de calidad del programa. Agrega que la NA-PCA cobra 35 000 dólares por 2 años de acreditación.

Danna Noble, enfermera los consumidores norteamericanos a identificar las farmacias que efectúan ventas legítimas por Internet y cornorteamericana y directora ejecutiva de la NA-PCA considera que el programa de acreditación de la IMPAC ayudará areo.

Sin embargo, Thomas McGinnis, director de asuntos farmacéuticos de la FDA (Food and Drugs Administration, Administración de Alimentos y Drogas) señala que la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos (FDCA) es clara al especificar que violan la ley las farmacias extranjeras que envían a EE.UU. productos farmacéuticos de venta bajo receta médica solicitados por Internet o por correo.

Los fármacos aprobados por la FDA producidos en EE.UU. y exportados no pueden ser reimportados, salvo por el laboratorio que los elabora.

McGinnis agrega que anualmente la aduana norteamericana evita el ingreso de miles de envíos de fármacos provenientes del exterior.

La FDA ha realizado un seguimiento estrecho de las farmacias que realizan sus ventas por Internet y correo, y publicó varias cartas de advertencia a las compañías relacionadas con la importación ilegal de fármacos a EE.UU. También se informó a los operadores de sitios de Internet extranjeros que las actividades de comercialización de fármacos para venta y distribución a residentes en EE.UU. puede ser ilegal.

## Calidad

William Hubbard, miembro de la FDA, señaló que la entidad está muy preocupada por la importación de fármacos desde Canadá debido a su impacto en la salud pública. De acuerdo con la experiencia de la FDA, Hubbard destaca que los productos provenientes de fuentes extranjeras que parecen similares a los norteamericanos son de calidad desconocida. Por consiguiente, no puede asegurarle a la población norteamericana que los productos del exterior sean los mismos productos aprobados por la entidad, agrega Hubbard.

Henry Manasse, vicepresidente ejecutivo de la Sociedad Norteamericana de Farmacéuticos del Sistema de Salud dijo que la importación ilegal de fármacos mediante farmacias que realizan las ventas por Internet o correo atenta contra la integridad del suministro de estos productos en EE.UU. Muchos países, agrega, carecen de controles de calidad en la producción y envío. Además, es difícil asegurar que no existen alteraciones en estos productos.

McGinnis indica que aproximadamente 210 países producen fármacos y que un tercio de ellos poseen buenos controles regulatorios, otro tercio tienen controles regulatorios pero no son aplicados mientras que el resto carece de controles.

## Táctica del miedo

Sin embargo, Noble argumenta que la FDA no ofrece evidencia clara de que los fármacos adquiridos por consumidores norteamericanos en farmacias canadienses hayan perjudicado a los pacientes. Agrega que la FDA utilizó el tema de la incertidumbre sobre la calidad como una táctica de miedo. La táctica del miedo, señala Joel Barkin, vocero de Bernie Sanders (congresista del estado de Vermont), es un medio que tiene la FDA para proteger a la industria farmacéutica, en guerra con los consumidores norteamericanos que buscan precios más bajos. La industria farmacéutica, agrega, gasta millones de dólares para sustentar esta guerra. Sanders es un defensor del control gubernamental de los precios de los fármacos e introdujo legislación para legalizar la reimportación de estos productos.

Hasta que el Congreso o la FDA ofrezcan una solución al incremento de los precios de los fármacos, la NA-PCA está tratando con la realidad de que la gente adquiere fármacos en Canadá y México. Por este motivo, Noble considera necesario estándares internacionales. Una advertencia de la FDA de febrero señala que las farmacias que realizan la venta de fármacos por Internet y correo que violen la FDCA pueden ser procesados penalmente.

## Violaciones estatales

El envío de fármacos a EE.UU. también viola leyes estatales, señala Hubbard, debido a que algunos estados requieren licencias y registros de los establecimientos que realizan envíos directamente al consumidor. La NABP (National Association of Boards of Pharmacy, Asociación Nacional de Consejos de Farmacias) ha certificado farmacias de Internet en EE.UU. desde 1999. Esta aprobación ayuda a que el consumidor identifique las farmacias con licencia y sometidas a inspección. En opinión de Noble, las inspecciones de las farmacias en línea mediante programas de acreditación ayudarán a eliminar compañías que violan la legislación.

## Cruzando la frontera

Según Hubbard, el gobierno federal no procesa con frecuencia a los consumidores que ingresan fármacos de Canadá a EE.UU. Los viajes por vía terrestre a Canadá para adquirir fármacos más económicos es una tendencia cada vez más popular en grupos de la tercera edad. Hubbard agrega que, bajo las circunstancias adecuadas, la FDA se reserva el derecho de iniciar acciones judiciales contra las personas que ingresen a EE.UU. fármacos adquiridos en Canadá.

---

## Injerencia de los Patrocinantes en las Ediciones Médicas : Advertencias y Consecuencias

***La inferencia de los patrocinantes en las investigaciones clínicas atenta contra la calidad y objetividad de éstas.***

***International Committee of Medical Journal Editors***

**Autor:**

Drazen J, Sox H, Nylenna M y colaboradores, editores de publicaciones médicas

***Institución/es participante/s en la investigación:***

The New England Journal Medicine, Reino Unido; Annals of Internal Medicine, EE.UU.; Journal of the Norwegian Medical Association, Noruega, y otras publicaciones especializadas

***Título original:***

Sponsorship, Autorship and Accountability

***Título en castellano:***

Financiación, Autoría y Responsabilidad

Como editores, los expertos reconocen que la publicación de los hallazgos provenientes de investigaciones clínicas en revistas respetadas evaluadas por pares constituye la principal base de la mayoría de las decisiones terapéuticas. El debate público sobre la eficacia y seguridad de la evidencia publicada se basa en la suposición de que la información es presentada objetivamente. Este debate es vital en el ejercicio profesional, debido a que modela las decisiones terapéuticas médicas e impulsa políticas sanitarias en el ámbito público y privado. Sin embargo, a los editores de publicaciones médicas les preocupa la pérdida de objetividad, que se advierte en la forma en que algunas investigaciones son concebidas, a la elección de los participantes y a la manera en que la información es analizada e informada (o no informada).

Los estudios clínicos constituyen herramientas poderosas que, como tales, deben ser utilizadas con cuidado. Estas experiencias permiten que los investigadores prueben hipótesis biológicas en pacientes, así como la modificación de las normas de atención, fenómeno asociado con importante impacto económico. Los estudios adecuadamente realizados y publicados en revistas de alto perfil pueden ser utilizados para comercializar fármacos y dispositivos médicos, con potenciales ganancias para el patrocinante. Dado que los pacientes participan en estas experiencias principalmente por altruismo, los expertos consideran que el empleo de trabajos clínicos fundamentalmente para comercializar productos convierte a la investigación en una parodia y constituye un ejemplo de uso inapropiado de una herramienta tan poderosa.

Hasta no hace mucho, los investigadores clínicos académicos, independientes, eran factores clave en el diseño, conformación de la muestra e interpretación de la información en los estudios clínicos. El emprendimiento académico ha sido parte fundamental del proceso que condujo a la introducción de nuevos tratamientos en la práctica médica y contribuyó a la calidad, rigor intelectual e impacto de los trabajos clínicos. Sin embargo, las presiones económicas pueden convertir a este proceso en parte del pasado.

Numerosos estudios clínicos se realizan más para facilitar la aprobación de un dispositivo o fármaco que para probar una hipótesis científica. La mayor complejidad de los ensayos incrementó su magnitud, así como los costos para el desarrollo de nuevos fármacos. Se estima que el gasto promedio necesario para la comercialización de un nuevo agente en EE.UU. asciende a 500 millones de dólares. La industria farmacéutica reconoció la necesidad de controlar los costos y descubrió que grupos de investigación privados no académicos, organizaciones contratadas para investigaciones (OCI), pueden efectuar este tipo de trabajo a menor costo. En el año 2000, en EE.UU., las OCI recibieron el 60% de las subvenciones para investigaciones provenientes de las compañías farmacéuticas.

Mientras que las OCI y los centros médicos académicos compiten por la oportunidad de incluir a pacientes en trabajos clínicos, quienes los financian pueden dictar los términos de participación, que no siempre favorecen a los investigadores académicos. Los científicos tienen poca injerencia en el diseño del ensayo, no poseen acceso a los datos sin procesar y su participación en la interpretación de los datos es escasa. Estos términos son draconianos para muchos profesionales, que sin embargo deben aceptarlos ante la competencia.

Además, desafortunadamente, aunque el investigador tenga mayor participación en el diseño del estudio e interpretación de la información, los resultados pueden no ser publicados si no favorecen al producto del auspiciante.

Como editores, los expertos se oponen a los acuerdos contractuales que les niegan a los científicos el derecho de analizar la información de manera independiente o de enviar un manuscrito para su publicación sin el consentimiento del auspiciante. Esta conducta no sólo debilita la calidad de la investigación clínica, sino que las publicaciones médicas se convierten en partícipes de posibles tergiversaciones al desconocer el grado de influencia de los auspiciantes en la experiencia. Por este motivo, el ICMJE (International Committee of Medical Journals Editors, Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas) revisó recientemente los "Requerimientos Uniformes para Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: Redacción y Edición para la Publicación Biomédica". Como parte de los requerimientos, los editores solicitan que los autores de los estudios revelen detalles sobre su papel y el del auspiciante. Algunos editores le piden al autor responsable que firme una declaración en donde acepta toda la responsabilidad en la conducción del trabajo, y confirma su acceso a la información y el control en la decisión de publicar.

Los expertos consideran que el auspiciante tiene el derecho de revisar el manuscrito antes de su publicación (por ejemplo, durante 30 a 60 días) para proteger la patente con información adicional, de ser necesario. Sin embargo, no debe impedir, de manera directa o indirecta, la publicación de todos los resultados, con inclusión de la información que puede ser desfavorable para el producto. Aunque a tal conducta generalmente se la vincula con la industria farmacéutica, las investigaciones financiadas por el gobierno también pueden ser víctimas de esa forma de censura, especialmente cuando los resultados contradicen las políticas que impulsa.

La autoría significa responsabilidad e independencia. El manuscrito constituye la propiedad intelectual de los autores, no de los auspiciantes. Los editores destacan que no revisarán ni publicarán artículos basados en estudios llevados a cabo bajo condiciones que le permitan al auspiciante el control total de la información. Además, insta a los científicos a que consulten los requerimientos del ICMJE para guiar las negociaciones en los contratos de investigación. Estos profesionales deben tener participación significativa en el diseño del trabajo, acceso a los datos sin procesar, responsabilidad en el análisis e interpretación de la información, así como el derecho de publicar, elementos fundamentales de la libertad académica. Con la aplicación de estos requerimientos, los editores les aseguran a los lectores que los autores de un artículo ejercen un papel significativo y verdaderamente independiente en el estudio que firman. De este modo, los autores pueden respaldar los resultados publicados, al igual que los editores.

---

## Presentación de un Nuevo Código de Ética.

**El código propuesto aborda principalmente los temas éticos que podrían enfrentar los profesionales farmacéuticos, tanto dentro de una compañía, dentro de una organización de investigación, como autoridad regulatoria o como consultor independiente, y busca ofrecer orientación y apoyo.**

**International Journal of Pharmaceutical Medicine** 17(2):2003

### **Autor:**

Alexander L. (Sander) Becker (Australia), Jane Barrett (Reino Unido), Johan De Botha (Sudáfrica), Johan Brun (Suecia), David Cairds (Alemania), Roberto Carlesi (Italia), Luis Collia (Argentina), Maqbool Jafary (Pakistán), Gerard Nahler (Austria), Antti Jekunen (Finlandia), Francis de Halleux (Bélgica), Ludger Beuhrmann (Alemania) y Alan Duton (Estados Unidos).

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

International Federation of Pharmaceutical Physicians

### **Título original:**

International Code of Ethical Conduct for Pharmaceutical Physicians. First edition published April 2003

### **Título en castellano:**

Código Internacional de Conducta Ética para los Profesionales Farmacéuticos. Primera Edición, publicada en Abril de 2003

### **Preámbulo**

La ética médica ha estado gobernando la conducta humana desde tiempos tan remotos como el 460-375 A.C. Sin embargo, a medida que la ciencia se fue tornando más innovadora y los procesos de investigación médica más creativos, las fronteras de la ética que limitaban «lo que era posible» sufren el empuje del empeño científico, que al utilizar la justificación racional va con frecuencia más allá del sentido común.

La versión revisada de la Declaración de Helsinki, el Directorio de Investigación Clínica de la Unión Europea y la serie «Cazadores de cuerpos» que se publica desde diciembre del 2000 en el Washington Post son sólo unos pocos de los temas éticos controvertidos que inevitablemente abren la industria farmacéutica al siempre creciente escrutinio público. El diálogo entre pacientes, investigadores, instituciones, patrocinadores y medios de comunicación -como el programa «60 Minutos» y «Larry King»- ponen de relieve la necesidad de transparencia y orientación con relación a la manera en que los profesionales farmacéuticos, como «conciencia y guardianes» de la ética farmacéutica, pueden controlar de manera activa y responsable estas situaciones, mucho antes de que se transformen en asuntos mayores.

En septiembre de 2001 se estableció el Grupo Internacional de Trabajo (International Working Party), para asesorar a la Federación Internacional de Asociaciones de Profesionales Farmacéuticos (International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians, IFAPP) acerca de cómo manejar esta compleja área. Reconoció que existen asuntos éticos que son de particular importancia para los profesionales farmacéuticos y cree que le corresponde asumir la responsabilidad de definir y publicar estándares, que los profesionales farmacéuticos y otros pueden consultar.

Este código aborda principalmente los temas éticos que podrían enfrentar los profesionales farmacéuticos, ya se encuentren ejerciendo dentro de una compañía, como personal contratado dentro de una organización de investigación, como consultor independiente, en un departamento académico, como autoridad regulatoria o en cualquier otro lugar, y busca ofrecer orientación y apoyo. Intenta ser un documento «vivo»; es decir, regularmente sometido a revisión y actualizado en la medida en que aparezcan temas o se resuelvan.

Existe la necesidad de una Red de Ética Internacional de Profesionales Farmacéuticos que trabaje en dichos asuntos, y que tome en cuenta el progreso alcanzado dentro de la terapéutica, el trabajo ya logrado por otros en el campo de la bioética y los textos que ya han sido publicados. Los profesionales farmacéuticos son miembros esenciales de los equipos que trabajan durante todo el ciclo vital de una intervención terapéutica, desde la etapa de investigación del descubrimiento, a lo largo de toda la fase de evaluación preclínica y clínica, otorgamiento de licencias, lanzamiento del producto, estudios posteriores a la comercialización y vigilancia hasta su eventual desaparición, ya

sea por causa de seguridad y eficacia relativas o de su inviabilidad comercial. Siendo miembros de un equipo, existe la tendencia comprensible para los profesionales farmacéuticos de desarrollar un fuerte interés en una intervención con la que han tenido larga y estrecha vinculación. A pesar de ello, deberían reconocer su responsabilidad ética y dejar de lado lealtades hacia el producto cuando evalúan factores que afectan al producto en sí. Deben estar conscientes en todo momento de que prestan un mejor servicio a los intereses fundamentales, tanto de los pacientes como de sus propios empleados, a través de una actitud científica objetiva.

La IFAPP reconoce que esto podría ubicar al profesional farmacéutico practicante en una posición que requiere considerable determinación.

La ética desempeña un papel vital al posibilitarle al profesional farmacéutico compatibilizar su vida profesional con su vida personal, social, filosófica y religiosa. De esta manera, todas las actividades de desarrollo clínico y los servicios de atención médica deben ser proporcionados por individuos entrenados de manera adecuada y que trabajen de acuerdo con niveles previamente aprobados en departamentos con personal de responsabilidades claras y con la autoridad para tomar las decisiones necesarias. La acreditación de los profesionales farmacéuticos es un elemento esencial para la demostración del entrenamiento apropiado en medicina farmacéutica. Como en todas las ramas de la medicina, la acreditación no debería ser vista como un hecho aislado sino sujeto a revalidación, en la medida en que sea posible. Agregado a ello, la ética médica todavía no ha aparecido de manera notable en los programas de estudio de ninguna de las facultades de medicina en el mundo, aunque cada vez más se reconoce su importancia. Así, el entrenamiento en Ética dentro de la Medicina Farmacéutica es de por sí importante para todos los profesionales farmacéuticos, profesionales de la salud, miembros de los comités de ética en la investigación y otros involucrados en la investigación y el desarrollo de agentes terapéuticos. La IFAPP recomienda que esto debería reflejarse en los variados cursos de entrenamiento que son ofrecidos a quienes buscan reconocimiento como profesionales farmacéuticos.

Por estos medios, se puede alentar al logro de la excelencia profesional y a apoyar la propia identidad y las aspiraciones profesionales.

La medicina farmacéutica es una disciplina que involucra descubrimiento, evaluación, registro, seguimiento y comercialización ética de los productos farmacéuticos, y de los recursos médicos y diagnósticos. Sin embargo, los usuarios de productos médicos no se encuentran necesariamente informados de los costos y complejidades involucradas en el desarrollo y registro de una intervención terapéutica, ni de los temas que posiblemente surjan a lo largo de su existencia posterior. Los profesionales farmacéuticos tienen la responsabilidad de promover el conocimiento y la comprensión de los diferentes apremios y limitaciones que gobiernan a los productos para el cuidado de la salud.

## **Explicación del Código**

Este Código Internacional de Conducta Ética para los profesionales farmacéuticos se ha delineado estableciendo la premisa fundamental de que la medicina farmacéutica y los profesionales farmacéuticos de todo el mundo abrazan los siguientes valores centrales en el cumplimiento ético de sus obligaciones: *obligación de cuidado (buena práctica clínica), competencia y diligencia, imparcialidad, probidad, e integridad y responsabilidad en el lugar de trabajo.*

La estructura del código propuesto anticipa en cada apartado uno de los valores centrales y a continuación enumera las áreas específicas de interés ético para los profesionales farmacéuticos.

Es de esperar que el Código, luego de la consulta a profesionales de todo el mundo, sea a la vez relevante y universal, adoptado en la mayor parte de los países. Además podría ser un estímulo para que aquellos países que todavía no han adoptado un código de conducta ética consideren un enfoque semejante.

Sólo de este modo podrán aceptarse universalmente las normas y los valores de la medicina farmacéutica. Sería presuntuoso creer que la aceptación de este Código puede sustituir los derechos de soberanía de cualquier nación: en el mejor de los casos, podría llegar a tener importante influencia y ser un modelo a considerar.

## **Obligación de cuidado**

### **Buena práctica clínica**

Se requiere que los profesionales farmacéuticos, por la naturaleza de su trabajo, se mantengan informados de los avances científicos que pueden tener impacto importante en el desarrollo de las

nuevas medicinas del futuro. El profesional médico matriculado con entrenamiento especial adecuado debe tener el control total de cualquier investigación que involucre seres humanos. Esto debe incluir entrenamiento en ética médica y en las mejores prácticas que existan hasta el momento.

Las áreas específicas de interés ético para los profesionales farmacéuticos son:

- \* asegurarse de continuar bien informados en el conocimiento médico y científico actual dentro de las áreas terapéuticas en la que trabajan;
- \* mantener los altos niveles requeridos por las regulaciones nacionales e internacionales;
- \* asimilar de manera constructiva el proceso de retroalimentación que proviene de la dirección, de los comités de revisión interna, de los comités de ética y de las autoridades del sistema regulador;
- \* diseñar programas de investigación clínica y protocolos en áreas en que las necesidades médicas concuerden con los requerimientos de las disposiciones reglamentarias, los códigos de práctica nacional e internacional y con la Declaración de Helsinki;
- \* asegurarse de que cumplan sus obligaciones de esclarecer, evaluar e informar efectos adversos, ya sea que provengan de protocolos de investigación, informes espontáneos o como parte de un programa de vigilancia formal;
- \* asegurarse de que los documentos expuestos a las autoridades del sistema regulador reflejen de manera exacta la información que se ha ido reuniendo en el proceso de desarrollo;
- \* asegurarse de que la información relevante se encuentre disponible para su publicación y que los artículos propuestos a las publicaciones reflejen de manera exacta la información en la que se basan;
- \* pasaje de información exacta y verificable al departamento de ventas de la compañía;
- \* enseñanza, entrenamiento, valoración y evaluación de otros miembros del departamento médico.

### **Integridad médica**

La investigación que involucra la inclusión de personas como sujetos de estudio podría justificarse bajo ciertas circunstancias, pero sólo luego de una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios involucrados. La salud y el bienestar de cada uno de esas personas en estudio es de vital importancia y relegan todas las otras consideraciones. De las personas que se presentan como voluntarios para ser sujetos de estudio, tanto voluntarios sanos como pacientes, se requiere que firmen un consentimiento informado después de recibir explicaciones suficiente y adecuadamente probadas de cualquier riesgo y beneficio potencial involucrado. Se debe mostrar un particular cuidado cuando los estudios incluyan pacientes que no son voluntarios y que no pueden dar un consentimiento informado por sí mismos, ya sea debido a la edad (en el caso de los niños) o por falta de capacidad (en el caso de personas inconscientes o mentalmente incompetentes, por ejemplo). La remuneración económica debería ser apropiada sin constituir explotación, coerción o soborno y debería haberse debatido con el comité de revisión ética.

Las áreas específicas de orientación para los profesionales farmacéuticos son:

- \* especificar si la compañía brindará o no continuidad en el apoyo y en las intervenciones una vez que la participación del paciente haya finalizado, y de producirse, los mecanismos por medio de los que se instrumentará;
- \* asegurarse de que en la provisión de prospectos de tratamiento de enfermedades, cualquier conflicto por intereses contrapuestos sea minimizado, por ejemplo, cuando el tratamiento de elección fuera un agente terapéutico producido por la competencia;
- \* asegurarse de que los intereses de los pacientes en forma individual siempre prevalezcan por encima de los del empleador;
- \* utilizar el juicio clínico individual sobre las normas de tratamiento donde se pueda demostrar que un curso de acción alternativa es más apropiado para un paciente en forma individual;
- \* asegurarse de que la información sea suministrada en concordancia con los principios de la medicina basada en la evidencia, a fin de optimizar la aceptación de los productos de los que son responsables, pero dentro de la apropiada orientación de tratamiento clínico;

- \* combatir el uso de intervenciones terapéuticas que se encuentren por fuera de las normas de tratamiento clínico sin que se hayan conducido investigaciones clínicas adecuadas y/o sin que se haya obtenido la habilitación regulatoria necesaria;
- \* revisar las normas locales en relación con el pago a pacientes intervinientes en las investigaciones clínicas, y asegurarse de que los comités de ética local/consejos de revisión institucional hayan sido informados y consultados;
- \* asegurarse de que los pacientes no hayan sido indebidamente incitados para tomar parte en estudios clínicos;
- \* respetar la obligación de cuidado en relación al uso de intervenciones sin licencia o que no hayan sido probadas, independientemente de su origen o procedencia;
- \* asumir la responsabilidad por cualquier paciente bajo su cuidado, mientras que los que proporcionen una intervención asuman responsabilidades por la calidad de cualquiera que suministren;
- \* asegurar que los folletos de información para el paciente sean claros y puedan ser entendidos por el consumidor final.

## **Competencia y diligencia**

### **Asuntos generales en la investigación clínica**

Las intenciones de realizar investigación en seres humanos deben pensarse cuidadosamente y de manera integral. La persona que se encuentre en la coordinación general debe asegurarse de que el enfoque científico sea actual y la metodología buena; que la motivación sea clara, que los procesos no sean ambiguos y que exista suficiente información para juzgar la seguridad y eficacia de la intervenciones propuestas.

Las áreas específicas de interés ético para los profesionales farmacéuticos son:

- \* asegurarse de que el sitio elegido para el estudio, el jefe de investigaciones y todo el equipo que lo apoya estén adecuadamente equipados y entrenados para atender de manera apropiada a cada sujeto que participa en el estudio;
- \* recordar que es falta de ética cambiar un tratamiento eficaz por un medicamento sujeto a investigación a menos de que existan sólidas razones científicas para hacerlo, en cuyo caso la aprobación se obtiene de un comité de ética en investigación, se brinda la explicación apropiada a cualquier sujeto en estudio y se obtiene el consentimiento;
- \* asegurarse de que los estándares científicos y éticos se encuentren constantemente sustentados;
- \* seleccionar investigadores adecuados antes de iniciar la investigación clínica, y asegurarse de que posean un entrenamiento con niveles reconocidamente apropiados;
- \* hacer una declaración precisa sobre las políticas de los patrocinadores en relación con el manejo de información sospechosa;
- \* combatir presiones indebidas sobre cualquier investigador para alcanzar la etapa final del estudio;
- \* que los profesionales y el equipo se familiaricen con las políticas y procedimiento normal operante en el lugar en el manejo de la sospecha de fraude, a la vez que demuestren su compromiso para la implementación de dichas políticas si la ocasión lo requiere;
- \* asegurarse de que la información se generalice de manera suficiente para permitir el uso seguro y eficaz de las intervenciones terapéuticas;
- \* asegurarse de que los estudios estén primariamente diseñados para demostrar las propiedades del agente terapéutico que se encuentra en estudio más que las de aquellos con los cuales se lo compara;
- \* asegurarse de que los estudios incluyan placebos sólo cuando sea éticamente apropiado hacerlo;
- \* ofrecer a los comités de ética en investigación toda la información pertinente a fin de posibilitarles



arribar a una opinión debidamente considerada acerca de la ética de cualquier protocolo de investigación dado;

- \* asegurarse de que los pagos por los estudios, los detalles de los receptores y los conflictos potenciales de intereses sean totalmente transparentes y dados a conocer a los comités de ética en investigación;
- \* asegurarse de que las políticas que salvaguarden los intereses de los sujetos en investigación, en términos de indemnización y compensación, se encuentren ubicadas claramente en su debido lugar;
- \* recordar su obligación de aplicar los estándares del rigor científico y de brindar información de calidad en cualquier parte que estuvieran trabajando, ya sea en investigación, en producción o comercialización.

### **Estudios de farmacología humana**

Las áreas de interés ético son:

- \* brindar a los voluntarios que no sean pacientes y que hayan sido reclutados para estudios de farmacología humana o de fase I, resúmenes de todos los hallazgos relacionados y de importancia en intervenciones terapéuticas;
- \* asegurarse de que los voluntarios reclutados entre los empleados del cuerpo de patrocinadores o estudiantes no sean sometidos a explotación, coaccionados o reciban una remuneración inapropiada;
- \* asegurarse de que no existan conflictos de intereses entre aquellos que diseñan los estudios, incluyendo los de farmacología humana o estudios en fase I y los equipos responsables de su implementación;
- \* obtener la aprobación del comité de ética independiente para todos los estudios clínicos.

### **Estudios de uso terapéutico y vigilancia posterior a la comercialización**

\* Una vez que una intervención terapéutica ha alcanzado el estadio en el que se encuentra disponible para su uso, los profesionales farmacéuticos tienen la responsabilidad ética de asegurar que cualquier estudio que diseñen, ya sean estudios de vigilancia posterior a la comercialización o investigaciones de uso terapéutico, deberá brindar información relacionada con su uso apropiado en situaciones reales de la vida.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que nunca ninguna práctica de comercialización se enmascare como un estudio científico, ya sea como investigación clínica o estudio de vigilancia posterior a la comercialización;
- \* realizar pagos vencidos debido a la necesidad de orientación en la generación de hipótesis y confirmación para dichos estudios;
- \* asegurarse de que el manejo de bases de datos de observación y la extracción de interpretaciones de ellas sea del más alto nivel;
- \* contactar a los patrocinadores del estudio si, a pesar de la aprobación que habrá sido dada por un comité de ética en investigación relacionado, un profesional farmacéutico se encuentra con un estudio potencialmente falto de ética conducido por otra persona.

### **Grupos de pacientes especiales y vulnerables**

Este grupo incluye niños, ancianos, incompetentes debido a un trastorno mental, aquellos que padecen enfermedades mortales, los que se encuentran en estado de inconsciencia, los que se encuentran en situaciones desventajosas, los prisioneros, etc. Estos grupos no deberían ser excluidos de manera deliberada de los estudios clínicos, ya que al hacerlo se podría provocar aún más daño en ellos y otros que se encuentren en su misma condición. Pero de ser incluidos, entonces deberán aplicarse consideraciones especiales y seguimiento cuidadoso. Si dichas personas son los beneficiarios propuestos de las intervenciones en estudio, se deberá conocer lo suficiente acerca de las intervenciones para abrir un posible juicio sobre la relación entre riesgos y beneficios.

Esto comúnmente significa que la información de trabajos previos, realizados en adultos capaces de dar el consentimiento informado, deberá haberse completado y estar disponible para su revisión.

## **Niños**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que la posición ética local respecto de la participación de niños en proyectos de investigación se comprenda claramente;
- \* asegurarse de que no se lleven adelante estudios pediátricos cuando un agente terapéutico no esté propuesto para su administración a niños.

## **Grupos especiales de riesgo**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que la posición ética local relacionada con el uso de grupos especiales de riesgo (por ejemplo: ancianos, incompetentes debido a enfermedad mental, aquellos con enfermedades terminales, los que se encuentran en situaciones sociales o económicas desventajosas o cualquier condición o circunstancia en la que no se pueda obtener fácilmente el consentimiento informado) se comprenda claramente;
- \* comprender claramente la posición ética local relacionada con investigaciones no terapéuticas sin beneficio directo sobre el paciente involucrado (por ejemplo: aquellos con deterioro hepático o renal).

## **Investigación en países subdesarrollados**

Las posiciones y criterios sociales que prevalecen localmente deben ser consideradas seriamente cuando se contemplan estudios que utilizan voluntarios de los países menos desarrollados y de los que están en desarrollo. Los criterios acerca de qué es adecuado podrán variar según factores sociales, éticos, económicos y gubernamentales, los cuales son locales y no necesariamente internacionales. Los principios de beneficencia y respeto por la dignidad humana prevalecen en todas partes.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que se tomen especiales cuidados para obtener la revisión ética local de manera independiente y la aprobación, donde la aprobación de un consejo de revisión institucional de un país desarrollado no es suficiente o pertinente;
- \* observar particularmente las condiciones éticas, sociales, de salud pública y económicas que prevalecen en el país interesado cuando se considera cualquier forma de investigación clínica;
- \* el uso de controles (o casos de referencia) con placebo en condiciones donde dichos controles no serían aceptables en el mundo desarrollado.

## **Medicamentos o indicaciones sin interés comercial**

Un dilema ético particular surge respecto de las indicaciones e intervenciones terapéuticas sin interés comercial, por ejemplo cuando el número de individuos que padecen la enfermedad es muy pequeño como para justificar que un tratamiento se investigue completamente de la manera usual. Existen algunas condiciones poco comunes para las que está claro que nunca habrá un retorno comercial viable de la inversión. En dichas circunstancias, la intervención tampoco debería valorarse utilizando los criterios normales.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* dar a conocer la limitada información que se encuentre disponible acerca de situaciones sin interés comercial, de manera tal de que se pueda aconsejar a los pacientes o a su familias;
- \* tomar decisiones éticas en el sentido de que es mejor recomendar una intervención sin interés comercial que negársela a cualquiera que pudiera beneficiarse con ella;

\* hacer que la información acerca de la necesidad y disponibilidad de medicamentos sin interés comercial se encuentre disponible para los propietarios de los agentes terapéuticos pertinentes.

### **Evaluación de riesgos y beneficios**

Si un profesional farmacéutico no está seguro acerca de todos los aspectos del estado de un programa de investigación clínica, aun en vista de condiciones aceptables de eficacia y seguridad, es apropiado retrasar la decisión acerca de su futuro progreso hasta que cualquiera de las dudas se hayan resuelto. El tomar una decisión equivocada antes de que esas dudas se hayan dilucidado constituye falta de ética. Así, los profesionales farmacéuticos deben cubrir activamente sus responsabilidades científicas y éticas al revisar el perfil de seguridad posterior a la comercialización, de la misma manera que cuando se evalúa el resultado de un programa de investigación clínica.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* tomar decisiones éticas francas donde la evidencia relativa en cuanto a eficacia sea menos que aceptable o cuando exista una incidencia inesperadamente alta de reacciones adversas;
- \* asegurarse de que los sistemas adecuados se encuentran en su lugar para confirmar la captación oportuna y el análisis de información sobre la que se debería basar una decisión para suspender o modificar una intervención;
- \* hacer el balance entre beneficios potenciales de una investigación en un mayor número de pacientes en relación al posible daño que se podría hacer a un menor número;
- \* asegurarse, en el caso de suspender cualquier intervención terapéutica, de que se podrá disponer de la mayor cantidad de información a fin de posibilitar la atención clínica de los pacientes que se encuentren afectados por la suspensión, para que puedan continuar con un mínimo de trastornos;
- \* apreciar que la evidencia disponible para formular una evaluación de riesgos y beneficios se incrementa con el tiempo (en la medida que aumenta el uso de la nueva intervención), y utilizar dicha información para reducir el tiempo que toma lograr una evaluación óptima sobre un perfil riesgo-beneficio.

### **Conciencia de innovación**

Existen nuevas tecnologías de las que los profesionales farmacéuticos deberían tener conocimiento, como la farmacogenética y la farmacogenómica, que se usan para seleccionar y clasificar a los pacientes. En el diseño de protocolos de investigación que utilizan dichas herramientas, los profesionales farmacéuticos deberían estar atentos en cuanto a la protección de los derechos del paciente.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* comprender y respetar las regulaciones locales y los convenios que rigen la recopilación, control y análisis específicos de información clínica para los que no necesariamente debería haberse dado el consentimiento (farmacoepidemiología);
- \* asegurarse de que se cumpla con el mantenimiento de niveles éticos elevados y que se llenen todos los requerimientos legales cuando se utiliza información clínica electrónica;
- \* mantener el conocimiento de enfoques terapéuticos nuevos y controversiales en el más amplio contexto de la práctica de la medicina, donde surjan temas éticos, por ejemplo muestreo y uso de productos del cuerpo humano (incluyendo órganos, tejidos, fluidos o gametas), fertilización in vitro u otros métodos de procreación asistida médicamente en la que los productos médicos podrían estar involucrados, diagnóstico prenatal, ciertos aspectos de la anticoncepción y el aborto y la interfase con dispositivos médicos y mecanismos de alumbramiento;
- \* almacenamiento de sangre por largo tiempo para pruebas genéticas y futuras consecuencias de las pruebas realizadas para los pacientes y sus familias.

### **Imparcialidad**

Los estudios se llevan adelante para incrementar de algún modo los conocimientos, los cuales deberían ser compartidos con el mundo. Los hallazgos de los estudios deberían comunicarse,

cualquiera sea el resultado, para beneficio de la comunidad en su conjunto. Las comunicaciones sobre estudios clínicos deben ser una representación correcta de todos los hallazgos, permitiendo que cuando les toque el turno, los otros puedan dar consejos equilibrados a los pacientes y sus familias.

### **Promoción**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que cualquier material de promoción o actividad que se realice no contravenga las pautas de publicidad y los códigos de práctica de los países interesados;
- \* asegurarse de que los profesionales farmacéuticos no permitan que se hagan reclamos que consideren injustificados;
- \* asumir la responsabilidad de asegurar que la investigación de comercialización y las actividades de investigación promocionales no sean percibidas como proyectos de investigación científica.

### **Provisión de información**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que la información que se brinde a médicos, farmacéuticos, pacientes y miembros del público sea apropiada y exacta;
- \* asegurarse de que la información que se le dé al paciente sea lo suficientemente detallada como para satisfacer requerimientos legales y regulatorios, pero no tan detallada que afecte la confianza del paciente o su familia en el producto, y de tal modo se afecte negativamente la aceptación del tratamiento;
- \* asegurarse de que el producto pueda utilizarse apropiadamente en los países blanco para los cuales fueron propuestos;
- \* reconocer que los resúmenes de las características del producto existen no sólo para llenar los requerimientos legales, sino también para ayudar a los profesionales a usar los productos de manera correcta y segura.

### **Información para profesionales del área de salud**

Los médicos reciben creciente aliento para realizar la práctica de la medicina basada en toda la evidencia disponible, en un intento de mejorar aún más la calidad de la atención de la salud. Los profesionales farmacéuticos tienen una responsabilidad ética particular para asegurar que toda la evidencia sobre la que los médicos deben tomar sus decisiones se encuentre disponible en forma gratuita. Se encuentra bien reconocido que los médicos a veces prescriben medicamentos con indicaciones o en regímenes de dosis que no se encuentran en concordancia con los términos de la autorización de comercialización del producto. Aunque puede no haber cuestionamientos acerca de la promoción de intervenciones para dicho uso, esta práctica no debería alentarse; la información al respecto que se encuentra en el archivo debería ser provista a pedido de los profesionales y farmacéuticos.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que la información para apoyar afirmaciones para la comercialización sea de la misma alta calidad, y conforme con los mismos criterios científicos, independientemente de que sean o no publicados.
- \* alentar la provisión de toda la información conocida sobre una intervención a los responsables de ésta, independientemente de si la información ha sido o no publicada.

### **Información para los pacientes**

Existe creciente libertad en la provisión de información y en el aliento que se les da a los pacientes para buscar tanta información como quieran. Esto ciertamente debería estar permitido, pero no en la medida que socave la confianza de los pacientes en el consejo y tratamiento dado por sus propios médicos.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que existe adecuada comprensión en cuanto a la diferencia entre brindar información clara a los pacientes y ofrecer un consejo que debería provenir de su médico personal;
- \* asegurarse de que la información para los pacientes sea lo suficientemente detallada para satisfacer los requerimientos legales y regulatorios, pero no tan detallada que afecte la confianza del paciente o su familia en el producto, y de esta manera tenga efectos negativos en su aceptación;
- \* asegurarse de que la información pensada para los pacientes se encuentre dirigida y escrita en forma adecuada, de manera tal que los pacientes y sus familias sean capaces de tomar una decisión informada acerca de sus tratamiento y medicación.

### **Información para los medios de comunicación**

Las áreas específicas de preocupación ética son:

- \* asegurarse de no crear falsas expectativas como resultado del lanzamiento de las instrucciones para los medios de comunicación;
- \* realizar una revisión de las instrucciones (en cuanto a intervenciones potencialmente terapéuticas) provistas a analistas financieros o medios de comunicación;
- \* llamar la atención a las autoridades en cuanto a la distribución de cualquier medicamento, por ejemplo vía Internet y sitios web, que pase por alto la legislación nacional.

### **Probidad**

Los profesionales farmacéuticos usualmente trabajan para una operación manejada comercialmente. De esta manera, deben estar muy atentos de que sus decisiones y prácticas no se encuentren de ningún modo influidas por ninguna expectativa económica a nivel personal. Cada uno de los actores involucrados en el planeamiento, patrocinamiento y ejecución de dichos estudios debe declarar espontáneamente conflictos potenciales de intereses que pudieran tener influencia en cuanto al planteo de juicios equilibrados, no tendenciosos acerca de lo que resulta mejor para las personas en estudio.

### **Informar con exactitud**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que los informes finales del estudio reflejen de manera exacta la información clínica y que cualquier publicación que surja a partir de la información sea completamente congruente con el informe;
- \* mantener el principio de que todos los informes pertinentes deben conducir a su publicación, y no dejarse persuadir por el argumento de que la información adversa podrá tener un impacto negativo sobre la situación económica de la compañía;
- \* asegurarse de que todos los estudios realizados sean analizados y tengan un informe escrito, aunque breve, ya que el no hacerlo significa que la valiosa información se perderá y los pacientes podrán haber sido potencialmente puestos en riesgo sin ningún beneficio para ellos u otros. Esta información debería, siempre que sea posible, llevar a la publicación;
- \* asegurarse de que la publicidad y los materiales promocionales sean tanto éticos como legales;
- \* equilibrar la necesidad de confeccionar materiales promocionales interesantes y atractivos con la necesidad de exactitud médica y científica;
- \* asegurarse de que al interés comercial de una compañía nunca se le permita sentar precedente por encima de los requerimientos de acercar toda información acerca de seguridad y reacciones adversas de las drogas a las autoridades.

## **Responsabilidad en la investigación**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* diseñar protocolos de investigación clínica para responder preguntas científicas genuinas y no para que sean herramientas promocionales;
- \* implementar un protocolo de investigación clínica sólo después de la aprobación de un comité independiente de ética en investigación;
- \* proteger a los sujetos como prioridad por encima de los intereses científicos en todos los protocolos de investigación.

## **Relaciones económicas y comerciales**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* negarse a aceptar regalos u hospitalidad con la intención de influenciar el juicio del profesional;
- \* el resarcimiento económico por llevar adelante una investigación clínica debe ser equivalente al trabajo requerido y no estructurarse de modo tal de alentar una conducta coercitiva;
- \* declarar la existencia de intereses económicos en las relaciones con colegas profesionales, editores de publicaciones científicas y público en general;
- \* los pagos por cualquier razón, tanto a voluntarios como a aquellos que ejecutan el estudio, deben ser transparentes y conocidos para el cuerpo de revisión, así como también lo debe ser cualquier potencial conflicto de intereses;
- \* las disposiciones en cuanto a inconvenientes que presente el producto, indemnización y compensación en caso de que cualquiera sufra daños debe ser claro, tanto para los consejos de revisión como para los potenciales sujetos en estudio.

Integridad y relaciones en el lugar de trabajo

## **Los cánones sociales**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que los colegas sean tratados siempre de manera equitativa e imparcial, y que de ninguna manera sean discriminados;
- \* asegurarse de que el estilo de vida de un colega, su cultura, creencias, color, género, sexualidad o edad no perjudique la relación profesional con ellos;
- \* asegurarse de que los sujetos tengan confianza en la atención o el tratamiento que reciben y que el criterio de aquellos que los tratan no sea socavado por críticas infundadas y maliciosas de los colegas.

## **Equipo de trabajo**

Los equipos multidisciplinarios proporcionan de manera creciente investigaciones en el área farmacéutica. El hecho de trabajar dentro de un equipo no modifica la responsabilidad individual por la conducta profesional y la atención que se brinda.

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* respeto por la pericia y las contribuciones que realicen los colegas;
- \* comunicación eficaz con los colegas dentro y fuera del equipo;
- \* participación en revisiones regulares y auditorías vinculadas con los niveles de excelencia y desempeño del equipo;
- \* deseo de enfrentar, de manera abierta y brindando contención, los problemas vinculados con el desempeño, la conducta o la salud de los miembros del equipo.

## **Liderazgo**

Las áreas específicas de interés ético son:

- \* asegurarse de que los miembros del equipo médico cuenten con niveles de excelencia adecuados en la conducta y atención de los pacientes;
  - \* consignar cualquier problema que pudiera impedir que los colegas de otras profesiones se guíen por sus propios organismos reguladores;
  - \* asegurarse de que todos los miembros del equipo comprendan su responsabilidad individual y colectiva por la seguridad de sus pacientes, y para registrar y debatir abierta y honestamente los problemas;
  - \* ofrecer disponibilidad de profesionales en todo momento;
  - \* revisar regularmente y auditar los niveles de excelencia y desempeño del equipo, y establecer cualquier deficiencia;
  - \* asegurarse de que los dispositivos estén en su lugar para enfrentar brindando contención los problemas en el desempeño, conducta o salud de los miembros del equipo.
-

## **Medicina Farmacéutica: Una Nueva Disciplina**

**Los objetivos de la medicina farmacéutica incluyen esencialmente la identificación de los problemas de salud en la sociedad, la incorporación de los avances tecnológicos a la elaboración de un producto y la valoración de la relación entre costo y beneficio.**  
**Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine Sección I:1-11, 2002**

**Autor:**

Young MD

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Celltech Chiroscience PLC, Slough, Reino Unido

**Título original:**

Pharmaceutical Medicine as a Medical Specialty

**Título en castellano:**

Medicina Farmacéutica como Especialidad Médica

La medicina es un arte que se practica desde tiempos inmemoriales; el uso de hierbas y otros medicamentos naturales para aliviar el dolor o curar una enfermedad forma parte de la historia de todas las sociedades. En el mundo occidental, sin embargo, el progreso de la medicina ha sido distinto del de cualquier otra arte, por el período de maduración increíblemente largo. Como función destinada al tratamiento exitoso de las enfermedades, el desarrollo ha sido especialmente notable en los últimos 100 a 150 años y los mayores avances ocurrieron en las cinco a siete décadas más recientes.

Hoy en día, gran parte de la práctica médica tiene que ver con el uso de medicamentos. En este contexto, la farmacología pasó por múltiples procesos evolutivos biológicos, técnicos y biotécnicos, los cuales hicieron posible que actualmente se disponga de agentes terapéuticos puros, seguros y eficaces. El crecimiento exponencial del conocimiento científico desvió considerablemente el abordaje de la disciplina farmacológica. Hasta el siglo veinte, la venta y el uso de la mayoría de los fármacos estaban completamente fuera del control gubernamental, pero el mal uso y abuso de ellos motivó la intervención por parte de los gobiernos. Posteriormente, además de la eficacia, el concepto de seguridad pasó a tener importancia trascendente.

La medicina farmacéutica se define como la disciplina destinada al descubrimiento, producción y promoción de drogas, vacunas y dispositivos médicos y para diagnóstico; incluye todos los agentes biológicamente activos, desde las drogas que se venden en forma libre (over-the-counter, OTC) hasta las que deben ser prescritas por el profesional. Además, abarca no sólo especialistas dedicados a la industria farmacéutica sino también a empleados en ministerios de Salud, compañías de seguros y agencias reguladoras. La relación entre costo y beneficio es un aspecto que cada vez se tiene más en cuenta.

El contacto paternalista entre el médico y el paciente, característico de la práctica médica del siglo XIX, ha cambiado sustancialmente en la actualidad. La información cada vez más amplia y más accesible a la población general modificó asimismo las demandas y expectativas del paciente.

La participación de grupos de enfermos representa un cambio revolucionario en el proceso de evaluación de drogas y tiene su origen en la epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En el mundo occidental, dichos grupos son la vanguardia en términos de derechos de los enfermos con sida. Un manejo inicial inadecuado hizo que se perdiera la confianza en las compañías farmacéuticas, en los entes reguladores y en los organismos académicos. La AIDS Coalition to Unleash Power (ACTUP) y otras organizaciones similares incorporaron pacientes como representantes de la comunidad enferma en el proceso de la producción de nuevos medicamentos. Los pacientes más involucrados y mejor educados pudieron comprender la metodología científica y los requisitos necesarios en la valoración de un nuevo agente.

El objetivo final de la medicina farmacéutica es mejorar la salud y la calidad de vida de la sociedad. Como especialidad incluye, en primer lugar, las ciencias médicas que evalúan enfermedad; en segundo lugar, los aspectos económicos relacionados con los costos y, finalmente, la ciencia ética y social destinada a determinar la utilidad de cualquier producto en los enfermos individuales y en la comunidad.

La creencia de que los requisitos de un fármaco son sólo eficacia y seguridad es un anacronismo.



A medida que en la población aumenta el nivel de información, cada vez los pacientes desean más tomar parte en las decisiones terapéuticas y en su propia salud. Seguramente este fenómeno cambiará en el futuro inmediato las demandas en los sistemas de salud. La atención se desviará hacia situaciones no consideradas en forma clásica como enfermedades. En la actualidad son cada vez más preocupantes la calidad de vida y diversos efectos del envejecimiento (como la disfunción cognitiva, menopausia, osteoporosis y atenuación de la reactividad inmunológica con mayor vulnerabilidad a ciertas afecciones) así como otras situaciones no catalogadas previamente como patologías (obesidad, trastorno por déficit de atención, hiperactividad e, incluso, anorexia y bulimia). Es posible que aumente la demanda de productos que no necesitan prescripción.

Toda persona involucrada en la investigación y producción de nuevos agentes terapéuticos debe necesariamente comprender las interacciones dinámicas y el abordaje que la sociedad tiene de los problemas de salud. En este contexto, la especialidad encuentra una nueva posibilidad de expansión al incluir todas las formas de tratamiento farmacológicamente eficaces, todas las estrategias de prevención y todas las modalidades destinadas al mantenimiento de la salud. El propósito final es maximizar los beneficios de los enfermos paralelamente al aumento en las ventas de las distintas compañías. La medicina farmacéutica debe entender la dirección que sigue una determinada sociedad y comprender en forma global las diferentes actitudes que pueden adoptar en la regulación y clasificación de un agente terapéutico.

El proceso de investigación y creación, R&D (Research and Development), está en continuo movimiento en virtud de los progresos constantes en la ciencia biomédica y en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades. Este proceso incluye aspectos técnicos que aseguran la obtención de una droga pura, la comprobación de su seguridad antes de la prueba en seres humanos y, por último, la confirmación de su eficacia y seguridad en el hombre. Este último paso abarca además un abordaje multidisciplinario médico, social y económico que contempla calidad de vida y relación costo-beneficio.

La cantidad de dinero empleado por la industria farmacéutica en los últimos años ha crecido en forma logarítmica.

El mismo crecimiento se observa en otros países como el Reino Unido. Este esfuerzo masivo de R&D obligó a separar la especialidad en varias secciones funcionales que incluyen investigación química o estructural básica, investigación preclínica, maduración clínica, regulación gubernamental y aspectos que tienen que ver con la comercialización posterior a la aprobación, y farmacovigilancia.

Los distintos pasos señalados ponen de manifiesto lo extremadamente costoso y laborioso que es producir un nuevo medicamento. El proceso no está exento de riesgo ya que la mayoría de los productos iniciales nunca llegan a las etapas finales y más del 80% de aquellos que llegan a ser probados en el hombre nunca obtienen la licencia correspondiente para ser comercializados. En forma global, el movimiento de la ciencia farmacéutica desde un terreno predominantemente científico a un enfoque mucho más amplio involucra múltiples disciplinas. En la década de los 50 y los 60, la relación entre estructura y función de una droga era rudimentaria y empleaba habitualmente modelos animales de patología. En las dos décadas posteriores, la ciencia de los receptores modificó sustancialmente el abordaje de la investigación y el diseño de nuevos productos. Estos avances permitieron esclarecer la estructura y función de múltiples enzimas y antígenos de la superficie celular. Finalmente, en la década de los 90, la tecnología biomolecular influyó decisivamente en esta y otras ciencias médicas. La enfermedad comenzó a interpretarse desde una perspectiva molecular y de mecanismo etiopatogénico.

Inevitablemente, en el mundo actual donde parecen producirse avances impresionantes semana a semana, el objetivo debe estar en el R&D y la mejoría constante de la salud para el futuro cercano. En este contexto, añade el experto, la aplicabilidad de un nuevo producto puede no ser máxima en el momento de su aprobación. La mejor comprensión de los mecanismos que intervienen en salud y enfermedad ofrece la oportunidad de aprovechar nuevos beneficios de medicamentos que son utilizados desde tiempo atrás, con otras finalidades.

El manejo de una nueva droga en el mercado es un desafío profesional permanente para el cual no existe entrenamiento apropiado. Sin embargo, es esencial para asegurar todos los pasos operativos comentados y obtener el máximo beneficio a partir de un determinado producto. Existen múltiples ejemplos de agentes que se utilizaron durante largo tiempo con determinado propósito y que luego se reconoció que podían ser útiles en otras circunstancias totalmente distintas de las originales. Paralelamente surgió un concepto elemental: ninguna droga puede considerarse completamente segura. Nuevamente, hay muchos ejemplos de fármacos que se usaron sin problemas en diversas situaciones, pero la utilización más amplia evidenció efectos adversos importantes que motivaron,

incluso, la exclusión del producto del mercado. Es obligación de los profesionales en el área de R&D estar alertas para identificar posibles nuevas indicaciones y también nuevos efectos adversos.

Muchas áreas de la medicina farmacéutica se superponen con otras disciplinas médicas, probablemente en forma más notoria con la farmacología clínica. De hecho, los farmacólogos clínicos suelen estar ampliamente interesados en la industria farmacéutica y suelen tener el entrenamiento adecuado para trabajar en ella. Algunos se interiorizan en los aspectos concernientes a la ciencia teórica y básica, otros apuntan a elementos comerciales y un tercer grupo se dedica de lleno a la producción de modelos de enfermedad que sean útiles para la valoración inicial de nuevos agentes. Los métodos más modernos empleados en cada una de estas áreas son de importancia crucial para la elaboración exitosa de un nuevo producto y es absolutamente necesaria la interacción continua entre la industria y el terreno académico. En una compañía es esencial el contacto directo entre las personas involucradas en la investigación básica, las especializadas en tecnología genética y molecular y los profesionales que diseñan los estudios clínicos correspondientes, esfuerzo que en forma conjunta puede ser muy fructífero.

Ningún trabajo preclínico es enteramente predictivo de una respuesta exitosa posterior. Algunos productos nunca pasan las barreras iniciales por el reconocimiento de problemas de seguridad específicamente inherentes al hombre o por la falta de comprobación del beneficio observado en las primeras etapas de investigación.

En un sentido amplio, los especialistas en medicina farmacéutica también practican medicina ya que son responsables por los productos que la industria pone al alcance de los pacientes. En este contexto influyen sobre la salud de mucha más gente en comparación con lo que ocurre en el ámbito de la medicina estrictamente asistencial personal.

Ninguna discusión acerca de la medicina farmacéutica es hoy en día completa si no se analiza el tremendo efecto de la revolución biotecnológica. En un extremo deben ubicarse los médicos y científicos que constituyen el cerebro de la empresa y en el otro los profesionales específicamente dedicados a la parte comercial y financiera. Los puntos principales de transición en la industria farmacéutica abarcan el pasaje desde lo molecular a un sistema bioquímico, a un sistema celular, a un modelo orgánico, a un organismo intacto, a un modelo mamífero y, por último, a seres humanos. La medicina farmacéutica brinda los mecanismos académicos y operativos en cada uno de estos pasos y, específicamente, en las regiones de transición. En un sentido real, el éxito de una compañía depende de la calidad de los esfuerzos destinados en el proceso global de R&D.

Sólo recientemente se reconoció la propia identidad de la medicina farmacéutica. De hecho, la Faculty of Pharmaceutical Medicine of the Royal College of Physicians del Reino Unido se fundó en 1990 y la Academia Americana más recientemente aún, en 1994. Los trabajos de varias industrias, merecedores de premios Nobel, ponen de manifiesto todas las modificaciones que han tenido lugar en esta disciplina a lo largo de los años.

La incorporación de las ciencias básicas (química, matemática), ciencias aplicadas (ingeniería, ciencias económicas y negociación), ciencias biológicas (farmacología y toxicología) y diversas especialidades médicas (desde la pediatría hasta la geriatría y desde la medicina familiar hasta subespecialidades individuales) es cada vez más evidente. En este sentido, la medicina farmacéutica es una de las más desafiantes y prometedoras, comenta finalmente el especialista.

---

## Seguimiento del Paciente luego del Alta

**Las llamadas de seguimiento a pacientes que son dados de alta, si bien no mejoran los síntomas ni la calidad de vida, sirven para identificar problemas**  
**Pharmacotherapy 22(10):1301-1311, 2002**

**Autor:**

Beney J, Devine EB, Chow V y colaboradores

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Hôpital Central des Hôpitaux Valaisans, Sion, Suiza; Department of Pharmacy, University of Washington, Seattle, EE.UU.

**Título original:**

[Effect of Telephone Follow-Up on the Physical Well-Being Dimension of Quality of Life in Patient with Cancer]

**Título en castellano:**

Efectos del Seguimiento Telefónico sobre la Dimensión Bienestar Físico de la Calidad de Vida en Pacientes con Cáncer

La continuidad de los cuidados médicos es un concepto que ha recibido mucha atención en los últimos años. Es especialmente importante en pacientes con enfermedades complejas tales como el cáncer.

El proceso coordinado de alta hospitalaria es un elemento importante en este modelo de continuidad de la atención, pero se advirtió que los médicos sobrestiman la capacidad de comprensión del paciente. Se ha sugerido que el seguimiento telefónico es un método viable para continuar con la educación del paciente en circunstancias más apropiadas, una vez que éste retorna a su hogar.

Los estudios en este aspecto no arrojaron resultados categóricos. Algunos indican que el seguimiento telefónico disminuye la ansiedad y las visitas a centros de emergencias, mejoran el cumplimiento de las instrucciones dadas y aumentan los conocimientos del paciente. Otros estudios no muestran beneficios.

El valor del farmacéutico clínico dentro del grupo de trabajadores de la salud quedó bien establecido. En 1997, en el centro médico de la Universidad de California en San Francisco, los farmacéuticos clínicos iniciaron un programa de llamados de seguimiento a las 48-72 del alta hospitalaria.

Se eligió para este programa al área de oncología por el efecto potencial que puede tener en la calidad de vida (CV) del paciente. Estos requieren de regímenes de tratamiento complicados luego que son dados de alta.

Los autores consideran que el programa de llamados telefónicos puede mejorar los síntomas y/o efectos colaterales, así como detectar y corregir los nuevos síntomas que se presentan después del alta. Se examinó la hipótesis de que las llamadas mejoran los síntomas y la dimensión bienestar físico de la CV en los pacientes con cáncer.

Se realizó un estudio controlado y aleatorizado en pacientes con cáncer que estuvieran recibiendo quimioterapia, y que hubieran sido dados de alta en el hospital.

La variable principal para establecer un criterio de evaluación según los resultados fue la dimensión bienestar físico de la CV relacionada con salud, medida a través de la subescala del Functional Assessment of Cancer Therapy Scale General (FACT-G). En ella se incluyen ítems que pueden ser influidos por los llamados de seguimiento (dolor, náuseas, fatigas, efectos adversos del tratamiento). La dimensión contiene 7 ítems, calificables con un máximo de 4 puntos cada uno (máximo 28 puntos).

La hipótesis plantea que la dimensión bienestar físico mejora con el mejor manejo de síntomas; por tanto, éstos constituyeron variables secundarias e intermedias de valoración. Se utilizó un instrumento diseñado específicamente para evaluar los síntomas de pacientes con cáncer (el Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)). El MSAS mide la frecuencia y gravedad de 32 síntomas, mediante 3 subescalas de puntajes: distrés psicológico, físico y global.

El puntaje resulta del promedio de los 32 síntomas.

Otros resultados secundarios se midieron con otras dimensiones del FACT-G: las subescalas de bienestar socio-familiar, emocional y funcional.

Como el puntaje posible del FACT-G va de 0 a 28, los autores eligieron un valor de 3 puntos para caracterizar la significación clínica (tamaño del efecto).

Los farmacéuticos clínicos realizaban al menos 3 intentos de llamados por paciente, el primero a las 48-72 horas del alta. Durante el llamado se preguntaba al paciente si había tenido problemas desde que dejó el hospital. Se evaluaba si comprendían el tratamiento y lo realizaban en forma adecuada. Si era necesario se les brindaban consejos, apoyo y refuerzo de lo enseñado al momento del alta. Los pacientes en el grupo control no eran llamados. Luego se enviaban los cuestionarios por correo, donde se evaluaban los síntomas y la CV en los 7 días previos, y se consultaba acerca del contacto telefónico recibido. Se usó una escala específica para evaluar el nivel de emetogenicidad.

De los 150 pacientes que participaron, 76 fueron asignados al grupo intervención (recibir el llamado telefónico) y 74 al control. Los pacientes que no eran llamados tuvieron mayor riesgo de no responder los cuestionarios. No se observaron diferencias en la valoración de la variable principal (subescala de bienestar) entre los 2 grupos. Los puntajes disminuyeron entre las mediciones realizadas antes y después de la intervención, indicando empeoramiento de la CV.

Los resultados secundarios tampoco difirieron entre los grupos. Las comparaciones intragrupo mostraron disminución en todas las dimensiones de CV y empeoramiento de los síntomas, excepto en la dimensión bienestar emocional del FACT-G y en la dimensión de síntomas psicológicos del MSAS.

El análisis luego del ajuste por nivel de emetogenicidad no reveló diferencias en los resultados primarios ni secundarios. La mitad de los problemas identificados durante los llamados se relacionaron con el tratamiento. Otros problemas fueron la falta de comprensión de las instrucciones recibidas acerca del tratamiento, la búsqueda de las drogas y las prescripciones, y problemas de cumplimiento o relacionados con la enfermedad.

Los análisis no mostraron diferencias en la dimensión bienestar físico de CV. Tampoco se observó mejoría en otras dimensiones, en CV global o en puntaje MSAS. Los autores estudiaron las posibles causas para esta falta de diferencia.

Las comparaciones intragrupo mostraron un empeoramiento, lo que confirma la capacidad de la herramienta usada para detectar cambios en el corto plazo.

Los recordatorios telefónicos mejoraron el porcentaje de respuesta a las encuestas. Los pacientes excluidos tendieron a ser más ancianos, con cobertura médica gubernamental (no privada), de raza no caucásica y con menores niveles de emetogenicidad luego de la quimioterapia. Es posible que éstos se hubieran beneficiado más con los llamados, porque son pacientes con menos posibilidad de contacto con el sistema de salud.

En el estudio se incluyeron sólo pacientes que habían recibido quimioterapia, y los problemas identificados durante los llamados se relacionaron en su mayoría con efectos adversos del tratamiento. La hipótesis de los autores es que los pacientes que no recibieron quimioterapia podrían haber tenido más problemas (diferentes de los detectados en los llamados), relacionados con la obtención de drogas, con el seguro, con la comprensión de las instrucciones, etc.

Además, 95% de los pacientes incluidos habían recibido consejos por parte del farmacéutico antes del alta, y las enfermeras los instruyeron acerca de los efectos adversos durante la administración de la quimioterapia. Esto muestra la alta prioridad de la continuidad de atención que existe en el centro donde se realizó el estudio, donde el alta y los llamados de seguimiento son actividades complementarias. Esto puede explicar la falta de diferencia entre los dos grupos.

Otra consideración que debe hacerse es acerca de los niveles de emetogenicidad diferentes entre los grupos. Durante los llamados se detectaron muchos efectos secundarios, en ocasiones graves, y esto no se puede dejar de tener en cuenta. Es posible que el empleo de una medida de satisfacción de los pacientes hubiera detectado diferencias entre los grupos.

## Conclusiones

Las llamadas de seguimiento aumentaron el contacto de los pacientes con los profesionales de la salud, lo que resultó en mayor identificación de problemas. Sin embargo, cerca del 40% de los pacientes del grupo control tuvieron algún tipo de contacto, lo que indica que la intervención de llamados debería estar más integrada.

En este estudio no se comprobaron diferencias en los síntomas y la CV entre los grupos. Se demostró el efecto positivo de los llamados en la satisfacción del paciente. Habría que estudiar la forma de identificar a aquellos enfermos que se beneficiarían más con la intervención.

---

## Diseminación de la Resistencia a Antibióticos

**La resistencia a antibióticos se está convirtiendo en un importante problema que deberá tenerse en cuenta para poder reducirlo y prevenirlo.**

*International Journal of Antimicrobial Agents* 21:297-307, 2003

**Autor:**

Cizman M

**Institución/es participante/s en la investigación:**

University Medical Centre, Department of Infectious Diseases, Ljubljana, Eslovenia

**Título original:**

[The Use and Resistance to Antibiotics in the Community]

**Título en castellano:**

El Uso y la Resistencia a Antibióticos en la Población

### Introducción

Los antibióticos (ATB) son prescritos en animales y seres humanos para el tratamiento y profilaxis de enfermedades infecciosas.

Además, también se los emplea en plantas y en la industria. Se estima que 20% a 50% de todas las indicaciones son cuestionables.

Las consecuencias del mal uso y abuso de ATB incluyen el aumento del riesgo de efectos colaterales, mayor costo y mayor tasa de resistencia entre los patógenos. Cada agente puede tener efectos colaterales en la ecología microbiana mundial, y afectar tanto a los patógenos como a la flora normal. Un ATB puede seleccionar cepas resistentes si la concentración de la droga excede la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la población bacteriana susceptible, pero está por debajo de la CIM de las cepas resistentes. Que esto ocurra depende del espectro del agente, dosis, vía de administración, farmacocinética y farmacodinamia, e inactivación *in vivo* del germen.

La absorción oral incompleta puede influir en la microflora intestinal, y la excreción del ATB por la mucosa intestinal o vaginal, bilis, saliva, o glándulas sudoríparas puede interferir con la flora habitual de diferentes hábitat. Como consecuencia, aumentan los microorganismos resistentes, que además sirven de reservorio de genes de resistencia. Algunos ATB son más selectores de resistencia que otros. Además de la presión de selección, la resistencia transferible es el principal determinante de resistencia. La posibilidad de seleccionar resistencia depende de varios factores, señalan los autores.

### Uso total de ATB

Los países con mayor uso de ATB son los que presentan mayor tasa de resistencia. Los que tienen un consumo elevado de ATB para pacientes ambulatorios tienen mayor prevalencia de cepas de *H.*

*influenzae*  $\beta$ -lactamasas positivos. No sólo la cantidad de ATB consumida selecciona para resistencia, sino además la cantidad de pacientes que los consumen y la densidad poblacional: dar mil dosis de ATB a una persona tendrá menos efectos en la resistencia que dar mil dosis a otras tantas personas. Este concepto se conoce como densidad de selección.

### Clase y grupo de ATB usados

En varios países se demostró que la emergencia de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina estaba ligada al uso elevado de aminopenicilinas. En países donde el consumo de  $\beta$ -lactámicos es superior a 10 dosis diarias definidas (DDD)/1 000 habitantes/día, la tasa de resistencia de estos gérmenes está entre 31.3% y 34.2%. En lugares donde el consumo es de 5 a 10 y de menos de 5 DDD/1 000

habitantes/día, la tasa es de alrededor de 20% y 5.2%, respectivamente. En un estudio realizado en Finlandia, la tasa de resistencia a *M. catarrhalis* aumentó de 0% en 1978 a 60% en 1983 y a 80% en 1990. Esto coincidió con el aumento del consumo de cefalosporinas.

La resistencia a ATB antineumocócicos está en aumento en el mundo. La flora nasofaríngea es un reservorio importante de infección, portación y diseminación de bacterias patógenas, algunas de ellas resistentes. Los niños que recibieron  $\beta$ -lactámicos tienen el doble de posibilidades de portar cepas resistentes un tiempo después del tratamiento. Los ATB reducen la portación de microorganismos susceptibles y aumentan la de los resistentes. En caso de un brote por una cepa resistente, los ATB harán que el paciente sea más susceptible, porque el tratamiento habrá eliminado la flora normal, y posibilita la colonización por esta nueva cepa.

También el uso de trimetoprima/sulfametoxazol es un factor de riesgo independiente de portación de cepas de neumococo resistente.

Las cepas de *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos aumentaron en varios países del mundo, junto con el incremento en el consumo de estos ATB: los países con un consumo superior a 4 DDD/1 000 habitantes/día tienen una tasa de resistencia de *S. pneumoniae* a eritromicina de entre 34.4% y 36.6%, y en el caso de *S. pyogenes* es de 21%.

Un umbral crítico de alrededor de 200 prescripciones/1 000 habitantes/año predispondría a la resistencia a eritromicina. El aumento de la resistencia también puede asociarse con el uso de macrólidos de acción prolongada, lo que se explica por el concepto de ventanas selectivas: un ATB con baja  $C_{max}$  y vida media prolongada tendrá una ventana selectiva mayor, con más posibilidades de inducir resistencia.

En Canadá se comprobó un incremento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas asociado con el incremento del consumo de estos ATB. También se vio una correlación entre el uso de estos ATB y resistencia en *E. coli*.

### Reversión de la resistencia

La primera intervención para reducir la resistencia se realizó en Japón, donde la disminución del consumo de eritromicina bajó la tasa de resistencia de *S. pyogenes*: en 1974, 62% de los gérmenes aislados eran resistentes, y los macrólidos constituían 22% del consumo total de ATB; para 1988, el consumo de macrólidos era de sólo el 8%, y las cepas resistentes cayeron al 2%. Lo mismo sucedió en otros países al implementar estos cambios. De todas maneras, el consumo no es el único factor que influye en la resistencia. Por ejemplo, en Inglaterra, a pesar de que el número de prescripciones de sulfonamidas cayó de 320 000/año en 1991 a 7 000 en 1999, la resistencia de *E. coli* continuó siendo elevada (46% versus 39.7%).

### Regímenes de dosificación

El uso de ATB con pobre actividad, o en dosis o frecuencias inadecuadas, o por un período prolongado, aumenta la posibilidad de selección de cepas resistentes. Los niños tratados con bajas dosis de  $\beta$ -lactámicos tienen mayor riesgo de presentar cepas neumocócicas resistentes comparados con niños que no consumieron estos ATB.

El uso de ATB inyectables para asegurar una concentración tisular y nasofaríngea superior y persistente, puede explicar la baja incidencia de resistencia en Italia.

### Farmacocinética/farmacodinamia

Las propiedades de farmacocinética/farmacodinamia (F/F) de los ATB pueden influir en la aparición de resistencia. Los parámetros de F/F se correlacionaron con la capacidad de la droga de prevenir la aparición de cepas resistentes. Valores pico/CIM de 8 a 10 o superiores, y una relación área bajo la curva/CIM de 24 horas de 100 o superior pueden reducir la aparición de subpoblaciones de organismos resistentes durante el tratamiento con fluoroquinolonas y aminoglucósidos en pacientes infectados con bacilos gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa*. La farmacodinamia afecta la eficacia bacteriológica *in vivo*. En un estudio comparativo de azitromicina Vs. amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de la otitis media, se vio que con el primer ATB se logró menor tasa de erradicación de *H. influenzae*, posiblemente por lograrse concentraciones insuficientes, lo que puede resultar en recolonización con cepas resistentes, con más posibilidades de diseminación.

La concentración de prevención de mutantes (CPM) serviría para evaluar la propensión a la aparición de resistencia. Se la define como la menor concentración en agar que previene el crecimiento de cualquier tipo de colonias mutantes en un inóculo grande. Los mutantes resistentes se seleccionan exclusivamente dentro de un rango de concentraciones (ventana de selección de mutantes), que va desde el punto donde empieza la inhibición del crecimiento, aproximadamente desde la CIM hasta la CPM. Con una concentración de ATB por encima de CPM se evitaría la selección de mutantes.

### **Infecciones cruzadas**

Los microorganismos pueden transmitirse de persona a persona y entre humanos y animales, plantas u otras fuentes ambientales, o por transferencia de material genético entre bacterias. Las cepas resistentes varían en cuanto a su propensión a diseminarse de acuerdo con la ruta de transmisión de la especie. Las cepas resistentes de *S. typhi* y *S. dysenteriae* presentan bajo riesgo de diseminación en los países desarrollados, por los altos estándares de higiene que poseen. En contraposición, se observa la importación y diseminación de cepas respiratorias.

La portación nasofaríngea en niños es el principal reservorio de neumococos resistentes. El contacto en las guarderías, hospitales, etc. facilita la diseminación.

Las bacterias locales pueden ser transportadas además por los viajes internacionales. Una misma cepa puede ser la responsable de la aparición de resistencia en países distantes.

### **Cumplimiento del paciente y conducta pública**

El cumplimiento se ve influido por numerosos factores. Muchos pacientes dejan de tomar la medicación una vez que desaparecen los síntomas, pero antes de que la erradicación de gérmenes sea completa. Esto lleva a reinfección y selección de cepas resistentes. En otras ocasiones el paciente reduce el número de dosis diarias, lo que conduce a menores concentraciones del ATB.

Además, muchos médicos prescriben ATB sólo para cumplir con las expectativas del paciente (presión del paciente), en lugar de tomarse el tiempo de explicar por qué no se requiere de un ATB, o por miedo a diagnosticar mal una infección bacteriana.

### **Conclusiones**

Los ATB se empezaron a utilizar hace alrededor de 60 años. Desde entonces, la resistencia aumentó entre los patógenos extrahospitalarios. La presión de selección de los ATB y la diseminación de la resistencia por contagio o por transferencia genética son los principales determinantes de resistencia.

El alto consumo de ATB, especialmente los de amplio espectro, debería ser evitado, utilizándose penicilinas de espectro restringido siempre que sea posible.

---

## Utilidad de la Prueba de Provocación Bronquial con 5-Monofosfato de Adenosina

La hiperreactividad bronquial es un hallazgo característico en pacientes con asma; la cantidad de adenosina necesaria para reducir el flujo espiratorio forzado puede brindar importante información sobre el estado inflamatorio subyacente.

Clinical Experimental Allergy 32:824-830, 2002

### **Autores:**

van den Berge M, Kerstjens AM y Postma DS

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Pulmonology, University Hospital Groningen, Groningen, Países Bajos

### **Título original:**

[Provocation with Adenosine 5'-Monophosphate as a Marker of Inflammation in Asthma, Allergic Rhinitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease]

### **Título en castellano:**

Provocación Bronquial con 5'-Monofosfato de Adenosina como Marcador de Inflamación en Asma, Rinitis Alérgica y Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica

### **Introducción**

La hiperreactividad bronquial (HRB) y la inflamación de la vía aérea son características de la enfermedad asmática. La histamina y la metacolina actúan directamente sobre el músculo liso bronquial y se emplean para determinar la existencia y gravedad de la HRB según la contracción muscular. Sin embargo, la inflamación también tiene una importante participación en la reactividad de la vía aérea; de ahí que la estimulación con una sustancia que actúa indirectamente, al activar células inflamatorias, podría ser más útil para establecer el nivel de inflamación bronquial. La adenosina provoca un estímulo de este tipo, dado que actúa esencialmente a través de la liberación de mediadores inflamatorios por células cebadas previamente "preparadas" (*primed*). La adenosina ejerce broncoconstricción dependiente de la dosis en sujetos asmáticos, pero no en normales. En la práctica se utiliza el nucleótido relacionado 5'-monofosfato de adenosina (AMP), debido a que es más hidrosoluble. Una vez inhalado, el AMP es rápidamente degradado a adenosina por la 5'-nucleotidasa. La respuesta a la inhalación de AMP se manifiesta en un lapso similar al observado en los casos de provocación con histamina o metacolina.

En este artículo, los autores analizan la evidencia disponible sobre el uso de este estudio no invasivo como marcador de inflamación bronquial.

### **Mecanismo del AMP inductor de broncoconstricción**

Si bien todavía no se conoce precisamente el mecanismo de acción, la evidencia apunta al estímulo sobre las células cebadas que liberan mediadores inflamatorios, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e interleuquinas (IL). Además, se ha observado que la instilación endobronquial de AMP se asocia con un aumento inmediato del nivel de histamina y triptasa (la cual es específica de células cebadas) en el lavado broncoalveolar. Es más probable que la histamina tenga su origen en células cebadas y no en basófilos, dado que el cromoglicato de sodio y el albuterol inhiben la broncoconstricción causada por el AMP pero no tienen efecto sobre la histamina liberada por los basófilos. La terfenadina y el astemizol, potentes antihistamínicos, inhiben la respuesta al AMP en más de un 80%, lo cual sugiere que la histamina de las células cebadas es el principal mediador involucrado en la reactividad de la vía aérea al nucleótido. La activación de vías neurales también podría contribuir a la respuesta broncoconstrictora al AMP. Aunque originariamente se sugirió la participación de un reflejo vagal colinérgico en la respuesta al AMP, la falta de bloqueo con el uso de bromuro de ipratropio descartó esta posibilidad. Sin embargo, aún hay controversia en este sentido. También se ha indicado que el AMP ejercería su efecto mediante neuropéptidos contráctiles presentes en las terminales nerviosas sensitivas. Asimismo, se ha observado que la estimulación bronquial repetida con bradiquinina inhalada se asocia con pérdida rápida de la respuesta broncoconstrictora al AMP. Sin embargo, la inhibición de la endopeptidasa neutra, que bloquea el efecto broncoconstrictor de una variedad de neuropéptidos, no incrementa el efecto constrictor bronquial del AMP.

### **Receptores de AMP**

Se han reconocido al menos 4 tipos de receptores a AMP: A1, A2A, A2B y A3. Los A2B parecen muy importantes en la respuesta bronquial. Es improbable que la vía de la adenilatociclasa-AMP cíclico intervenga en la liberación de las células cebadas, puesto que el efecto no se inhibe con el



tratamiento con KT5720 que bloquea por completo la actividad de la proteinquinasa dependiente del AMP cíclico.

Una vez inhalado, el AMP puede actuar sobre los receptores A1, A2A y A3, identificados en neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. Su activación es causa de importantes acciones proinflamatorias y antiinflamatorias.

### **Reducción del flujo espiratorio en un 20% (PC<sub>20</sub>) con AMP como marcador de la inflamación de la vía aérea en asma**

Varias investigaciones han sugerido que la PC<sub>20</sub> de AMP tiene una asociación más estrecha con la inflamación de la vía aérea en comparación con la PC<sub>20</sub> de metacolina o histamina. En primer lugar, la PC<sub>20</sub> de AMP mejora más notoriamente luego del tratamiento con esteroides. En segundo término, la mejoría funcional en sujetos con asma que permanecen un mes en un ambiente hipoalergénico, a gran altitud, puede valorarse mediante la PC<sub>20</sub> de AMP pero no con la de metacolina. Por último, algunos estudios demostraron que la PC<sub>20</sub> de AMP se asocia directamente con la inflamación bronquial, reflejada en el porcentaje de eosinófilos en sangre y esputo. Se constató, más recientemente, que la mejoría en la PC<sub>20</sub> de AMP inducida por esteroides refleja mejor la reducción de la inflamación en la vía aérea que la PC<sub>20</sub> de metacolina. Las observaciones mencionadas indicarían que la PC<sub>20</sub> de AMP podría representar un mejor marcador del estado actual de inflamación en asma.

Sin embargo, señalan los expertos, la prueba también tiene algunas limitaciones. Se sabe que un porcentaje considerable de enfermos no responde al AMP; además, la cantidad exacta de AMP como punto de corte aún es arbitraria porque no se han efectuado estudios poblacionales al respecto. Aun así, Oosterhoff y colaboradores han sugerido que una cantidad de 160 mg/ml puede discriminar adecuadamente entre sujetos asmáticos y normales.

Todavía no se sabe si los sujetos que no responden están clínicamente estables o no, hecho particularmente importante cuando la reactividad al AMP se utiliza para ajustar el tratamiento con esteroides. No obstante, los autores observaron que los pacientes que no respondían al AMP antes del tratamiento con corticoides tenían un nivel de inflamación bronquial más bajo que los que respondían, según el número de eosinófilos en esputo.

Luego del tratamiento con corticoides, los enfermos sin respuesta también presentaban un menor grado de inflamación en términos de eosinófilos y de proteína catiónica de eosinófilos en esputo y sangre, en comparación con los sujetos que no respondían a la prueba con metacolina. En función de estos hallazgos, los autores proponen que la incorporación de la prueba con AMP podría ser útil para el seguimiento y tratamiento de los pacientes con asma.

### **Células cebadas**

Un mayor número de células activadas se asocia con mayor grado de inflamación, por mayor producción de citoquinas y de otros mediadores inflamatorios que reclutan y activan otras células, entre ellas las células cebadas. La provocación con AMP puede poner de manifiesto una mayor cantidad de mediadores liberados por las células cebadas (esto no ocurre con metacolina). Además, las células cebadas producen y liberan diversas citoquinas, entre ellas IL-5, que recluta y activa eosinófilos.

Si bien durante los últimos años se había prestado menor atención a la participación de las células cebadas como células efectoras en asma, observaciones más recientes volvieron a generar interés, por lo que se deberán reconsiderar varios puntos. En particular, el descubrimiento de que las células cebadas son una fuente importante de citoquinas sugiere que cumplen un papel importante en el desarrollo y persistencia de la inflamación en asma. Se ha observado que las células cebadas pueden producir IL-4 e IL-13 y que ambas estimulan la producción de IgE por los linfocitos B; estas células también podrían contribuir a la elevación de la IgE total en pacientes con asma intrínseca. Este hecho tiene importancia, dado que se ha observado que la elevación sérica de la IgE se asocia con menor funcionalidad pulmonar en sujetos con asma, independientemente del estado atópico. En su conjunto, la evidencia avala la importancia de estas células en asma alérgica y no alérgica; en este contexto, la prueba con AMP parece ser un excelente marcador de su número y actividad.

### **Rinitis alérgica**

La respuesta a la prueba con AMP (no así a la metacolina) se asoció con inflamación del tracto respiratorio inferior en sujetos con rinitis alérgica en quienes se excluyó específicamente el diagnóstico de asma. Si bien la rinitis alérgica y el asma son enfermedades distintas, hay evidencia clínica y epidemiológica firme de la asociación entre ambas. La rinitis alérgica habitualmente precede al asma y, a la vez, es considerada un factor de riesgo de esta última. Los individuos con rinitis alérgica y sin evidencia clínica de asma pueden presentar HRB; aunque el mecanismo no ha sido

totalmente comprendido, es probable que esté involucrado un estado inflamatorio y de activación celular. Este estado, que se refleja por la presencia de eosinofilia periférica y bronquial y por HRB, aumenta el riesgo de desarrollo de asma.

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

El AMP puede inducir broncoconstricción en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La reactividad acrecentada al AMP es de mayor prevalencia y gravedad en pacientes fumadores con EPOC, lo cual concuerda con una mayor concentración de triptasa e histamina observada en el LBA de sujetos fumadores.

Aunque las células cebadas por lo general no están asociadas con el proceso inflamatorio en EPOC, varios estudios han hallado un mayor número de estas células. Además, la HRB al AMP se acompaña de un mayor porcentaje de eosinófilos en esputo. La inflamación de la vía aérea puede contribuir con la limitación del flujo aéreo en un subgrupo de enfermos con EPOC y la presencia de inflamación eosinofílica predice la respuesta a los corticoides.

En ausencia de alergia parece racional suponer que las células cebadas contribuyen a la elevación de la IgE total en pacientes con EPOC; a su vez, se ha encontrado un número elevado de linfocitos B en los bronquios de estos enfermos.

Se ha sugerido que la reactividad al AMP podría ser una buena manera de distinguir entre asma y EPOC, dado que los ex fumadores con EPOC tienen una respuesta significativamente menor al AMP que los asmáticos no fumadores.

### **Conclusión**

El AMP es un estímulo indirecto para determinar la HRB, puesto que actúa principalmente mediante la liberación de mediadores inflamatorios liberados por las células cebadas. La PC<sub>20</sub> de AMP tiene una asociación más estrecha con la inflamación de la vía aérea que la respuesta a la metacolina, y produce un mejor reflejo de los cambios que se manifiestan en respuesta al tratamiento con esteroides o a la permanencia en una región hipoalergénica. En definitiva, la reactividad al AMP podría ser un mejor parámetro para el monitoreo de la inflamación y la terapia en asma.

---

## **Determinación de la Dosis Correcta de Antipsicóticos**

**La información en conjunto avala el uso de dosis bajas de antipsicóticos típicos y atípicos. El incremento de la dosis no parece originar beneficio adicional pero se relaciona directamente con la aparición de efectos adversos.**

**CNS Drugs** 15(9):671-678, 2001

### **Autor:**

Tauscher J y Kapur S.

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Schizophrenia-PET Program, Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Ontario, Canadá.

### **Título original:**

[Choosing the Right Dose of Antipsychotics in Schizophrenia. Lessons from Neuroimaging Studies]

### **Título en castellano:**

Elección de la Dosis Correcta de Antipsicóticos en la Esquizofrenia. Lecciones Obtenidas con los Estudios Neurológicos de Imágenes

### **Introducción**

Los antipsicóticos fueron introducidos para el tratamiento de patologías psiquiátricas hace casi medio siglo. Aunque el mecanismo preciso de acción aún no está claro, el antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos (D) parece ser uno de los efectos más importantes. De hecho, estudios *in vitro* mostraron que todos los antipsicóticos se unen a los receptores D<sub>2</sub>.

A pesar de una amplia experiencia clínica en enfermos con esquizofrenia, trastornos del humor, alteraciones del sueño y manejo del dolor, no hay consenso en relación con la dosis óptima de estas drogas. Aun con haloperidol, usado por más de 30 años, existe enorme variabilidad en la dosis prescrita. En el contexto del tratamiento de la esquizofrenia, la dosis actualmente recomendada es de 6 a 12 mg mientras que en pacientes con delirio se inicia el tratamiento con 10 mg por vía intravenosa.

La mayor parte de la información al respecto deriva de trabajos realizados antes del advenimiento de los estudios de imágenes. En la revisión, los autores comentan los hallazgos obtenidos a partir de estudios *in vivo* con tomografía con emisión de positrones (PET) y con tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT).

### **Aprendizaje a partir de los estudios neurológicos de imagen**

La introducción de la PET y la SPECT han representado un avance enorme en la comprensión de los efectos moleculares y los mecanismos de acción de los fármacos psicotrópicos. Las técnicas permiten cuantificar los blancos de estos fármacos (receptores de dopamina o serotonina). Hay suficiente evidencia de que el porcentaje de ocupación de dichos receptores (por el fármaco que actúa como antagonista) tiene enorme implicancia en la eficacia clínica y en la aparición de efectos adversos.

La capacidad potencial de unión (CPU) puede conocerse mediante PET y un ligando que específicamente se una a la población de receptores en cuestión tal como la  $^{11}\text{C}$  racloprida, que se fija a los receptores  $\text{D}_2$ . Idealmente, la CPU se calcula en relación con el valor inicial, antes que el individuo comience la terapia. En pacientes ya tratados, el cálculo se hace a partir de valores control históricos.

Un estudio evaluó, en 22 sujetos, el efecto del haloperidol en dosis de 1 a 2.5 mg por día, dosis inferiores a las usualmente recomendadas. Luego de dos semanas de tratamiento, los enfermos mostraron un amplio espectro de ocupación de los  $\text{D}_2$ , desde un 38% a un 87%. El porcentaje de ocupación predijo la mejoría clínica y el desarrollo de efectos adversos. En efecto, la respuesta clínica aumentó de forma significativa cuando el porcentaje de ocupación excedió el 65%. Sin embargo, el 72% de ocupación se asoció con hiperprolactinemia, y mayores incrementos se asociaron con efectos extrapiramidales (EEP) sin eficacia clínica adicional. El estudio confirmó la utilidad de la medición de la ocupación de receptores y, aunque las observaciones correspondieron al tratamiento con haloperidol, los resultados podrían extrapolarse al uso de antipsicóticos atípicos, añaden los autores.

Es de particular interés que el 45% de los pacientes respondió a la dosis inicial de 2.5 mg diarios en dos semanas de tratamiento.

La incidencia de efectos adversos, en general, fue baja. De este modo, los datos provenientes de estudios con PET confirman que dosis relativamente bajas de haloperidol son suficientes para ocupar un porcentaje adecuado de receptores  $\text{D}_2$ , efecto responsable de la eficacia clínica.

Además, los estudios de imágenes brindaron resultados semejantes con antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y sertindol). Con ellos se logra una buena respuesta antipsicótica con menor incidencia de EEP y de hiperprolactinemia.

En un estudio que abarcó 44 pacientes con esquizofrenia, se determinó el nivel de ocupación de los receptores  $\text{D}_2$  y de los receptores de serotonina en relación con el uso de 2 a 12 mg diarios de risperidona, 5 a 60 mg por día de olanzapina y 75 a 900 mg de clozapina. Se observó un porcentaje significativamente inferior de ocupación de receptores en los pacientes asignados a clozapina (16% a 68%) en comparación con los tratados con risperidona (63% a 89%) y olanzapina (43% a 89%). Se constató una ocupación equivalente con 5 mg diarios de risperidona y 20 mg por día de olanzapina, drogas con las cuales se obtuvo el mismo porcentaje de ocupación que con dosis bajas de antipsicóticos típicos.

La cantidad de droga necesaria para lograr el 50% de ocupación fue de 0.8 mg diarios de risperidona y 3.2 mg por día de olanzapina.

Un estudio que empleó SPECT con  $^{123}\text{I}$  iodobenzamida en 71 pacientes con esquizofrenia o trastorno psicoafectivo mostró resultados similares. Los enfermos fueron tratados con distintos antipsicóticos durante, al menos, 14 días. El porcentaje de ocupación de los receptores osciló entre menos de un 20% a la saturación casi absoluta. El menor nivel de ocupación se registró con quetiapina y clozapina mientras que el máximo correspondió a haloperidol. Los pacientes que experimentaron EEP (32%) mostraron un nivel significativamente más alto de ocupación (casi el 80%) en comparación con los individuos que no desarrollaron efectos adversos.

Desde su introducción, los antipsicóticos atípicos se relacionaron con menor incidencia de manifestaciones colaterales en comparación con los fármacos típicos. En un estudio reciente se agregó haloperidol, un potente antagonista de los receptores  $\text{D}_2$ , al tratamiento con clozapina en pacientes esquizofrénicos.

Con la adición del antipsicótico típico se registró aumento significativo de la ocupación de los receptores dopaminérgicos, de un 55% a un 79% en promedio, e incremento considerable en los

niveles de prolactina. Por lo tanto, el agregado de una dosis moderada de haloperidol a la clozapina se asoció con incremento de la ocupación de los receptores y aumento sostenido de la concentración de prolactina, en forma similar a lo que ocurre con los antipsicóticos típicos. Asimismo, la evidencia sugiere que la baja incidencia de efectos adversos en relación con la clozapina es casi enteramente atribuible al bajo nivel de ocupación de receptores dopaminérgicos y no a otros efectos celulares.

### **Estudios clínicos en esquizofrenia**

Las investigaciones que compararon altas dosis de antipsicóticos (equivalentes a más de 2 g de clorpromazina) con dosis convencionales no mostraron ventajas adicionales de la estrategia con altas dosis. En otra experiencia clínica, 80 nuevos casos con esquizofrenia fueron asignados a haloperidol, en dosis de 5, 10 o 20 mg diarios, durante 4 semanas. Los resultados mostraron que la dosis alta sólo fue ligeramente más eficaz durante los primeros 7 a 14 días de tratamiento, y que este beneficio inicial queda anulado por la mayor incidencia de efectos colaterales. Por otra parte, el tratamiento profiláctico de los participantes con agentes antiparkinsonianos pudo haber subestimado la incidencia de manifestaciones adversas. En un trabajo similar se comprobó que la administración de más de 10 mg diarios de haloperidol no se asociaba con beneficio adicional en la esquizofrenia de reciente inicio.

Haase sugirió que la dosis más baja de antipsicóticos con la que el enfermo desarrolla rigidez (umbral neuroléptico) también es la dosis con la que posteriormente presentará el máximo beneficio.

McEvoy y colaboradores encontraron, en 106 enfermos tratados con haloperidol, que el aumento de la dosis en 2 a 10 veces (dosis inicial promedio de 3.7 mg por día) no se asociaba con mejoría más acentuada, aunque era causa de EEP incapacitantes.

### **Modelos animales de acción antipsicótica**

Los experimentos en animales son esenciales para comprender el mecanismo de acción de los antipsicóticos, comentan los autores.

La ocupación de los D<sub>2</sub> puede medirse en ratas con un método similar a la PET. De esta forma se comprobó que el haloperidol es eficaz en modelos animales cuando la ocupación excede el 70% de los receptores pero, cuando el nivel de ocupación supera el 80% aparecen EEP. Las observaciones en animales en relación con el uso inapropiado de dosis altas de estos fármacos son en todo similares a lo que se ha registrado en el hombre.

### **Resumen y direcciones futuras**

Los datos *in vivo* con estudios de imágenes, los resultados de trabajos clínicos y las observaciones en modelos animales avalan el concepto del uso de dosis relativamente bajas de antipsicóticos para el manejo de la esquizofrenia, recalcan los autores. Los tres niveles de evidencia apuntan a que las dosis equivalentes a 2.5 a 5 mg diarios de haloperidol se asocian con el mayor beneficio y el menor riesgo de efectos adversos, lo cual mejora notablemente la adhesión a la terapia. Además, esto es particularmente cierto en pacientes que experimentan el primer episodio de esquizofrenia, ya que esta población suele responder muy bien al tratamiento farmacológico si bien es extremadamente sensible a desarrollar manifestaciones colaterales. Las observaciones avalan, entonces, que los mejores resultados clínicos parecen asociados con un nivel de ocupación de los receptores D<sub>2</sub> del 65% al 70%. Se han obtenido patrones similares de respuesta en relación con risperidona y olanzapina. Ningún estudio proporciona evidencia de que la administración de dosis más altas se acompañen de beneficio adicional.

Los autores recuerdan que, actualmente, la clozapina sólo se utiliza como último recurso en sujetos que no responden a otras alternativas porque su eficacia en casos refractarios no se discute. Asimismo, los estudios de imágenes revelaron que el efecto se relaciona con una ocupación relativamente baja de receptores, por lo que éstos no parecen ser el único sitio de acción. De hecho, la clozapina se une con bastante afinidad a los receptores de histamina, colinérgicos, de serotonina y dopaminérgicos D<sub>4</sub> y D<sub>2</sub>. En el futuro, el tratamiento antipsicótico no sólo deberá estar orientado hacia el manejo de síntomas específicos sino que deberá ser adaptado para cada paciente en particular, tarea que seguramente se verá facilitada por los novedosos estudios de imágenes, comentados en el trabajo.