



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ESENCIALES



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS ESENCIALES



Perú - 2010



**Organización
Panamericana
de la Salud**



Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Catalogación hecha por el Centro de Gestión del Conocimiento OPS / OMS Perú

Selección de medicamentos esenciales / Organización Panamericana de la Salud; Ministerio de Salud. Lima: Organización Panamericana de la Salud; Ministerio de Salud, 2010.

199 págs. graf.

MEDICAMENTOS ESENCIALES / UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS / EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE MEDICAMENTOS / CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS / MANUALES COMO ASUNTO

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2010-10531
ISBN: 978-9972-222-25-2

Selección de Medicamentos Esenciales

© Organización Panamericana de Salud
Los Pinos 251, Urb. Camacho, La Molina - Lima 12, Perú
Teléfono: (511) 319-5700

© Ministerio de Salud
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID
Calle Coronel Odriozola 111, San isidro - Lima 27, Perú

1era. edición: diciembre de 2010
Tiraje: 2100 ejemplares

Diseño e impresión:
SINCO editores SAC
Jr. Huaraz 449 - Breña • Telf: 433-5974
sincoeditores@yahoo.com

Impreso en Perú, diciembre 2010

Las opiniones expresadas, recomendaciones formuladas y denominaciones empleadas en esta publicación no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la OPS/OMS ni de sus estados miembros.

Este documento puede reproducirse y/o traducirse, en parte o en su totalidad, sólo si se usa sin fines comerciales y citando la fuente.



Ministerio de Salud

Dr. Óscar Raúl Ugarte Ubilluz

Ministro de Salud

Dra. Zarela Esther Solís Vásquez

Vice Ministra de Salud

**Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas**

Dr. Víctor Alejandro Dongo Zegarra

Director General

Q.F. Pedro Luis Yarasca Purilla

Director de Acceso y Uso de Medicamentos

**Organización Panamericana de Salud/
Organización Mundial de la Salud**

Dr. Mario Valcárcel Novo

Representante de la

Organización Panamericana de Salud en Perú

Dr. Ramón Granados Toraño

Políticas y Sistemas de Salud

Dra. Amelia Villar López

Medicamentos y Tecnologías Sanitarias -

Responsable Técnica OPS/OMS

Responsable Técnico

Dr. Alejandro Midzuaray Midzuaray
Consultor en Selección y Uso de Medicamentos

Responsables Técnicos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Dr. Leandro Huayanay Falconí
Asesor de la Dirección General
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Q.F. Susana Vásquez Lezcano
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos
Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Q.F. Rosario Lázaro Bedía
Miembro del Equipo de Uso Racional de Medicamentos,
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Q.F. Juana Gómez Morales
Miembro del Equipo de Uso Racional de Medicamentos
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Agradecemos los aportes de:

Dr. Gianni Tognoni
Farmacólogo Clínico del Instituto Mario Negri – Italia

Dr. Albert Figueras Suñé
Farmacólogo Clínico del Instituto Catalán de Farmacología Clínica
Universidad Autónoma de Barcelona - España

Dr. Federico Tobar
Asesor e investigador en Economía de la Salud y Políticas de Medicamentos
Docente de la Universidad de Buenos Aires – Argentina

Dr. Rogério Hoefler
Sub-Comisión de Revisión del Formulario Terapéutico Nacional – Rename
Centro Brasileiro de Información sobre Medicamentos
Consejo Federal de Farmacia. Brasil

Dr. Alberto Tutaya Gonzales
Médico pediatra del Hospital de Emergencias Pediátricas - Ministerio de Salud
Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Dr. Juan Guevara Paredes
Ex Sub Director, Hospital Regional del Cusco

Dr. Luis Okamoto Kuniyoshi
Jefe del Servicio de Medicina Interna 7^{mo}C
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martín, EsSalud

Q.F. Rocío Espinoza Huertas
Oficina de Informática y Estadística del Ministerio de Economía y Finanzas

Dr. Víctor Dongo Zegarra
Director General
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Q.F. Pedro Yarasca Purilla
Director Ejecutivo de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Q.F. Maruja Crisante Nuñez
Jefe del Equipo de Acceso a Medicamentos
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Q.F. Alida Estrella Casabona
Ex Miembro del Equipo de Uso Racional de Medicamentos
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Ministerio de Salud

Índice

Presentación	7
Prólogo	9
1. La oferta farmacéutica mundial y nacional: una visión panorámica	15
2. El concepto de medicamentos esenciales: una estrategia clave de salud pública	27
3. Las listas nacionales de medicamentos esenciales: elaboración y actualización	39
4. Criterios de selección de medicamentos esenciales: necesidad, eficacia, seguridad y costo	53
5. Otros criterios de selección de medicamentos esenciales	69
6. Los medicamentos nuevos y de alto costo	81
7. Instrumentos para la selección de medicamentos esenciales Parte I: Medicina Basada en Evidencias. Fuentes de Información Guías de Práctica Clínica. Revisiones Sistemáticas	95
8. Instrumentos para la selección de medicamentos esenciales Parte II: Ensayos Clínicos y Estudios Observacionales	113
9. Instrumentos para la selección de medicamentos esenciales Parte III: Técnicas para la evaluación económica de los medicamentos	131
10. Disponibilidad y selección de medicamentos esenciales para niños	143
11. Aplicación y evaluación de las listas nacionales de medicamentos esenciales	157
Glosario	171
Anexos	177
Bibliografía recomendada	197

Presentación

Hace ya diez años que la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud, publicó el Manual: *Selección de Medicamentos Esenciales*, documento de gran valor para guiar a los profesionales de la salud, especialmente a miembros de Comités Farmacoterapéuticos, en los principios y procedimientos de la elaboración y actualización de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales.

La aplicación del concepto de medicamentos esenciales constituye una de las estrategias de mayor impacto en los sistemas de salud. Contribuye a priorizar y optimizar los recursos disponibles de un país en la atención de los problemas de salud pública más relevantes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Perú es uno de los países pioneros en la implementación de esta estrategia. Es por ello que fue honrado, por esta organización, al ser designado en el 2007 como sede para la celebración del Trigésimo Aniversario del Concepto de Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas.

Ha habido, desde el 2001, avances significativos en la selección de medicamentos como las mejoras establecidas -en cuanto al rigor y la transparencia- en el proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, la creciente utilización de la Medicina Basada en Evidencias y de los estudios de costo-efectividad así como la mayor atención a las necesidades de medicamentos de la población pediátrica.

Por otro lado, han surgido nuevos retos en la selección de medicamentos como la evaluación del valor sanitario de fármacos de elevado costo (ej. los nuevos medicamentos biológicos), el establecimiento del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, la apremiante necesidad de armonizar las guías clínicas con el listado de medicamentos esenciales, entre otros.

Todos estos hechos han sido determinantes para la elaboración de este nuevo documento en el que se han actualizado los tópicos sobre la oferta farmacéutica nacional y los instrumentos empleados para la valoración técnica de los fármacos. Respecto al anterior manual, se han incorporado nuevos temas como la estructura y los requisitos del proceso de revisión de la Lista (Petitorio) Nacional, los criterios de selección de

medicamentos esenciales, el análisis crítico de los medicamentos nuevos y de alto costo así como la gestión de la aplicación de la Lista en los servicios de salud.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud agradece a todos los profesionales -nacionales y extranjeros- que han participado en las diferentes etapas de preparación de la presente obra y expresa un especial reconocimiento a la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) por su valioso apoyo a lo largo del proceso.

Dr. Víctor Dongo Zegarra

Director General

*Dirección General de Medicamentos,
Insumos y Drogas*

Prólogo

La invitación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud del Perú, para actualizar el texto introductorio sobre el tema “selección de medicamentos en el contexto de la globalización”, para la nueva edición del Documento Técnico: “Selección de Medicamentos Esenciales”, me ha tomado de sorpresa.

Se afirma tantas veces que la generación de nuevos conocimientos es tan dinámica que cada cinco años los médicos deberían renovar totalmente su cultura prescriptiva. Mi sorpresa se ha profundizado al constatar que después de 10 años, mi texto original no necesitaba cambios. Por el contrario, lo que mencionaba con respecto a los psicofármacos ha experimentado un empeoramiento. Así, los antidepresivos siguen siendo protagonistas de una historia que incluye encubrimientos de datos, metanálisis que plantean dudas sobre su diferencia con respecto a los placebos para la mayoría de las indicaciones, revisiones sistemáticas que presentan como información nueva la no-confirmación del riesgo de suicidio, con la “excepción –no menor– de lo que se ve en la población de menores de 25 años”. Los antipsicóticos atípicos resultan comparables a los clásicos y su empleo (fuera de las indicaciones psiquiátricas) en los ancianos con agitación, ocasiona efectos adversos peligrosos.

En lo referente a la hipertensión, se ha ampliado la distancia entre las recomendaciones que demandan más agresividad diagnóstica y terapéutica, y la epidemiología real del tratamiento de pacientes con comorbilidades que sigue siendo la suma de tratamientos farmacológicos individuales más que una estrategia orientada a la diversidad de los pacientes.

La “desaparición”, por toxicidad y por la manipulación de datos, de los coxib, ha dejado a los pacientes con problemas de osteoartritis, huérfanos no tanto de fármacos sino de atención y de investigación. No hay nada nuevo en el sector de las estatinas, en el que persisten las dudas sobre su eficacia adicional y su posible toxicidad comparados a otros medicamentos para el control de las diferentes fracciones del colesterol. Por otro lado, la “novedad a través de la agresividad”, como el empleo de las eritropoietinas así como de los fármacos para la diabetes, ha devenido una estrategia inapropiada (¿y dañina?). En el ámbito más dinámico de la investigación y desarrollo –con ensayos clínicos “positivos”– el de la farmacoterapia oncológica, el

aumento de la “sobrevida” se traduce, muchas veces, en un beneficio real de unas pocas semanas, a costa de significativos efectos indeseables.

No hay duda que vivimos en un tiempo muy oportuno para subrayar el rol crítico de un Formulario (Lista) de Medicamentos Esenciales que debe representar –por muchas razones– no tanto un simple listado de medicamentos sino, más bien, una ayuda-memoria para no olvidarse que el criterio de referencia no debe ser nunca la disponibilidad de “nuevos” fármacos, sino una renovada capacidad para considerar que la novedad, sobre todo en enfermedades crónicas, coincida con la decisión cultural y operativa, de “hacerse cargo” de los pacientes difíciles y “atípicos”. El formulario (lista) tiene que ser el punto de partida de un monitoreo prospectivo, bien enraizado en la práctica de todos los días, no tanto para una vigilancia de los efectos indeseables sino de la efectividad de las “estrategias” adoptadas.

Ante una creciente documentación de los “conflictos de intereses” que dominan todo el sector de los medicamentos, un Formulario (Lista) Nacional de Medicamentos Esenciales puede y debe ser una respuesta de los médicos –¿la mayoría?, ¿una minoría?– que quieren hacerse cargo, no de lo que pasa en el mercado de los medicamentos sino de sus pacientes-poblaciones en términos de solución de sus problemas. Finalmente, los avances (y los debates) en la legislación sobre experimentación clínica, han hecho también del Perú, un país con una potencialidad de autonomía cultural que debe ser traducida en la práctica.

El mejor auspicio –antiguo y siempre nuevo– que se puede hacer a un Formulario (Lista) Nacional es el de no ser un instrumento de control fiscal sino una herramienta de promoción de la inteligencia y de la adopción de las prioridades de Salud Pública.

Selección de medicamentos en el contexto de la globalización¹

El proceso de transformación del mundo en un mercado libre se ha aplicado de una manera ejemplar en el sector farmacéutico y ha contribuido a la transformación del medicamento en un bien de mercado.

La globalización significa que no hay fronteras en el mundo, por lo menos en lo relacionado a la comercialización de bienes y para todo lo que es información sobre los mismos. Pero la globalización no debe ser entendida como la simple promoción del acceso a todos los bienes, ya que si bien es cierto, éstos circulan fluidamente, la restricción a los mismos aumenta, principalmente por el crecimiento de la brecha entre ricos y pobres, tal como lo señala el Banco Mundial en su informe sobre la Carga Global de Enfermedad con proyección hasta el año 2010.

¹ Tomado de la Conferencia Magistral del Prof. Gianni Tognoni en la Reunión Técnica “Selección de Medicamentos en el Contexto de la Globalización”, junio de 1999, organizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud del Perú

En los países en vías de desarrollo, en donde la epidemiología muestra una situación en la que se mezclan las patologías más antiguas con las más modernas y en donde se tienen mercados globales en los que todo está a disposición, se tiene sin embargo, informes de los Ministerios de Salud que mencionan la existencia un problema de accesibilidad a medicamentos para una gran parte de la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el acceso a los medicamentos es de importancia vital para que todo el mundo goce del grado máximo de salud que se pueda lograr. Si se declara que los medicamentos son esenciales para la vida, se debe garantizar su acceso a todos los que tienen el derecho a la vida. Sin embargo, a pesar de que en los últimos años el derecho a la salud ha sido declarado universal, en la práctica, se halla restringido, es decir, llega hasta donde alcanzan los recursos.

La interacción entre globalización y la selección de medicamentos genera problemas que inciden en la universalidad del derecho a la salud y a la vida de la población. Corresponde a los trabajadores de salud, particularmente a los médicos y farmacéuticos, cumplir un rol de puente entre los conocimientos globales y la disponibilidad de los medicamentos. A través de la globalización de la información se tiene acceso al conocimiento; acceso que tiene diferentes alcances, debido a que la aplicación de estos conocimientos se dan en sectores y países distintos, que tienen características que no son globales.

¿Cuántos antidepresivos son necesarios?, ¿existe un plan de epidemiología psiquiátrica que permita identificar a los pacientes con depresión? Una evaluación efectuada en Italia, con médicos de familia y psiquiatras, evidenció que nadie utiliza las escalas de depresión para su diagnóstico. Estas escalas se utilizan en los estudios, pero cuando uno ve al paciente no las emplea. ¿Cómo se hace entonces, una transferencia de selectividad tan específica como la de un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina a una falta de especificidad total que permite, sin haberse expuesto al medicamento de elección, decir que se requiere el segundo, cuando no se ha hecho el diagnóstico y ni siquiera la evaluación y para no equivocarse uno le da enseguida el tratamiento de segunda generación?

Existe el gran riesgo que la globalización de la información pueda privar de la visión crítica y del juicio a los profesionales, de manera que actúen no como filtros inteligentes a la globalización para orientar las informaciones disponibles a las necesidades específicas, sino como simples vehículos de una globalización acrítica sin importar de qué información se trate.

¿Cuál es el medicamento de primera elección para la hipertensión?, ¿Cuál es el conocimiento global de la hipertensión? De los ensayos clínicos controlados que se han hecho sobre la hipertensión arterial no hay ni un estudio que se refiera a América Latina, es decir, aunque la hipertensión se trate en América Latina nadie ha producido información. Es importante saber que al efectuar el proceso de selección se

encuentran medicamentos que no han sido evaluados a través de ensayos clínicos y medicamentos que han sido probados en poblaciones del norte del mundo y de algunos otros países. Es interesante el pasaje de la evidencia a las recomendaciones.

La selección de la información se hace cada vez más difícil en un mundo que garantiza el prestigio y la credibilidad de la información a través del número de veces que los artículos son citados en la literatura. Así, las cosas que más se repiten son las cosas que más éxito tienen y lo que sale al mercado de la información son las que más coinciden con los intereses del mercado, y quizás no siempre coincidan con lo que se llama la pureza y la fiabilidad de la información científica.

No es un problema particular que el mercado necesite una irracionalidad de la comunicación, porque quiere consumidores, no quiere usuarios críticos. El mercado tiene su racionalidad que es la de preservar y garantizar el grado de ventas de medicamentos, es una ley del mercado, es su fisiología y no se trata de criticarla, sino de reconocer que esta fisiología no necesariamente coincide con las exigencias fisiológicas de la Medicina.

Y, en este contexto, la selección no debe plantearse como un problema de restricción sino como un proceso de participación de los profesionales de la salud en la evaluación, lo más objetiva y completa posible, de los medicamentos.

El proceso de selección se relaciona con el conocimiento epidemiológico, que no solo sirve para definir en qué nivel se encontrará un problema de salud e identificar los criterios de utilización para un determinado medicamento, sino que también debería servir para que los comités farmacoterapéuticos constaten si efectivamente la población de la cual tratan los ensayos clínicos tiene características comparables con la población del país en donde uno se encuentra. En la selección de medicamentos es importante acostumbrarse a definir quiénes son los pacientes que necesitan los medicamentos. Un aspecto importante a tener en cuenta es que la selección de medicamentos es un punto de partida para el desarrollo de tareas tan importantes como la de garantizar la efectividad de las listas o peticiones farmacológicas. Sería interesante evaluar cuáles podrían ser las implicancias económicas de una selección de medicamentos, es decir, efectuar evaluaciones farmacoeconómicas del impacto de los mismos.

La literatura sobre farmacoeconomía tiene grandes sesgos por ser una literatura que se relaciona más con la probabilidad matemática de la economía de países con mercados bien desarrollados, con costos totalmente artificiales con respecto a los países en vías de desarrollo, lo que hace imposible efectuar una extrapolación de los costos.

El proceso de selección de medicamentos no es un proceso administrativo, como lo consideran muchas veces los médicos, sino es un proceso de investigación. A partir de la selección empieza el trabajo de la producción de nueva información. Es impor-

tante evitar el exceso de información que muchas veces llega a través de la promoción farmacéutica, que está más interesada en presentar los nuevos medicamentos como algo novedoso que en los problemas de salud y las poblaciones. La selección de la información debe liberar la inteligencia de los médicos para poder distinguir lo que es realmente novedoso y lo que es solamente una apariencia de novedad.

El garantizar una selección de todos los ensayos y una evaluación de los mismos con el metanálisis es parte de la disciplina denominada Medicina Basada en la Evidencia. El problema es saber cuántos son los profesionales que tienen acceso a estos datos y cuántos tienen un acceso crítico a estos datos. También se producen algunos metanálisis que no son tan correctos.

Por ejemplo, si en los hospitales no hay una estrategia estructurada de control de infecciones de riesgo y no existe una epidemiología de las infecciones en terapia intensiva comparada con las infecciones en pacientes oncológicos o inmunosuprimidos, sirve de poco discutir un medicamento como la teicoplanina comparándola con vancomicina. Se trata del pasaje del concepto de la eficacia (concepto vinculado con la Medicina Basada en la Evidencia) a la efectividad, es decir a la transferibilidad de la eficacia de los ensayos a la generalidad de las poblaciones. Es importante en este sentido, el papel que juegan los comités farmacoterapéuticos y las listas (petitorios) de medicamentos que se convierten en herramientas que permiten este pasaje crítico de los ensayos, que producen evidencia de eficacia, a documentar la eficacia en las poblaciones en que uno va a aplicar los medicamentos. El desarrollo de una red de comités farmacoterapéuticos regionales y hospitalarios de colaboración multicéntrica y multidisciplinaria es importante para producir información responsable.

Los comités farmacoterapéuticos podrían ser equivalentes a grupos de tarea que podrían desarrollar estrategias como la de garantizar una colaboración interdisciplinaria de los diferentes especialistas y de los diferentes niveles de atención para lograr una autonomía intelectual con respecto al planteamiento de la homogenización de la información y frente a la presión a consumir medicamentos y así salvaguardar a través de estos comités, la característica típica de una profesión médica y farmacéutica responsable, que garantice un enfoque orientado a los problemas de salud y a los pacientes.

El verdadero desafío en tiempos de globalización es el de garantizar una autonomía de la inteligencia y documentar con herramientas epidemiológicas, cuál o cuáles son los medicamentos necesarios y sus límites con respecto a su beneficio para los pacientes.

Prof. Gianni Tognoni
Farmacólogo Clínico del Instituto Mario Negri
Italia

La oferta farmacéutica mundial y nacional: una visión panorámica 1

El patrón de la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos refleja las oportunidades del mercado más que las prioridades de la salud pública. Sólo un 10% del gasto en investigación y desarrollo está dirigido a los problemas de salud que representan el 90% de la carga global de enfermedad
(La Situación Mundial de los Medicamentos, OMS 2004)

El mercado de medicamentos tiene características especiales o atípicas que lo hacen diferente al de otros sectores comerciales. Así, por ejemplo, en cuanto a la demanda, el paciente o la persona que asume su cuidado, no es el que elige el medicamento sino el prescriptor (ej. médico u otro trabajador de salud autorizado) o el personal de un establecimiento farmacéutico privado. Habría que añadir que muchas veces el prescriptor carece de una formación adecuada que le permita evaluar, de modo correcto, la eficacia y la seguridad de un fármaco. Por otra parte, el paciente, por razones culturales o socioeconómicas, podría automedicarse con un producto innecesario, costoso o ineficaz o, por el contrario, podría no discernir sobre los riesgos de no obtener un medicamento realmente necesario²⁻³.

El término “consumidor” en vez de paciente es cada vez más frecuentemente utilizado en las publicaciones médicas. Dicho término asume que el paciente está informado adecuada e independientemente y que puede elegir entre los medicamentos que se ofrecen para tratar los diferentes problemas de salud lo cual frecuentemente no es el caso. El término “consumidor” presenta claras connotaciones comerciales, introduce un inapropiado énfasis en el rol de los tratamientos farmacológicos por lo que no se recomienda utilizarlo al describir la relación entre los pacientes y los medicamentos⁴.

En la actualidad, el mercado farmacéutico mundial sobrepasa largamente los 100,000 productos⁵ y está dominado por medicamentos relacionados con los estilos de vida y conveniencia de las poblaciones de más elevados

² Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed. 2002.

³ Anónimo: Gasto en medicamentos e innovación terapéutica, Butlletí Groc 17:13, 2004.

⁴ Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) sobre avances en terapéutica con medicamentos, Paris, 15-16 Nov.2001 en <http://www.isdbweb.org/pag/spa.php>

⁵ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees, a practical guide, 4. Assessing new medicines, 2003.

recursos observándose un desinterés por las necesidades de medicamentos para los pobres⁶, como por ejemplo, el tratamiento de las denominadas “enfermedades ignoradas”, prevalentes en la gente de escasos recursos.

Según la OMS, las enfermedades tropicales desatendidas o ignoradas constituyen un síntoma de pobreza y de desventaja y afectan a las poblaciones más pobres que habitan en áreas remotas, rurales, asentamientos urbano-marginales o en zonas en conflicto. Estas enfermedades afectan a más de un billón de personas quienes tienen una débil presencia política⁷. Según algunas estimaciones, sólo un 3% de los gastos de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica estaría destinado a producir fármacos para resolver los principales problemas sanitarios de los países de menor desarrollo, problemas que representan un 90% de la carga global de enfermedad para esta población⁸.

Por otro lado, muchos productos que circulan en el mercado farmacéutico mundial tienen un valor sanitario escaso o no comprobado⁹. Se ha estimado que alrededor de un 70% de los productos que se comercializan en el mundo son repetitivos y no esenciales¹⁰. En el mercado farmacéutico los grupos de productos similares (conocidos como “me too”), como por ej. antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, entre otros) entran en competencia por las mismas poblaciones de pacientes. El gran desarrollo de estos productos ha dado lugar a un mercado altamente competitivo y las empresas farmacéuticas emprenden campañas muy intensas para distinguir sus productos de los de la competencia aunque ellos sean terapéuticamente muy difíciles de diferenciar. Todo ello conduce, a la larga, a promociones desorientadoras, costos crecientes de la atención de salud y a una prescripción inapropiada¹¹.

Otras características del mercado farmacéutico mundial

Según la información presentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el documento “Situación de los Medicamentos a Nivel Mundial-2004”¹²:

- El mercado de productos farmacéuticos ha mostrado un crecimiento acelerado a nivel mundial. Durante el período 1985 -1999 el valor de la producción de medicamentos creció a una velocidad cuatro veces mayor que la del producto bruto global.

⁶ World Health Organization: The world medicines situation, 2004, pag. 19.

⁷ World Health Organization: Control of Neglected Tropical Diseases en www.who.int/neglected_diseases/en/ consultado el 29 Agosto 2009.

⁸ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Salud en las Américas 2007, Vol.I Regional.

⁹ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, Dificultades y Retos, 2007.

¹⁰ Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed., 2002.

¹¹ Kessler DA et al: Therapeutic-class wars-Drug promotion in a competitive marketplace, N.Engl.J.Med.1994;331:1350.

¹² World Health Organization: The world medicines situation, 2004, chapter 1,4.

- La producción de productos farmacéuticos ha estado altamente concentrada en los países industrializados (especialmente EE.UU. Japón, Alemania, Francia y Reino Unido) y un número pequeño de compañías transnacionales dominan la producción, comercialización y venta de medicamentos.
- En 1999, el 15% de la población mundial que habita en los países de elevados ingresos consumió aproximadamente el 90% del total de medicamentos (estimado en valores), mientras que en los países de bajos recursos el consumo de medicamentos representó sólo un 2.9%.
- Los medicamentos genéricos representaron casi dos tercios de las ventas totales en los países de bajos ingresos. Los genéricos de marca fueron los productos predominantes.

La concentración es una característica sobresaliente del mercado farmacéutico mundial. Así, en el año 2001, las ventas de medicamentos de los 10 primeros grupos terapéuticos representaron más del 30% del total (Cuadro 1.1). Resulta interesante observar que los primeros ocho grupos están destinados, principalmente, al tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles, prioridad sanitaria de los países de altos y medianos ingresos y también de creciente importancia en los de bajos recursos por la llamada transición epidemiológica¹³.

Cuadro 1.1

Ventas de medicamentos en los 10 primeros grupos terapéuticos, 2001

(Modificado de: *The World Medicines Situation, WHO, 2004*)

Grupo terapéutico	Ventas totales (billones de US\$)	% de las ventas mundiales
Antiulcerosos	19.5	6
Reductores del colesterol y triglicéridos	18.9	5
Antidepresivos	15.9	5
Antiinflamatorios no esteroideos	10.9	5
Antihipertensivos (calcio antagonistas)	9.9	3
Antipsicóticos	7.7	2
Antidiabéticos orales	7.6	2
Inhibidores de E.C.A.	7.5	2
Antibióticos (cefalosporinas y combinaciones)	6.7	2
Antihistamínicos sistémicos	6.7	2
Todos los 10 grupos	111.3	34

¹³ World Health Organization: WHO Medicines Strategy – Countries at the Core, 2004-2007

Según estimaciones de la compañía IMS Health, el valor del mercado farmacéutico global en el año 2010 crecerá en un 4 a 6 por ciento, llegando a sobrepasar los 825 miles de millones de dólares americanos. Se espera, asimismo, que dicho valor supere los 975 miles de millones de dólares americanos hacia el año 2013¹⁴.

La oferta de productos farmacéuticos en el país

El universo de medicamentos existentes en un país depende, en gran medida, de la regulación farmacéutica a cargo del organismo oficial (en el caso del país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID del Ministerio de Salud). También influyen, sobre la oferta de medicamentos, la situación sanitaria del país (incluyendo los perfiles demográficos, epidemiológicos y el sistema de servicios de salud), la condición socioeconómica de la población, sus patrones culturales, los niveles de desarrollo del sector empresarial farmacéutico (en cuanto a producción y comercialización), entre otros factores¹⁵.

El registro sanitario –otorgado, previa evaluación técnica– es indispensable para la comercialización de los medicamentos en las indicaciones y en las condiciones de uso aprobadas. El organismo regulador tiene la obligación de verificar, previa a la autorización, los requisitos establecidos en la reglamentación vigente a fin de asegurar que los productos farmacéuticos aprobados sean eficaces, seguros y de calidad. Debe, asimismo, revisar y aprobar la información sobre el producto (rotulado) y regular las actividades de publicidad y promoción¹⁶.

La acción regulatoria sobre los productos farmacéuticos tiene la finalidad de velar por los intereses de la población evitando la utilización de productos ineficaces, de mala calidad y/o dañinos para la salud, resguardando también a los usuarios de incurrir en gastos por la compra de productos innecesarios o cuestionados¹⁷. No obstante, existen vacíos en la actual reglamentación farmacéutica (incluso en países altamente desarrollados) respecto a algunos productos cuya necesidad, eficacia y seguridad son cuestionadas representando un serio problema para la salud pública, como por ejemplo, los denominados suplementos dietéticos (con supuestas propiedades medicinales)¹⁸

Se presenta y analiza, a continuación, algunos datos relevantes sobre los productos registrados en el país. Podemos apreciar, en primer lugar, que el número de productos registrados entre los años 1960 y 2005 así como el de productos registrados y

¹⁴ IMS forecasts Global Pharmaceutical Market growth of 4-6% in 2010; predicts 4-7% expansion through 2013 (News Releases, October 7, 2009, en www.imshealth.com)

¹⁵ Vemengo M: Control Oficial de Medicamentos, Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología, Organización Panamericana de la Salud, 1996.

¹⁶ World Health Organization: How to develop and implement a national drug policy, 2nd Ed., 2001.

¹⁷ WHO Policy Perspectives on Medicines: Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality, World Health Organization, Nov.2003.

¹⁸ American Society of Health System Pharmacists: ASHP statement on the use of dietary supplements, Am.J.Health-Syst Pharm. 61(16):1707, 2004.

vigentes, se incrementó notablemente a partir de 1991 (Cuadro 1.2 y Gráfico 1.1) debido a la simplificación de los requisitos para la obtención del registro sanitario¹⁹.

A diciembre de 2009, de los 19,137 productos farmacéuticos registrados, la mayor parte correspondió a medicamentos de marca (12,618, que equivale al 65.9% del total) (Cuadro 1.3 y Gráfico 1.2). Los medicamentos genéricos (productos identificados por su denominación común internacional o DCI) representaron un poco más que la cuarta parte (4,997 o 26.1%), los productos dietéticos totalizaron 837 (4.4%) y los biológicos constituyeron el 2.5% (486 productos). El resto estuvo compuesto por agentes de diagnóstico (0.4%), productos edulcorantes (0.4%) y radiofármacos (0.2%)²⁰.

Datos de consumo muestran que la participación en el mercado farmacéutico peruano de los genéricos (DCI) en el período 2005-2009 ha sido entre 6.1% y 4.9% (en valores) y entre 21.3% y 18.9% (en unidades)²¹, con respecto a los genéricos de marca fue de 41.6% y 46.2% (en valores) y entre 40.6% y 47.7% (en unidades).

Cuadro 1.2
Medicamentos por año de inscripción y vigentes al 30 junio de 2005

Año de la Inscripción	N	%	% Acum	Año de la Inscripción	N	%	% Acum	Año de la Inscripción	N	%	% Acum
1960	42	0.3	0.3	1976	13	0.1	2.0	1992	245	1.8	6.9
1961	20	0.1	0.5	1977	11	0.1	2.1	1993	228	1.7	8.6
1962	13	0.1	0.6	1978	13	0.1	2.2	1994	1.66	1.2	9.8
1963	13	0.1	0.7	1979	29	0.2	2.4	1995	328	2.4	12.2
1964	12	0.1	0.7	1980	29	0.2	2.6	1996	399	2.9	15.2
1965	15	0.1	0.8	1981	10	0.1	2.7	1997	274	2.0	17.2
1966	24	0.2	1.0	1982	22	0.2	2.9	1998	6.23	4.6	21.8
1967	13	0.1	1.1	1983	22	0.2	3.0	1999	784	5.8	27.6
1968	10	0.1	1.2	1984	22	0.2	3.2	2000	907	6.7	34.3
1969	16	0.1	1.3	1985	22	0.2	3.4	2001	1860	13.7	48.1
1970	1	0.0	1.3	1986	34	0.3	3.6	2002	2148	15.9	63.9
1971	3	0.0	1.3	1987	32	0.2	3.8	2003	2591	19.1	83.1
1972	19	0.1	1.5	1988	23	0.2	4.0	2004	1723	12.7	95.8
1973	30	0.2	1.7	1989	5	0.0	4.0	2005	567	4.2	100
1974	11	0.1	1.8	1990	31	0.2	4.3	Total	13533	100	
1975	19	0.1	1.9	1991	111	0.8	5.1				

Fuente: Cuadro tomado del Documento "Análisis de los Productos Farmacéuticos con Registro Sanitario Vigente a Junio 2005 y Disponibilidad de los Medicamentos Esenciales", DIGEMID/MINSA, DAUM-URM, Dic.2005.

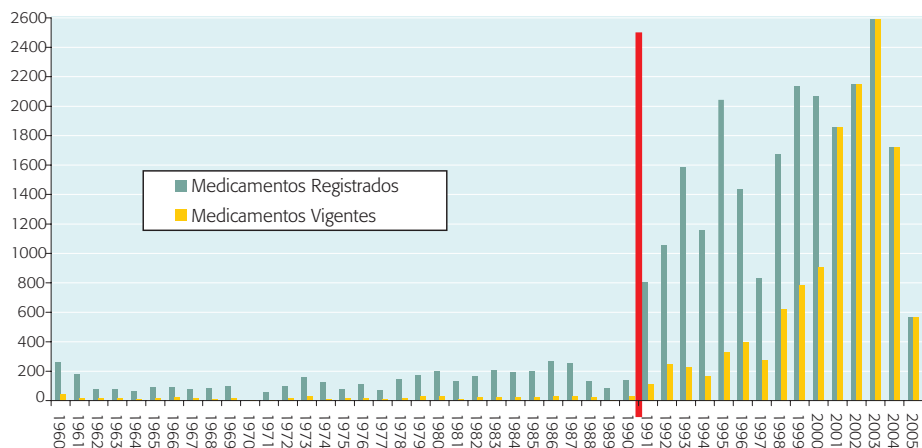
¹⁹ Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Análisis de los Productos Farmacéuticos con Registro Sanitario vigente a Diciembre de 1997 –Una aproximación al estudio de la oferta de medicamentos en el Perú, Lima 1999.

²⁰ Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Equipo de Información de Precios de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos: Análisis de los Medicamentos con Registro Sanitario Vigente a Diciembre del año 2009, Enero 2010.

²¹ Ministerio de Salud –Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, Presentación del Dr. Víctor Dongo, Director General, 2009.

Gráfico 1.1

Tendencia del número de medicamentos registrados y medicamentos con registro sanitario vigente en el país
(1960 – 2005)



Fuente: Cuadro tomado del documento "Análisis de los Productos Farmacéuticos con Registro Sanitario Vigente a junio 2005 y Disponibilidad de los Medicamentos Esenciales", DIGEMID/MINSA, DAUM-URM, Dic.2005.

Cuadro 1.3

Medicamentos con registro sanitario vigente
(A diciembre de 2009)

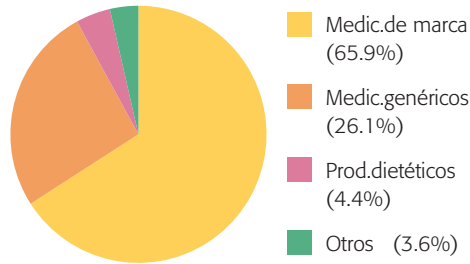
Categoría	N°	%
Medicamentos de marca ^(a)	12,618	65.93
Medicamentos genéricos ^(b)	4,997	26.11
Productos dietéticos	837	4.37
Productos de origen biológico	486	2.54
Agentes de diagnóstico	80	0.42
Productos edulcorantes	74	0.39
Radiofármacos	45	0.24
Total	19,137	100.0

Fuente: Reporte del Equipo de Información de Precios, DAUM-DIGEMID/MINSA, Enero 2010.

^(a) Productos comercializados con nombres establecidos por las empresas farmacéuticas.

^(b) Productos comercializados con sus nombres genéricos (DCI).

Gráfico 1.2
Medicamentos registrados a diciembre 2009
(Total: 19,137 productos)



Fuente: Reporte del Equipo de Información de Precios, DAUM – DIGEMID/MINSA. Enero 2010

Un hecho que debe ser tomado en cuenta es que el número de productos importados a diciembre de 2009 es casi igual al de los nacionales (49.6% y 50.4%, respectivamente), siendo los principales países exportadores India, Argentina, Colombia, Chile y Estados Unidos de Norteamérica, cuyos productos representan el 60.3% del total de medicamentos importados.

Por otro lado, en una anterior evaluación del año 2005, se encontró que, en cuanto a la condición de venta, los medicamentos de venta libre (sin receta) representaron sólo el 12.4% de un total de 13,533 productos registrados²². Se ha documentado que un gran número de estos productos carece de un valor terapéutico importante; así, en un estudio nacional efectuado en los 100 productos de venta libre más consumidos— en base a los datos del IMS-PMP durante 1997 y 1998, se demostró que el 71% de ellos no tenían un valor terapéutico intrínseco elevado²³.

En el conjunto de productos farmacéuticos registrados y vigentes a diciembre de 2009, predominan los monofármacos (14,786 o 77.3%) (Cuadro 1.4), correspondiendo un 22.7% a las combinaciones a dosis fija.

²² Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Análisis de los productos farmacéuticos con registro sanitario vigente a junio de 2005 y disponibilidad de los medicamentos. esenciales, DAUM/URM, Dic.2005.

²³ Vivar DA: Consumo y valor farmacoterapéutico de los 100 medicamentos más vendidos sin receta médica en farmacias y boticas del Perú, registrados en el IMS 1997-1998, Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM, 2002.

Cuadro 1.4
Medicamentos registrados según número de principios activos
(A diciembre de 2009)

Número de principios activos	N°	%
1	14,786	77.26
2	2,739	14.31
3	777	4.06
4	305	1.60
5	120	0.63
6 o más	410	2.14
Total	19,137	100.00

Fuente: Reporte del Equipo de Información de Precios, DAUM – DIGEMID/MINSA, Enero 2010

En dos documentos emitidos por la DIGEMID en el segundo semestre de 2009 se dio a conocer que 54 productos con combinaciones a dosis fija, luego de ser técnicamente evaluados, no tenían justificación para ser adquiridos y/o usados en los establecimientos del Ministerio de Salud. Entre esos productos se encuentran combinaciones de vitaminas, de antibióticos con corticoides, antibióticos con mucolíticos, antiinflamatorios no esteroideos con otros fármacos (ej. paracetamol, codeína, vitaminas, simeticona con enzimas, entre otras)²⁴.

Se debe resaltar que en las Listas Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, el número de combinaciones a dosis fija es bastante limitado²⁵. Además, recientemente, el Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas ha abordado el tema de las combinaciones a dosis fija y ha propuesto un conjunto de criterios para su evaluación desde una perspectiva científica y médica²⁶.

En el Cuadro 1.5 se presenta los principios activos que están contenidos, con mayor frecuencia, en los productos monofármacos registrados y vigentes (a diciembre de 2009). Se debe notar que, del total de 25 medicamentos, ocho corresponden a la categoría de antiinfecciosos y seis son analgésicos-antiinflamatorios. Resulta sorprendente en esta relación, la presencia del sildenafil (3ero en la lista) y del meloxicam (en 4to. lugar), más aún si se tiene en cuenta que ninguno de estos dos fármacos

²⁴ Ministerio de Salud: Memorandum circular N°1711-2009-DIGEMID-DG-DAUM-URM/MINSA, 23 de julio 2009.

²⁵ Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, junio 2002.

²⁶ World Health Organization: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 39th Report, Annex 5: Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, 2005.

han sido considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del 2010²⁷. Llama, asimismo, la atención la presencia del ambroxol y la simeticona.

Cuadro 1.5
Principios activos más frecuentes en productos monofármacos
(Vigentes a diciembre de 2009)

Principio activo	Nº	%(*)
Ibuprofeno	249	1.68
Amoxicilina	190	1.28
Sildenafil	175	1.18
Meloxicam	168	1.14
Naproxeno	162	1.10
Atorvastatina	160	1.08
Paracetamol	156	1.06
Prednisona	140	0.95
Azitromicina	139	0.94
Fluconazol	127	0.86
Cetirizina	123	0.83
Claritromicina	120	0.81
Diclofenaco	118	0.80
Ambroxol	116	0.78
Clotrimazol	108	0.73
Aciclovir	104	0.70
Ranitidina	103	0.70
Enalapril	102	0.69
Terbinafina	101	0.68
Ciprofloxacino	100	0.68
Omeprazol	93	0.63
Loratadina	92	0.62
Simeticona	89	0.60
Metformina	85	0.57
Amlodipino	83	0.56

(*) Porcentaje referido al total de medicamentos monofármacos evaluados (n=14,786)

Fuente: Reporte del Equipo de Información de Precios, DAUM – DIGEMID/ MINSA. Enero 2010

Al ordenar los medicamentos registrados de acuerdo al 1er nivel de la Clasificación Internacional ATC, se puede apreciar que los principales grupos son los antiinfecciosos sistémicos, los fármacos para dolencias del tracto alimentario y del metabolismo, así como los medicamentos para enfermedades del sistema nervioso (Cuadro 1.6).

²⁷ Ministerio de Salud: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, Perú, 2010.

Cuadro 1.6
Medicamentos registrados según clasificación ATC
(Diciembre 2009)

Clasificación ATC - 1er Nivel	N°	%
J ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO	3,631	18.97
A TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	3,112	16.26
N SISTEMA NERVIOSO	2,162	11.30
C SISTEMA CARDIOVASCULAR	1,737	9.08
M SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	1,668	8.72
R SISTEMA RESPIRATORIO	1,561	8.16
D DERMATOLÓGICOS	1,121	5.86
L AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES	1,038	5.42
G SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	959	5.01
B SANGRE Y ÓRGANOS FORMADORES DE LA SANGRE	697	3.64
S ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	494	2.58
H PREP.HORMONALES SISTÉMICOS (excluye hormonas sexuales e insulinas)	437	2.28
P PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS Y REPELENES	319	1.67
V VARIOS	201	1.05
Total	19,137	100.0

Fuente: Reporte del Equipo de Información de Precios, DAUM – DIGEMID/MINSA. Enero 2010

Ahora bien, un análisis de gran importancia para determinar el grado de racionalidad del sistema de registro sanitario nacional es el determinar cuántos productos registrados y vigentes son considerados como medicamentos esenciales para el país. Con este fin, en un estudio de la DIGEMID²⁸ se tomó como referencia el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud aprobado en mayo del 2005²⁹ (Cuadro 1.7). Se pudo constatar entonces, que sólo un 37% de los productos registrados estaba incluido en el Petitorio Nacional. Una información adicional de gran utilidad pero que no fue obtenida en ese estudio, es la relacionada con el valor terapéutico y sanitario del resto de productos (63%) análisis que si fue realizado en un estudio previo³⁰.

²⁸ Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Análisis de los productos farmacéuticos con registro sanitario vigente a junio de 2005 y disponibilidad de los medicamentos esenciales, DAUM/URM, Dic.2005.

²⁹ Ministerio de Salud: Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, RM 414-2005-MINSA.

³⁰ Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Análisis de los Productos Farmacéuticos con Registro Sanitario vigente a diciembre de 1997, 1999.

Cuadro 1.7
Medicamentos con registro sanitario vigente considerados en el
Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales
(Junio 2005)

Medicamentos registrados	Nº	%
Incluidos en el Petitorio Nacional de Med. Esenciales	5,003	37.0
No incluidos en el Petitorio Nacional de Med. Esenciales	8,530	63.0
Total	1,3533	100.0

Fuente: Documento de DIGEMID/DAUM/Equipo de URM, Dic.2005

Por otro lado, resulta de gran importancia conocer cuántos medicamentos esenciales del Petitorio Nacional contaban con productos registrados y vigentes. El Cuadro 1.8 revela que un número significativo de esos medicamentos (104 = 17.8%) no se hallaba disponible en el país como productos autorizados para comercialización. Además, había un elevado número de medicamentos esenciales cuya presencia en el país, como productos con registro válido, era bastante limitada. Si se considera como una oferta aceptable a más de tres productos de un medicamento esencial, sólo un 59.8% de los fármacos del Petitorio Nacional contaba, a junio del 2005, con una oferta farmacéutica adecuada.

Cuadro 1.8
Medicamentos esenciales* con oferta limitada en el país
(Junio 2005)

Medicamentos esenciales	Nº	%
Sin productos registrados	104	17.8
Con 1 producto registrado	49	8.4
Con 2 productos registrados	43	7.4
Con 3 productos registrados	39	6.7
Con más de 3 productos registrados	349	59.8
Total	584	100.0

**Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, MINSA, 2005.*

Fuente: Documento de DIGEMID/DAUM/Equipo de URM, Dic. 2005.

En el Cuadro 1.9 se especifica las razones técnicas por las que no se disponía, como producto farmacéutico con registro sanitario, 104 medicamentos esenciales del Petitorio Nacional.

Se debe tener en cuenta que el hecho de que un medicamento esencial cuente con productos registrados y vigentes no garantiza su disponibilidad real en el mercado nacional como será discutido más adelante.

Cuadro 1.9
Medicamentos esenciales* sin productos registrados: detalles técnicos
(Junio 2005)

Detalles técnicos	N°	%
El principio activo no existe en ningún producto registrado	56	53.8
Principio activo con productos registrados pero a concentraciones diferentes a las consideradas en el Petitorio Nacional	32	30.8
Principio activo con productos registrados pero en formas farmacéuticas diferentes a las del Petitorio Nacional	12	11.5
Existe el principio activo pero en productos registrados en combinación	4	3.9
Total	104	100.0

*Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, MINSA, 2005.

Fuente: Documento de trabajo DIGEMID/DAUM/Equipo de URM. Dic.2005.

El concepto de medicamentos esenciales: una estrategia clave de salud pública **2**

"Es incontrovertible el hecho de que solamente unos pocos medicamentos del mercado mundial son estrictamente necesarios para proporcionar respuestas racionales a la mayor parte de problemas médicos y para atender las necesidades de las poblaciones en busca de atención sanitaria"
(G.Tognoni y P.K.M.Lunde, 1993)

El gasto en medicamentos fluctúa entre 10% y 20% del gasto de salud en los países más ricos, en los países de bajos ingresos los porcentajes equivalen a 20% hasta 60%³¹. Frecuentemente los limitados recursos institucionales son destinados a la adquisición de medicamentos innecesarios, de escaso valor terapéutico o no costo-efectivos. Y si se tiene en cuenta la gran cantidad de productos farmacéuticos disponibles en el mercado mundial, resulta sumamente difícil que los prescriptores puedan contar con la información suficiente para una selección y uso racional de medicamentos³²

En este contexto el concepto de medicamentos esenciales constituye una valiosa herramienta para optimizar el gasto farmacéutico y promover, tanto el acceso equitativo a los medicamentos más necesarios por la población, como el uso apropiado de estos insumos sanitarios.

Desarrollo del concepto de medicamentos esenciales

La Organización Mundial de la Salud ha definido a los medicamentos esenciales como *"aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población. Se seleccionan teniendo debidamente en cuenta su pertinencia para la salud pública, pruebas de eficacia y seguridad, y su eficacia comparativa en relación con el costo. Los medicamentos esenciales deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con garantía de calidad e información adecuada, a un precio que los pacientes y la comunidad puedan pagar. La aplicación del concepto de medicamentos esenciales ha de ser flexible y adaptable a muchas situaciones diferentes..."*³³. Los medicamentos esenciales pueden comercializarse como productos con nombre genérico o con nombre comercial.

³¹ World Health Organization: The World Medicines Situation, 2004.

³² Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed., 2002.

³³ Organización Mundial de la Salud: Selección de Medicamentos Esenciales, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, Junio 2002.

El concepto de medicamentos esenciales y la primera lista modelo de la Organización Mundial de la Salud fueron establecidos en 1977³⁴. Muchos años antes, países pioneros, entre ellos el Perú, habían implementado listas nacionales de medicamentos esenciales con una denominación diferente. Algunos de los hitos más significativos en la historia del concepto de medicamentos esenciales son mostrados en el Cuadro 2.1.

Cuadro 2.1

Algunos hitos históricos del concepto de medicamentos esenciales

1977	Publicación de la 1ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Mucho antes, países como Mozambique, Perú y Sri Lanka habían implementado el concepto de medicamento esencial
1978	La Conferencia Mundial sobre Atención Primaria de la Salud de Alma Ata incluye la provisión de medicamentos esenciales como uno de sus ocho componentes clave
1981	Creación del Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales de la OMS
1985	En la Conferencia de Expertos de la OMS en Nairobi se llega a un consenso sobre el concepto de medicamentos esenciales y se incorpora los aspectos de suministro, calidad y uso racional
1993	El Informe sobre Desarrollo Mundial: Invertir en salud del Banco Mundial, reconoce la importancia de los medicamentos esenciales
2002	Se adopta una selección basada en la evidencia para la Lista Modelo de la OMS (incluyendo la relevancia para la salud pública, eficacia, seguridad y costo-efectividad). Se incorporan los medicamentos antirretrovirales
2007	Se publica la 1ra Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños Se celebra el 30° Aniversario del concepto de Medicamentos Esenciales. El Perú fue elegido como país sede para esta celebración en la Región de las Américas

Acceso a los medicamentos esenciales como requisito fundamental para el goce de los derechos humanos

Si bien el acceso a los medicamentos esenciales es un requisito indispensable para el ejercicio del derecho humano a la atención de salud (ver Cuadro 2.2), es altamente preocupante que alrededor de dos billones de personas, que representan a casi un tercio de la población mundial, carecen del acceso a dichos bienes sanitarios³⁵. Se debe tener en cuenta que el acceso a los medicamentos esenciales forma parte de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) de las Naciones Unidas (Objetivo 8, meta 17: *"en cooperación con las empresas farmacéuticas, proporcionar acceso a los medicamentos esenciales en los países en desarrollo"*). El acceso a medicamentos esenciales es también un componente importante de los ODM 4, 5 y 6).

³⁴ World Health Organization: The Selection of Essential Drugs, Report of a WHO Expert Committee, 1977.

³⁵ World Health Organization Medicines Strategy: Countries at the core, 2004-2007, 2004

En el Perú, la Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, incorpora en sus Artículos 3° y 27° el derecho fundamental de las personas a la salud y el acceso a los productos farmacéuticos y dispositivos médicos como parte del cuidado de la salud y establece que *"es deber del Estado asegurar la accesibilidad equitativa a los productos farmacéuticos y dispositivos médicos esenciales, como bienes públicos de salud, en relación con las necesidades de las poblaciones y de las personas..."*. *"Asimismo, el Estado dicta y adopta medidas para garantizar el acceso de la población a los medicamentos y dispositivos médicos esenciales..."*³⁶.

Cuadro 2.2

El acceso a los medicamentos esenciales y el ejercicio de los derechos humanos según la Organización Mundial de la Salud

(OMS, 2002)³⁷

El goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social.

Toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, así como a su familia, la salud y el bienestar, y en especial, la alimentación, el vestido, la vivienda, la asistencia médica y los servicios sociales necesarios.

Los gobiernos y la comunidad internacional tienen la obligación de velar por la realización progresiva del derecho a la salud, obligación que comprende la responsabilidad de la prevención, el tratamiento y el control de las enfermedades; y la creación de las condiciones necesarias para garantizar el acceso a los establecimientos, productos y servicios de salud.

El acceso a los productos y servicios comprende claramente el suministro de los medicamentos esenciales necesarios para la prevención y el tratamiento de las enfermedades frecuentes.

A nivel de la Región de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha encontrado que más de la mitad de la población tiene dificultades para el acceso a los medicamentos esenciales. Las dos razones más importantes son los precios inasequibles y los bajos ingresos de la gente. Además, dos tercios del financiamiento de los medicamentos en América Latina provienen del gasto de los hogares y en los sectores de menores ingresos más del 70% del gasto de salud es destinado a la compra de medicamentos³⁸.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la exoneración de impuesto a los medicamentos esenciales incluidos en las listas nacionales. Propone también, la

³⁶ Ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Artículo 3°. 26 Nov.2009.

³⁷ Organización Mundial de la Salud, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, 2002.

³⁸ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Salud en las Américas 2007, Vol.1, Regional

competencia de medicamentos genéricos y la fijación de precios diferenciales, entre otras estrategias, para favorecer la asequibilidad de los medicamentos esenciales en los países de bajos ingresos³⁹.

Relevancia de los medicamentos esenciales en los sistemas de salud

El concepto de medicamentos esenciales constituye una estrategia de primera línea para promover la racionalidad y la eficiencia en el uso de medicamentos. La selección y uso de medicamentos esenciales es, además, uno de los factores clave para promover el acceso universal y equitativo a los medicamentos⁴⁰.

La utilización de listas o petitorios de medicamentos esenciales –vinculada a pautas clínicas normalizadas (protocolos o guías de tratamiento)– constituye una de las pocas medidas de alto impacto que las instituciones del sector salud disponen para evitar que los siempre limitados recursos financieros se destinen a la adquisición y uso de productos farmacéuticos innecesarios, duplicativos o de escaso rendimiento sanitario.

Una lista de medicamentos esenciales no implica, necesariamente, el rechazo de los medicamentos que no figuran en ella sino que, en las condiciones sanitarias del país, los medicamentos contenidos en la lista son los más necesarios y, por lo tanto, siempre debieran estar disponibles.

La utilización de listas (petitorios) de medicamentos esenciales en los sistemas de salud tiene, así, ventajas sustanciales al simplificar el proceso de suministro, reducir los costos de los medicamentos y contribuir al uso racional de estos bienes sanitarios por los profesionales de salud y los pacientes (Cuadro 2.3).

³⁹ World Health Organization: The World Drug Situation, 2004

⁴⁰ Organización Mundial de la Salud: Acceso equitativo a los medicamentos esenciales: un marco para la acción colectiva, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, Marzo 2004

Cuadro 2.3
Ventajas de las listas de medicamentos esenciales
(De: Management Sciences for Health)⁴¹

Suministro

- Operaciones de compra, almacenamiento y distribución más sencillas
- Volumen de existencias más bajo
- Mejor garantía de calidad
- Dispensación más sencilla

Prescripción

- Formación más focalizada y, por lo tanto, más sencilla y eficaz
- Mayor experiencia con menos medicamentos
- Eliminación de alternativas terapéuticas irracionales
- Información sobre medicamentos más focalizada
- Mejor reconocimiento de las reacciones adversas medicamentosas

Costo

- Precios más bajos; mayor competencia

Uso por los pacientes

- Focalización de los esfuerzos educativos
- Menos confusión y mayor adherencia a los tratamientos
- Mayor disponibilidad de medicamentos

Ámbitos de aplicación de las listas (petitorios) de medicamentos esenciales

La experiencia ha demostrado que, por lo general, un médico no prescribe más de unos 100 productos. En el caso de los hospitales, el empleo racional de medicamentos no suele superar los 200 a 300 productos, incluyendo las necesidades de las especialidades⁴².

Es por ello, que las listas (petitorios) nacionales de medicamentos esenciales incluyen, por lo general, unos 300 a 400 productos. Sobre esta base, se diseñan listas más limitadas para atender las necesidades de medicamentos de las diferentes categorías de establecimientos de salud. El Gráfico 2.1 ilustra claramente estos conceptos.

Implementación de las listas de medicamentos esenciales a nivel regional y global

En un estudio efectuado en la Región de las Américas en el año 2003, se halló que 22 países contaban con una Lista Nacional de Medicamentos Esenciales y que en 21 de ellos se aplicaba a las adquisiciones de medicamentos en las instituciones del sector público. En contraste, los porcentajes de aplicación –con fines de reembolso– en los seguros públicos y privados de salud fueron bajos (Cuadro 2.4)⁴³.

⁴¹ Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed., 2002

⁴² Tognoni G: Elementos para una Política de Medicamentos Esenciales en Medicamentos Genéricos: Derecho a la Vida (Actas del Simposio "Uso Racional del Medicamento en el Perú", PSCTA), 1990

⁴³ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, Dificultades y Retos, 2007.

En ese mismo año, una evaluación efectuada por la Organización Mundial de la Salud sobre la situación de los medicamentos esenciales en el año 2003, encontró que 82 de 114 países (72%) habían actualizado su Lista Nacional de Medicamentos Esenciales en los últimos 5 años y en dos tercios de 127 países, la compra de medicamentos en el sector público estaba limitada a la Lista de Medicamentos Esenciales⁴⁴.

Grafico 2.1
Selección de Medicamentos



Adaptado de *La Gestión del Suministro de Medicamentos*, MSH – OMS/OPS, 2002.

Cuadro 2.4
Listas Nacionales de Medicamentos Esenciales (LME) en 22 países de las Américas
(Año 2003)*

	Nº	%
Número de medicamentos en las LME (mediana)	400	-
Uso de la LME en las adquisiciones del sector público	21/22	95.5%
Aplicación de la LME para reembolso en Seguros Públicos	08/22	36.4%
Aplicación de la LME para reembolso en Seguros Privados	02/22	9.1%

*OPS/NAF-ENSP (Centro Colaborador de la OPS/OMS:) *Situación farmacéutica en América Latina y el Caribe, 2003*

⁴⁴ World Health Organization: WHO Medicines Strategy, Countries at the core, 2004-2007.

El concepto de medicamentos esenciales en países desarrollados y en el sector privado

Las listas de medicamentos seleccionados en base a criterios de eficacia, seguridad y costo comparativos así como de necesidades de los pacientes, son utilizadas no sólo en países en vías de desarrollo si no también en naciones altamente industrializadas, como por ejemplo, en hospitales y organizaciones para el cuidado de la salud de los Estados Unidos de Norteamérica⁴⁵, en donde reciben la denominación de *formularios* y son consideradas como herramientas fundamentales del sistema. No obstante, a diferencia de las listas nacionales de medicamentos esenciales –que suelen implementarse con el fin de lograr un acceso equitativo a los medicamentos más necesarios y promover la racionalidad en su utilización– en las naciones de elevados recursos los formularios suelen establecerse, principalmente, por la necesidad de contener los crecientes costos del uso de medicamentos⁴⁶.

Y, mientras algunos expertos plantean que las naciones de medianos y elevados recursos debieran considerar las grandes ventajas de implementar políticas de medicamentos esenciales⁴⁷ otros advierten sobre las dificultades y riesgos que se tendría que enfrentar en países ricos, en donde el acceso a la mayor parte de medicamentos es bastante amplio⁴⁸.

Una experiencia de especial interés es el plan de prestaciones farmacéuticas de Australia que ha llegado a cubrir –en forma total o parcial– el costo de más del 80% de los medicamentos prescritos a nivel de la atención primaria. Este plan ha incorporado un procedimiento muy riguroso que incluye revisiones sistemáticas de la eficacia, seguridad y costo-efectividad, para decidir los medicamentos objeto de reembolso. Se reembolsaba, de este modo, a sólo unos 650 principios activos⁴⁹. No obstante, debido a la reciente firma de un tratado de libre comercio con los EEUU algunos expertos han expresado su preocupación sobre el futuro de este plan⁵⁰.

Por otro lado, la implementación de listas de medicamentos esenciales en los países en vías de desarrollo ha sido, principalmente, en el ámbito del sector público. Sin embargo, en la mayoría de ellos, una parte importante de la población son tratados en el sector privado, debiendo costearse los medicamentos por su propia cuenta. Considerando los

⁴⁵ American Society of Health System Pharmacists: ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system, *Am.J.Health.Syst.Pharm.*2008; 65:1272-83.

⁴⁶ Ellner A.: Rethinking prescribing in the United States, *BMJ* 2003, 327:1397.

⁴⁷ Hogerzeil, H: The concept of essential medicines: lessons for rich countries, *BMJ* 2004, 329:1169.

⁴⁸ Reidenberg M, Walley T: Commentary: The pros and cons of essential medicines for rich countries, *BMJ* 2004, 329:1172.

⁴⁹ Organización Mundial de la Salud, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, 2002.

⁵⁰ Faunce TA: Reference pricing for pharmaceuticals: is the Australia-United States Free Trade Agreement affecting Australia's Pharmaceutical Benefit Scheme? *MJA* 2007; 187:240 (disponible en www.mja.com.au/public/issues/187_04_200807/fau10585_fm.html, consultado el 21 agosto 2009).

elevados niveles de irracionalidad en la prescripción de medicamentos, constituye todo un reto promover el concepto de medicamentos esenciales en este sector⁵¹.

Los medicamentos esenciales y la propiedad intelectual

En países de bajos y medianos ingresos, los acuerdos comerciales establecidos en el marco de la globalización, pueden poner en riesgo el acceso a los medicamentos esenciales de más reciente introducción (protegidos por patentes o datos de prueba). Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado incluir, en la legislación nacional de estos países, salvaguardas (ej. licencias obligatorias e importaciones paralelas) compatibles con los acuerdos de la Organización Mundial de Comercio (OMC) en lo relativo a los Aspectos sobre Derechos de Propiedad Intelectual relacionados al Comercio (ADPIC)⁵².

Existe desde hace más de una década, una controversia respecto a las necesidades de la salud pública y el comercio de productos farmacéuticos protegidos por patentes. La industria farmacéutica de innovación ha visto como una amenaza para el mundo industrializado el énfasis de los intereses de la salud pública sobre el comercio de medicamentos nuevos⁵³. La Declaración de Doha formulada en la Conferencia Ministerial de la OMC, realizada a fines del 2001 en dicha ciudad, constituyó un hecho histórico al afirmar que el Acuerdo sobre los ADPIC no debe impedir que los países miembros (en especial los menos desarrollados) adopten medidas para proteger la salud pública⁵⁴. No obstante, la implementación de esta declaración –que otorga preeminencia de los intereses de la salud pública sobre los del comercio y la propiedad intelectual– ha enfrentado, desde su inicio, una serie de dificultades que han impedido su cabal implementación.

Adicionalmente, los tratados de libre comercio que diversos países en vías de desarrollo han firmado con los EE.UU. y la Unión Europea, han generado un intenso debate por las posibles implicancias de la protección de la propiedad intelectual sobre el acceso a nuevos productos farmacéuticos. En el país, el Artículo 27° de la Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios señala que la Autoridad Nacional de Salud tiene la facultad de aplicar las limitaciones y excepciones previstas en el ADPIC, sus enmiendas y la Declaración de Doha⁵⁵.

⁵¹ World Health Organization: How to develop and implement a national drug policy, 2nd.Ed., 2001.

⁵² Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas de la OMS sobre Medicamentos: Acceso Equitativo a los Medicamentos Esenciales: un Marco para la Acción Colectiva, 2004.

⁵³ Laing R. et al: 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges, Lancet 2003; 361:1723-1729.

⁵⁴ World Health Organization: Historic Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health, Essential Drugs in Brief N°6, Apr.2002.

⁵⁵ Ley N°29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Artículo 27°. 26 Nov.2009.

Por otra parte, a fin de mejorar el acceso de las poblaciones de países de escasos recursos a medicamentos indispensables para combatir el flagelo del VIH-SIDA, ONUSIDA recientemente ha recomendado, como una estrategia novedosa, la implementación de un “pool de patentes” (cártel para la explotación de patentes) para impulsar el desarrollo de nuevos medicamentos antirretrovirales (incluyendo combinaciones a dosis fija y formulaciones para pacientes pediátricos)⁵⁶.

Los medicamentos esenciales en la Política Nacional de Salud y de Medicamentos

Los gobiernos tienen la obligación de velar por la realización progresiva del derecho a la salud de todos los ciudadanos, obligación que comprende las acciones para prevenir, tratar y controlar las enfermedades así como crear las condiciones necesarias para garantizar el acceso a los establecimientos, productos y servicios de salud lo que incluye el suministro de medicamentos esenciales⁵⁷.

Consecuentemente, en nuestro país, en el sétimo Lineamiento de Política de Salud 2007 – 2020, se establece como una de las tres metas a alcanzar al año 2011, *“un 100% de los medicamentos prescritos en el sector público pertenecen al Petitorio Único de Medicamentos Esenciales”*⁵⁸. El concepto de medicamentos esenciales constituye un componente primordial de la Política Nacional de Medicamentos⁵⁹. El Lineamiento de Acceso Universal a los Medicamentos Esenciales tiene como objetivo específico asegurar el acceso universal a estos insumos sanitarios como componente fundamental de la atención integral en salud” y el Lineamiento de Promoción del Uso Racional de Medicamentos se orienta a fomentar una cultura de uso racional a nivel nacional. Adicionalmente, en el Artículo 30 de la Ley 29459 se establece que *“La Autoridad Nacional de Salud... fomentan el uso racional de medicamentos en la atención de salud, en los profesionales de salud y en la comunidad, priorizando el uso de medicamentos esenciales en concordancia con la Política Nacional de Medicamentos”*⁶⁰.

En el Cuadro 2.5 se presentan parte de las propuestas –contenidas en el documento de Política Nacional de Medicamentos–, para alcanzar estos objetivos.

⁵⁶ World Health Organization: Report (draft) of the 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, versión 18 May 2009.

⁵⁷ Organización Mundial de la Salud: Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, 2002.

⁵⁸ República del Perú – Ministerio de Salud: Plan Nacional Concertado de Salud: Cap.IV Lineamientos y Objetivos de Salud, 3.1 Lineamientos de Política de Salud 2007 – 2020, julio 2007.

⁵⁹ Ministerio de Salud: Política Nacional de Medicamentos, diciembre 2004.

⁶⁰ Ley 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Art.30, 26 Nov.2009

Cuadro 2.5

Algunas propuestas para una selección y uso racional de medicamentos

(Política Nacional de Medicamentos, 2004)⁶¹

Selección racional
<ul style="list-style-type: none"> • Promover el concepto de Medicamento Esencial y Listas de Medicamentos Esenciales (Petitorios Nacionales e Institucionales), como base del proceso de selección de los productos necesarios para atender los problemas prioritarios de salud de la población. • Actualizar periódicamente el Petitorio y el Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. • Elaborar un Listado (Petitorio) Único de Medicamentos Esenciales para todas las instituciones del Sistema Público de Salud. • Normar la obligatoriedad del uso de la Lista (Petitorio) de Medicamentos Esenciales en la prescripción y dispensación de medicamentos para los establecimientos de salud del sector público.
Uso racional: promoción de un Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales
<ul style="list-style-type: none"> • Actualizar regularmente el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales e impulsar el Petitorio Nacional Único para el sector público de salud. • Elaborar Guías Farmacoterapéuticas –basadas en la evidencia– para los problemas prioritarios de salud, que sirvan de base para la selección de medicamentos del petitorio nacional. • Desarrollar estrategias de comunicación dirigidas a los trabajadores de salud y al público en general, que informen sobre las ventajas de usar los medicamentos esenciales y desalienten el uso de productos cuestionados.

Entre los avances del proceso de implementación de la Política Nacional de Medicamentos y, particularmente, en lo relativo a medicamentos esenciales se debe destacar que en enero de 2008 se conformó el Grupo de Trabajo Multisectorial que se encargó de elaborar el Proyecto de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud⁶². El Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales ha sido ya aprobado y se encuentra actualmente vigente⁶³.

Los prescriptores y el concepto de medicamentos esenciales

En la actuación de todo profesional prescriptor, la racionalidad debería ser la regla o la norma, por el hecho de que forma parte de los preceptos científicos y éticos para el desempeño de la práctica terapéutica. Por ello, resulta algo absurdo considerar la selección y el uso racional de medicamentos como elementos limitantes de la libertad profesional o como un desafío tan grande y difícil de lograr⁶⁴.

⁶¹ Resolución Ministerial N° 1240-2004/MINSA. Aprueba "La Política Nacional de Medicamentos". Diciembre, 2004.

⁶² Diario El Peruano, Normas Legales, RM N° 007-2008-PCM, 10 enero de 2008.

⁶³ Resolución Ministerial N° 062-2010/MINSA. Aprueba el "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".

⁶⁴ Tognoni G: El Rol del Prescriptor en el Uso Racional de Medicamentos, Revista Salud y Medicamentos

Las listas de medicamentos podrían ser consideradas como una manifestación de principios que son inherentes a la práctica misma de la Medicina. Habría una limitación impuesta por los mismos médicos que emplean sólo una parte del total de los medicamentos disponibles en el mercado. No obstante, por diversas razones (ej. económicas, de prestigio, etc) el debate sobre la justificación de las listas de medicamentos y del concepto de medicamentos esenciales es, frecuentemente, muy intenso⁶⁵.

Se ha afirmado, con mucha razón, que el problema de los médicos es que suelen tener muy altas expectativas con el uso de los medicamentos, mucho más que lo que las evidencias (ej. estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis) podrían justificar. Y ya que no se dispone de los recursos que serían necesarios para hacer todo lo que técnicamente sería posible, los cuidados médicos (incluyendo el empleo de medicamentos) deben limitarse a lo que tiene valor demostrado⁶⁶.

Los objetivos principales de las listas de medicamentos esenciales consisten en promover la prescripción racional en el manejo de los principales problemas de salud y las consideraciones (ventajas) de tipo financiero y de gestión tienen un rol secundario, no debiendo desviar la atención de la finalidad de proveer terapias efectivas y seguras para los enfermos⁶⁷.

El distinguido profesor Gianni Tognoni comentó, durante uno de sus viajes al Perú, una experiencia aleccionadora: a comienzos de la década anterior, un acontecimiento ocurrido en Europa, llamó fuertemente la atención de los políticos y los profesionales de la salud pública. Un grupo de médicos de varios países decidió elaborar un formulario (lista) terapéutico europeo con el fin de definir el núcleo básico y efectivo de su práctica prescriptiva (identificando a los medicamentos más útiles y efectivos), considerando los diferentes contextos culturales de sus países. En esta iniciativa, las asociaciones de médicos no deseaban ser sólo espectadores y reconocían ser responsables de la irracionalidad del mercado farmacéutico. El mensaje que transmitían es que si bien los consumidores pueden confundirse con los diversos elementos del mercado farmacéutico, ello no podría ser el caso de los profesionales médicos y farmacéuticos responsables, que cuentan con los conocimientos e instrumentos para efectuar las distinciones del caso.

Nº38, Set.1997 p.14, Lima.

⁶⁵ Tognoni G & Lunde PKM: Therapeutic formularies, essential drugs, drug utilization studies, en Duker MNG (Ed.): Drug Utilization Studies, WHO Regional Publications Nº45, 1993.

⁶⁶ Hampton JR: El fin de la libertad clínica (reproducido, con permiso, del British Medical Journal, 287:1237, 1983.

⁶⁷ Tognoni G & Lunde PKM, Op. cit.

Las listas nacionales de medicamentos esenciales: elaboración y actualización **3**

“La elaboración de la Lista Nacional debe tener un carácter positivo de modo que represente una oportunidad importante de crecimiento en cuanto a disponibilidad de medicamentos y atención de salud y no un instrumento orientado a eliminar productos y restringir el mercado”
(Prof. Gianni Tognoni, Lima, 1990).

Como ha sido antes expuesto, la profusa y creciente oferta farmacéutica hace muy difícil –tanto para las autoridades sanitarias como para los profesionales de la salud– conocer toda la información necesaria para una correcta elección de los medicamentos. Es por ello que se debe evaluar, desde una perspectiva sanitaria y de modo riguroso y sistemático, los numerosos productos farmacéuticos existentes a fin de discernir cuáles de ellos son los necesarios y más convenientes para enfrentar los problemas de salud prevalentes de la población. Esta tarea es conocida como selección de medicamentos.

Vale la pena recordar, en este punto, algunas de las sabias reflexiones del Prof. Gianni Tognoni, durante su primera visita al Perú, en 1990, para apoyar el proceso de selección de medicamentos del Ministerio de Salud: *“el proceso de selección implica una tarea ardua, con grandes dificultades, pero que al final lo que más importa es que permanezca la cultura del abordaje metodológico y riguroso, y que el trabajo de selección no se considere como un asunto que se refiere principalmente a los fármacos sino, más bien, a los problemas prioritarios de salud y a las poblaciones que requieren medicamentos”*⁶⁸.

En general, el concepto de selección de medicamentos puede ser aplicado en tres niveles:

- **Mercado farmacéutico nacional:** a través del proceso de evaluación de todos los productos farmacéuticos antes de su aprobación para ser comercializados en el país. Los parámetros básicos utilizados en esta evaluación son: eficacia, seguridad y calidad. La evaluación incluye el sustento de la información sobre el producto y la condición de uso. El resultado final del proceso es el otorgamiento o no, del

⁶⁸ Documento Resumen de la reunión técnica con el Prof. Gianni Tognoni (Instituto Mario Negri, Italia) y la Comisión del Formulario Terapéutico Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud, Nov. 1990.

registro sanitario (con especificaciones precisas para la comercialización y uso), la que es responsabilidad de la Autoridad Reguladora de Medicamentos, que en el Perú es la DIGEMID.

- **Instituciones de salud:** constituyen el motivo de la presente obra. Se seleccionan los medicamentos que, además de los requisitos de eficacia, seguridad y calidad, cumplen otros criterios como de necesidad (para atender los problemas de salud prioritarios del país) y la mejor relación beneficio–riesgo–costo. El resultado de la selección de medicamentos es la Lista de Medicamentos Esenciales, que en el país se denomina Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales^{69,70}.
- **Personal:** se aplica al prescriptor de medicamentos y se orienta al manejo de los problemas presentados por cada paciente. La selección racional de medicamentos a nivel personal forma parte de las Buenas Prácticas de Prescripción⁷¹.

El proceso técnico de selección de medicamentos esenciales da como resultado una lista de productos de valor elevado para satisfacer las necesidades prioritarias en salud de la población. Esta lista, recibe en los países, diferentes denominaciones como por ejemplo: Cuadro Básico de Medicamentos (algunos países de la Comunidad Andina, Cuba, entre otros), Relación Nacional de Medicamentos Esenciales-RENAME (Brasil), Formulario Terapéutico Nacional - COMRA (Argentina) y en el Perú, el nombre con el que se le conoce actualmente es el de Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

La Lista Modelo de la OMS y las Listas Nacionales de Medicamentos Esenciales

Para la elaboración de las listas nacionales, la mayor parte de países ha tomado como referencia la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, cuya primera edición fue publicada en el año 1977⁷² y, desde entonces, es revisada en forma periódica. Durante los primeros 15 años, las decisiones se basaban, principalmente, en la opinión y consenso de expertos y la información sobre los procedimientos técnicos empleados era limitada.

Desde el año 2002 y en respuesta a observaciones al proceso de revisión de la Lista Modelo, el Comité de Selección de este organismo mundial ha establecido que las

⁶⁹ Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, Resolución Ministerial N° 414-2005-MINSA.

⁷⁰ Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamento, Insumos y Drogas. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Resolución Ministerial N° 062-2010/MINSA.

⁷¹ Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Manual de Buenas Prácticas de Prescripción, 2005.

⁷² World Health Organization: The Selection of Essential Drugs, Report of a WHO Expert Committee, 1977

decisiones se basen en la evidencia y ha mejorado la transparencia del proceso⁷³. Estos cambios ocurridos en la OMS han influido sobre los Comités Nacionales de Selección de Medicamentos Esenciales, como ha sido el caso en un buen número de países latinoamericanos⁷⁴.

Según la OMS, un aspecto fundamental en la selección de medicamentos esenciales es que, idealmente, este proceso debería estar basado en los tratamientos de elección (incluidos en las guías clínicas y protocolos de aplicación nacional) para los principales problemas de salud del país⁷⁵. Y, aunque la elaboración y aplicación de dichas guías implican estrategias y procedimientos complejos, la articulación de las guías clínicas nacionales con las listas de medicamentos esenciales ha sido ya implementada en algunos países⁷⁶.

Un hecho que es necesario resaltar de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS es que, cada grupo farmacoterapéutico, comprende dos sub-listados: uno considerado como el principal que está en relación con las necesidades mínimas de medicinas para un sistema básico de salud (con los medicamentos más eficaces, seguros y costo-efectivos para atender los problemas prioritarios); y el otro, de carácter complementario, que incluye medicamentos esenciales para enfermedades prioritarias, que siendo eficaces, seguros y costo-efectivos, no son necesariamente asequibles o requieren servicios de salud especializados⁷⁷.

Guías Clínicas y Listas de Medicamentos Esenciales

Se recomienda que la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales tenga como base o punto de partida, las guías clínicas oficiales. Si bien esta recomendación resulta lógica, representa un difícil desafío para llevarla a cabo en la mayoría de países.

La elaboración de guías clínicas, a diferencia de lo que acontece en la mayor parte de países en desarrollo, ha alcanzado niveles notables en cuanto a su calidad técnica, en muchos países industrializados, en los que se cuenta con instituciones estatales y privadas dedicadas a esta importante, costosa y difícil tarea. En estos países, el diseño, aplicación y actualización de las guías se llevan a cabo mediante procesos bien establecidos. No obstante, no todos los problemas médicos de importancia para la salud pública, están cubiertos con las guías actualmente disponibles.

⁷³ Laing R. et al: 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges, *Lancet* 2003; 361:1723-1729.

⁷⁴ Organización Panamericana de la Salud: Memoria de la Reunión Internacional "Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública", Lima, Perú, Nov.2007 (disponible en formato electrónico).

⁷⁵ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees-A practical guide, 2003.

⁷⁶ Hogerzeil H: The concept of essential medicines: lessons for rich countries, *B.M.J.*;2004;329:1169

⁷⁷ World Health Organization: The Selection and Use of Essential Medicines, WHO Technical Report Series 920, 2004.

En el país, a pesar de que ha habido algunos avances, las guías clínicas nacionales son aún escasas y no todas ellas ostentan un nivel óptimo de calidad por lo que se considera que el mejoramiento y el fortalecimiento del proceso de elaboración de las guías nacionales deberán ser asumidos por las instituciones pertinentes (ej. Ministerio de Salud y Colegio Médico) a fin de que puedan ser tomadas en cuenta para la elaboración de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales. Mientras tanto, en el proceso de preparación o de revisión del Petitorio Nacional se debe asegurar una estrecha colaboración y coordinación con los equipos técnicos responsables de elaborar, implementar y evaluar las Guías Clínicas Nacionales.

El proceso de elaboración o actualización de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales

La elaboración de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales representa una tarea intensa y técnicamente complicada. Demanda, por lo general, un buen número de meses de arduo trabajo. La revisión de este documento debe efectuarse en forma regular. Algunos organismos internacionales recomiendan llevarla a cabo cada dos años⁷⁸. La selección de medicamentos esenciales es considerada también como un proceso permanente y flexible, que debe tener en cuenta toda nueva información científica relevante y debidamente sustentada, que pudiese afectar la relación beneficio-riesgo de algún medicamento incluido en la lista. Debe, en ocasiones, dar respuesta a necesidades sanitarias no previstas o a nuevas condiciones epidemiológicas del país.

El proceso de elaboración o actualización de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales demanda una planificación previa cuidadosa y la disponibilidad de los recursos financieros, humanos y tecnológicos necesarios (ej. apoyo informático, acceso a bibliografía especializada, contratación de profesionales, entre otros). Es crucial contar con el apoyo efectivo y sostenido de las más altas autoridades de la institución (o del sector salud). Se debe tener en cuenta que el Artículo 28 de la Ley 29459 contempla como fundamento básico del acceso universal, la selección racional de medicamentos, considerando como núcleo principal los medicamentos que constituyen el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales para todas las instituciones del sistema público de salud⁷⁹.

Fases del proceso de selección

Todo proceso de selección debe contar con el respaldo legal correspondiente y tener la anuencia de la Autoridad Sanitaria. Antes de iniciar el proceso se recomienda designar a un profesional o grupo de profesionales para la planificación, organización

⁷⁸ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees, 2003.

⁷⁹ Ley 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Art.28, 26 Nov. 2009.

y coordinación del proceso, los que deberán tener amplia experiencia en selección de medicamentos esenciales. Se deberá prever el apoyo administrativo, técnico, financiero e informático, especialmente para la búsqueda y procesamiento de información farmacoterapéutica que demanda la evaluación de los medicamentos. Para esta última tarea se tendrá que asegurar la participación de profesionales idóneos (ej. farmacéuticos clínicos y epidemiólogos clínicos). En el país, la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud tiene como función "normar, conducir, monitorear, vigilar, supervisar y evaluar el proceso de elaboración e implementación del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y su cumplimiento, en coordinación con las entidades del sector salud"⁸⁰.

Es importante para el inicio del proceso la conformación de una Comisión o Grupo de Trabajo Nacional de Selección de Medicamentos Esenciales, que constituye el órgano técnico que, previa evaluación rigurosa, decidirá sobre los medicamentos que serán considerados en la Lista (Petitorio) Nacional o, de tratarse de una actualización, la revisión de aquellos propuestos para ser incluidos, sustituidos o excluidos. Será necesario para este proceso, contar con un reglamento interno y establecer un cronograma de trabajo.

La inclusión o exclusión de medicamentos en el proceso de selección no debe darse en forma arbitraria, manteniéndose el carácter participativo en todo momento. Por este motivo, es importante considerar desde un inicio la participación activa de los Comités farmacoterapéuticos (denominados también Comités Farmacológicos o Comités de Farmacia y Terapéutica), representantes de los diferentes establecimientos de salud a nivel nacional, así como de instituciones que requieren de la utilización de medicamentos como programas o intervenciones sanitarias orientadas al tratamiento de enfermedades prevalentes en el país, y la institución encargada de la asistencia nacional en caso de emergencias y desastres.

La comisión podrá efectuar consultas a algunos expertos cuidadosamente seleccionados en base a su prestigio y experiencia en la especialidad, su nivel académico y científico, su comprensión de los principios de la salud pública y su imparcialidad (frente a intereses de la industria farmacéutica). La opinión de estos expertos si bien podría contribuir a una mejor comprensión de aspectos críticos de un fármaco, no debe de modo alguno, resultar vinculante. Por otro lado, resulta generalmente beneficioso propiciar reuniones con funcionarios o especialistas de las áreas de suministro de medicamentos, de epidemiología y de finanzas institucionales. En ciertos casos, podría ser también útil escuchar la opinión de las asociaciones de pacientes⁸¹. El Grá-

⁸⁰ Decreto Supremo N° 023-2005-SA. Aprueban Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.

⁸¹ Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, junio 2002.

figo 3.1 representa un esquema simplificado de las fases que comprende el proceso de elaboración o de actualización de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales.

La evaluación técnica de cada medicamento deberá efectuarse con una perspectiva de grupo terapéutico. Además, la Comisión deberá efectuar, periódicamente, revisiones integrales de estos grupos, privilegiando a aquéllos de carácter crítico (ej. antimicrobianos, antiinflamatorios, antineoplásicos, entre otros). Una de las ventajas de esta tarea es la de detectar casos de duplicidad de fármacos o presencia de algunas formas farmacéuticas y/o concentraciones prescindibles. Cuando se omiten estas evaluaciones, los grupos farmacoterapéuticos podrían llegar a hipertrofiarse sin justificación técnica alguna.

Se recomienda que el proceso sea objetivo, transparente y basado en la evidencia. De otro modo, se correría el riesgo de que las decisiones se adopten de acuerdo a los profesionales que opinen de modo más enérgico y con el tono más alto de voz⁸². A fin de propiciar la transparencia y el carácter participativo del proceso será necesario que la comisión, además de dar a conocer y aplicar el reglamento, adopte otras medidas como, por ejemplo, la elaboración de reportes sobre las razones técnicas (incluyendo las evidencias sobre eficacia y/o seguridad comparativa, análisis del costo de las diferentes alternativas farmacológicas, etc.) para la inclusión, sustitución o exclusión de cada medicamento evaluado. Estos reportes deberán ser accesibles a todos los profesionales de la salud interesados. Además, como se verá más adelante, es conveniente dar oportunidad, en forma programada, a que los representantes de los comités farmacoterapéuticos o de los servicios de salud, puedan presentar ante la Comisión Nacional, sus inquietudes o reclamos sobre algún resultado que les parezca discutible, los mismos que deberán ser debidamente sustentados en base a la evidencia; si bien este procedimiento podría implicar un riesgo de entorpecimiento del proceso, si se planifica y conduce adecuadamente, permite reforzar el carácter participativo y el principio de transparencia.

Para que la labor de la comisión se desarrolle en forma satisfactoria, será necesario un buen desempeño del equipo de profesionales de apoyo, que se encargará de la búsqueda y procesamiento de la información. Este equipo deberá producir "insumos" de alta calidad y confiabilidad para discernir si un determinado medicamento puede ser considerado como esencial o no.

El proceso de elaboración o de revisión de la Lista (Petitorio) concluye con la presentación de la propuesta, debidamente fundamentada a la Autoridad Nacional de Salud para su oficialización y posterior difusión y aplicación (ver Capítulo 11).

⁸² World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees, 2003.

Gráfico 3.1

Fases del proceso de selección de medicamentos esenciales



Control de influencias externas sobre el proceso

Es necesario que durante la selección de medicamentos esenciales se asuma una actitud cautelosa ante posibles intervenciones de personas o instituciones interesadas en los resultados del proceso. Algunas empresas farmacéuticas podrían ejercer presiones para favorecer la inclusión de sus productos, de modo directo (tratando de persuadir a miembros de la Comisión Nacional) o indirectamente (a través de los comités farmacoterapéuticos u otros mecanismos).

Si bien, en algunos casos, podría ser útil solicitar información técnica a los propios laboratorios farmacéuticos, por la experiencia acumulada a nivel internacional, se recomienda no incorporar a las empresas farmacéuticas en el proceso de selección. El Comité de Expertos sobre Selección y Uso de Medicamentos Esenciales de la OMS decidió, a partir de 2002, no permitir la presencia –en calidad de observadores– de representantes de los laboratorios farmacéuticos en sus sesiones técnicas para revisar la Lista Modelo⁸³.

⁸³ Laing R. et al: 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges, Lancet 2003; 361:1723-1729.

Participación de los comités farmacoterapéuticos en la actualización de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales

La Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales debe ser revisada de modo regular a fin de que se mantenga de acuerdo a las prioridades sanitarias del país y se evalúe posibles incorporaciones, retiros o sustituciones de fármacos aplicando siempre los criterios técnicos de selección de medicamentos esenciales que serán presentados en los dos siguientes capítulos.

Como ha sido ya mencionado, el proceso de actualización debe tener un carácter participativo y con el propósito de atender las solicitudes o propuestas –para inclusión o exclusión de fármacos– se debe preparar y difundir (utilizando los medios impresos o electrónicos) un formato de solicitud (ej. modelo del Ministerio de Salud del Perú, Anexo 1). En el formato se deberá precisar entre otros aspectos, si la propuesta de inclusión de un determinado medicamento implicará la sustitución o reemplazo de algún fármaco de la Lista (Petitorio) Nacional. Similar exigencia se aplicará al pedido de incorporación de una nueva forma farmacéutica o concentración de algún fármaco de la lista.

En la solicitud, además de los datos de identificación del Servicio, Departamento o comité farmacoterapéutico, se deberá incluir la(s) razón(es) técnica(s) de la propuesta presentada. Por ejemplo, se tiene que precisar si se cubre un vacío terapéutico, se logra una mayor eficacia y/o seguridad, menor costo o mejor relación costo-efectividad, entre otras razones. La solicitud deberá estar acompañada de los documentos técnicos que respaldan la propuesta, como reportes de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metanálisis, reportes de análisis costo-efectividad o de estudios observacionales, publicados en revistas científicas indexadas de prestigio internacional.

Es aconsejable implementar mecanismos para posibilitar a los solicitantes, un acceso fluido a la bibliografía farmacoterapéutica y para facilitarles una correcta interpretación de la información. Sería también de gran utilidad, llevar a cabo, en forma periódica, talleres de análisis crítico de la literatura sobre medicamentos y terapéutica para los miembros de comités farmacoterapéuticos.

Solicitud para la utilización de medicamentos no incluidos en la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales

La definición del término Medicamentos Esenciales lleva implícita la idea de que los servicios de salud podrán enfrentarse a situaciones de pacientes con problemas complejos o inusuales que no podrían resolverse con los medicamentos de la Lista (Petitorio). La necesidad de optar por un fármaco no considerado en la lista oficial puede también ser explicada por ciertos factores dependientes del mercado farmacéutico. Para estos casos se suele establecer un procedimiento especial para la utilización de productos no comprendidos en la relación oficial de medicamentos esenciales⁸⁴.

⁸⁴ Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, junio 2002.

Se podría citar como ejemplos:

- Falta de respuesta, debidamente documentada.
- Reacciones adversas graves que ocasione la interrupción del medicamento.
- Contraindicación al fármaco (ej. hipersensibilidad, gestación, lactancia materna, posibilidad de interacción medicamentosa grave).
- Necesidad de utilizar una vía de administración alterna (ej. intolerancia gástrica para un medicamento administrado por vía oral).
- Enfermedad no cubierta por los medicamentos de la lista (ej. entidades clínicas raras).

Adicionalmente, entre las causales dependientes del mercado, se puede citar a las siguientes:

- No comercialización –en forma temporal o definitiva– del medicamento.
- Disponibilidad (imprevista) de formas farmacéuticas o concentraciones diferentes a las contempladas para el medicamento de la lista (y aceptables desde el punto de vista terapéutico) que signifiquen un ahorro significativo en el costo del tratamiento.
- Situación de monopolio para un medicamento que afecte significativamente el costo del tratamiento.

Se debe tener en cuenta que en la estimación del costo de tratamiento no sólo se debe considerar el precio del fármaco sino también todos los costos asociados (ej. el de los dispositivos para administración de un fármaco inyectable, el tiempo del personal de enfermería, la necesidad de exámenes de laboratorio, entre otros) (Ver el Capítulo 4).

La aplicación del procedimiento para solicitar medicamentos no comprendidos en la Lista (Petitorio) debe darse a nivel de los comités farmacoterapéuticos, empleándose para ello, formularios de solicitud diseñados para dicho fin (ej. Formato del Ministerio de Salud del Perú, Anexo 2). Los reportes de las evaluaciones y decisiones de los comités farmacoterapéuticos deben ser fiscalizados regularmente en el nivel central. De no ser así, la validez y la utilidad de la lista podrían cuestionarse ya que los prescriptores tendrían un mecanismo formal para continuar utilizando productos innecesarios, no costo-efectivos o incluso, de inaceptable riesgo de toxicidad. Por otro lado, el hecho que un fármaco solicitado sea aprobado no implica, de modo alguno, que deba ser necesariamente incorporado a la Lista (Petitorio) de Medicamentos Esenciales.

En el procedimiento para el pedido y autorización de productos no incluidos en la Lista (Petitorio) se debe tener en cuenta dos situaciones diferentes. La primera es la

de pacientes con padecimientos de curso prolongado o crónico, en quienes la necesidad del medicamento (que ha sido aprobado por el comité farmacoterapéutico) no requiere una atención inmediata y es posible la espera que demanda el trámite de adquisición. En estos casos se deberá incluir en la solicitud el costo estimado por mes de tratamiento.

Otra situación es aquella que se da en pacientes para quienes la administración del medicamento tiene carácter urgente o en casos de enfermedad aguda grave. En estas circunstancias, se deberá aplicar un mecanismo expeditivo a fin de no poner en riesgo la salud (o la vida) del enfermo. Se ha sugerido, como una de las medidas que se podría considerar, la adquisición y la custodia en el Servicio de Farmacia de un stock limitado de algunos fármacos no incluidos en la lista pero que en base a la experiencia de la institución, podrían ser requeridos para uso inmediato. Queda sobreentendido que luego del uso de alguno de estos fármacos, el prescriptor (o el servicio clínico) responsable deberá efectuar la justificación del caso en el formulario correspondiente.

La Comisión Nacional de Selección de Medicamentos Esenciales

La Comisión Nacional de Selección de Medicamentos Esenciales (puede tener diferentes denominaciones) es designada por la Autoridad de Salud. Se recomienda considerar entre sus miembros a especialistas en Farmacología Clínica, Farmacia Clínica, Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Cirugía, Pediatría, además de otros profesionales según se estime necesario⁸⁵. Constituye una ventaja significativa si los miembros tienen experiencia en salud pública y/o en selección y uso racional de medicamentos. Los representantes de Programas de Prevención y Control de Enfermedades (Estrategias Sanitarias Nacionales) deben ser convocados a las sesiones en las que se evalúe los medicamentos que son considerados en sus guías clínicas o protocolos terapéuticos.

La permanencia en la Comisión –por un período de varios años– de algunos de sus miembros puede constituir una ventaja si el número de profesionales competentes y que cumplen con los requisitos técnicos, es escaso en el país. Los miembros deben, asimismo, ser reconocidos por su integridad, honestidad y dedicación⁸⁶. Si la Lista (Petitorio) será de aplicación en el ámbito del Sector Público de Salud, la Comisión deberá contar con los representantes de las instituciones del sector.

Es necesario que la comisión mantenga el respaldo de las Autoridades durante todo el proceso y cuente con las facilidades para su labor: apoyo administrativo, el acceso a las fuentes de información así como el soporte de un grupo técnico para la búsqueda y procesamiento de la información farmacoterapéutica. Una traba, que se

⁸⁵ Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed.en español,2002

⁸⁶ Ibid.

presenta reiteradamente durante los procesos de selección, es que algunos de los miembros de la comisión, que desempeñan labores asistenciales, tienen dificultades para obtener los permisos correspondientes de sus establecimientos de salud para asistir a las reuniones de trabajo.

La colaboración de expertos o instituciones de prestigio internacional en el ámbito de los medicamentos, como el Instituto Mario Negri (Italia), la Fundación Instituto Catalán de Farmacología (España) o el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) entre otros, constituye un valioso recurso que la Comisión puede utilizar, especialmente en la valoración de productos farmacéuticos que generan una fuerte polémica debido a su valor terapéutico no definido y alto costo pero que son muy utilizados por algunas especialidades médicas o promovidos intensamente por las empresas farmacéuticas⁸⁷.

Para contribuir a un desempeño ordenado y eficiente, la comisión debe elaborar y aplicar un reglamento interno. Muchas dificultades, malentendidos y pérdidas de tiempo, pueden ser evitados con este documento. Por ejemplo, lo ideal sería que la toma de las decisiones sobre la inclusión o no de un medicamento en la Lista (Petitorio), debiera efectuarse por consenso de los miembros de la comisión ya que se trata de un asunto eminentemente técnico y que tendría su base en las mejores evidencias disponibles. No obstante, en la práctica ello no es fácil de conseguir por lo que se tiene que acudir, frecuentemente, a una votación. Adicionalmente, como un complemento del reglamento, la comisión deberá preparar un cronograma de trabajo. Para ello debe tener en cuenta, en forma realista, la magnitud de la tarea a emprender y las facilidades existentes para desarrollar el proceso de selección.

Las cuestiones que debiera contener el reglamento interno son:

- a. La misión, las facultades, funciones y alcances del trabajo de la comisión;
- b. Los miembros que la componen (y la posibilidad de miembros alternos);
- c. Obligatoriedad de firmar una declaración de intereses;
- d. La firma de un compromiso de confidencialidad;
- e. Elección del presidente y el secretario de la comisión así como sus deberes y atribuciones;
- f. Aspectos relacionados con las reuniones (incluyendo la elaboración de la agenda y el quórum para las mismas);
- g. Modalidad de toma de decisiones (ej. mayoría simple o consenso);
- h. El registro de los acuerdos en actas;
- i. Estructura de la Lista (Petitorio) Nacional, incluyendo la clasificación de medicamentos;

⁸⁷ Anónimo: Gasto en medicamentos e innovación terapéutica, *Butlletí Groc*, 17:13, 2004.

- j. Los criterios técnicos de selección;
- k. La elaboración de los sustentos técnicos;
- l. Las reglas a aplicar en la interacción con los comités farmacoterapéuticos, especialistas invitados, entre otros participantes del proceso; y
- m. Otros asuntos.

Por último, en relación al literal "c", un requisito de gran relevancia para los miembros de la comisión, es que no deben tener vínculos estrechos con personas o instituciones que podrían poner en riesgo la objetividad e imparcialidad del trabajo de la comisión. Mucho se ha tratado y publicado sobre los conflictos de intereses de profesionales de la salud, en relación a su participación en la publicación de artículos científicos, charlas educativas, elaboración de guías clínicas y formularios de medicamentos, entre otras actividades⁸⁸⁻⁸⁹ lo que ha motivado que organizaciones de prestigio como el Instituto de Medicina de los EEUU de Norte América, hayan propuesto medidas concretas para controlar este serio problema⁹⁰.

Según la OMS existe un conflicto de intereses si la persona (experto) o su pareja (o familiar muy cercano) o la dependencia administrativa para la cual trabaja, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar, indebidamente, a la posición del experto en lo concerniente al asunto que se está considerando. Existe un conflicto de intereses aparente cuando un interés que no necesariamente influiría en el experto podría dar lugar a que otros cuestionasen su objetividad. Existe un conflicto de intereses potencial toda vez que una persona razonable se pregunte si debe o no informar acerca de un interés⁹¹.

Actualmente la mayoría de comisiones de selección de medicamentos esenciales han establecido como condición previa, que los miembros firmen una declaración de intereses en un formulario elaborado para este fin, como por ejemplo, el de la OMS (que es aplicado a sus expertos)⁹². El simple hecho que un miembro de la comisión revele algún tipo de conflicto de intereses no implica, necesariamente, que esté descalificado para asumir sus funciones, pues dependerá del grado del vínculo declarado.

Clasificación de medicamentos para la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales

Existen en la actualidad, diferentes formas para clasificar los medicamentos. Una clasificación bastante conocida a nivel internacional es la ATC (Anatómica-Terapéutica-

⁸⁸ Campbell EG: Doctors and Drug Companies – Scrutinizing influential relationships, *N.Engl.J.Med.*357:1796, 2007.

⁸⁹ DeAngelis, CD: The influence of money on Medical Science, Editorial, *JAMA* 296:E1, Aug.7,2006.

⁹⁰ Steinbrook R: Controlling Conflict of Interest – Proposals from the Institute of Medicine, *N.Engl.J.Med.* Apr.29,2009 (edición electrónica: www.nejm.org).

⁹¹ WHO: Annex A: Declaration of interests for WHO Experts.

⁹² *Ibid.*

Química) que considera cinco niveles y que en el primer nivel incluye 14 categorías principales (ver Cuadro 6 en el Capítulo 1). El quinto y último nivel corresponde a las sustancias químicas individuales que son identificadas con un código. Esta clasificación es recomendada por la OMS para los estudios de utilización de medicamentos; el Nordic Council on Medicines y el Centro Colaborador de la OMS para Metodología en Estadísticas sobre Medicamentos han publicado orientaciones detalladas para la clasificación ATC de los medicamentos y mantienen su actualización^{93,94}.

Se considera, sin embargo, que una de las clasificaciones más adecuadas para las Listas Nacionales de Medicamentos Esenciales es la que se basa en categorías terapéuticas. Esta clasificación sería la más ventajosa para fines de evaluar las necesidades de medicamentos así como los consumos y los precios de estos insumos sanitarios⁹⁵. Muchos países, entre ellos el Perú, han adaptado la clasificación empleada por la OMS en su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales que en su 15ª Edición del año 2007 comprendía 27 grupos con sus correspondientes subgrupos⁹⁶. Cabe anotar que ciertos subgrupos de la Lista Modelo, como por ejemplo, el 6.5.5.1 (medicinas para la tripanosomiasis africana) no se aplican para la Lista (Petitorio) Nacional del Perú. Asimismo, debe tenerse en cuenta que la Lista Modelo también incluye algunos dispositivos médicos (ej. condones, diafragmas y dispositivos intrauterinos).

⁹³ Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona, 1993.

⁹⁴ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology en www.whocc.no/atcddd

⁹⁵ Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed.en español,2002.

⁹⁶ World Health Organization: WHO Model List, 15th Ed., March 2007.

Criterios de selección de medicamentos esenciales: necesidad, eficacia, seguridad y costo **4**

Los criterios de selección de medicamentos esenciales tienen por finalidad el asegurar que el proceso de selección será objetivo e imparcial y estará basado en la mejor información científica disponible (Comité de Expertos de la OMS para la Selección de Medicamentos Esenciales, 1977).

Los criterios de selección de medicamentos esenciales tienen por finalidad el asegurar que el proceso de selección será objetivo e imparcial y estará basado en la mejor información científica disponible (Comité de Expertos de la OMS para la Selección de Medicamentos Esenciales, 1977).

Desde que comenzó a aplicarse el concepto de medicamentos esenciales en países pioneros como Mozambique, Perú y Sri Lanka⁹⁷, las listas nacionales fueron elaboradas en base a ciertos criterios básicos como el de eficacia, necesidad y disponibilidad en el mercado nacional. El Comité de Expertos de la OMS para la 1ra. lista modelo, recomendaba tomar en cuenta para la selección: evaluaciones del beneficio y riesgo (obtenidas por ensayos clínicos y/o estudios epidemiológicos), los estándares de calidad, el costo comparativo de los tratamientos, el nivel de competencia de los recursos humanos y, en caso de existir dos o más fármacos terapéuticamente equivalentes se recomendaba aquélla que hubiese sido más investigada, con el perfil farmacocinético más favorable y con formas de dosificación más estables. Asimismo, se debiera preferir el producto que contase con mayores facilidades para una producción nacional y un adecuado almacenamiento y se restringiesen las combinaciones a dosis fija⁹⁸.

No obstante, estos principios o requisitos para la selección de los medicamentos esenciales no resultaban claros y precisos en el momento de aplicarlos. Las decisiones se basaban, generalmente, en la experiencia y la opinión de expertos y no se realizaban búsquedas sistemáticas de la evidencia. Por estas y otras razones, el Comité de Expertos para la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales ha introducido, a partir de 2002, varios cambios en el proceso de revisión de la lista debiéndose resaltar,

⁹⁷ World Health Organization: The WHO Essential Medicines List: 30th Anniversary en: www.who.int/medicines/events/fs/en/index, consultado el 15 Set.2009

⁹⁸ World Health Organization: The Selection of Essential Drugs, Technical Report Series 615, 1977

entre las más importantes: las decisiones deberán basarse en la evidencia, el costo no deberá ser un impedimento para incluir un fármaco en la lista y la incorporación del concepto modificado de Medicamentos Esenciales "...satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población..."⁹⁹ (dando como resultado la incorporación de 12 antirretrovirales de alto costo¹⁰⁰).

En el país se toma en cuenta los criterios técnicos de la OMS para la elaboración, revisión o actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, a los que se ha añadido otros de carácter complementario, resultado de la experiencia nacional en procesos de selección. Los criterios técnicos de selección son mostrados en el Cuadro 4.1.

Cuadro 4.1

Criterios técnicos para la selección de los medicamentos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales¹⁰¹

- **Necesidad** (prioridades de salud pública)
- **Eficacia y seguridad** *
- **Costo** (incluyendo costo-efectividad)*
- Empleo de la denominación común internacional (DCI)
- Preferencia por los monofármacos
- Propiedades farmacocinéticas favorables y conveniencia
- Evitar la multiplicidad innecesaria de medicamentos y formas de dosificación
- Garantía de una buena calidad y estabilidad
- Facilidades para la fabricación (o importación) y el almacenamiento
- Disponibilidad de recursos humanos y facilidades de servicios especializados
- Otras consideraciones:
 - Especificaciones técnicas adicionales
 - Tiempo de permanencia del fármaco en el mercado
 - Capacidad de financiamiento institucional
 - Guías Clínicas Nacionales vigentes

* evaluaciones comparativas

⁹⁹ Wannmacher L ; Buschiazzi P: "El Proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: Logros, dificultades y desafíos"en: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Memoria de la Reunión Internacional "Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública", Lima, Perú, Nov.2007 (consultado por vía electrónica el 15 Set.2009)

¹⁰⁰ Hasta ese entonces sólo se consideraba a la zidovudina para reducir el riesgo de transmisión materno-fetal del VIH

¹⁰¹ Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, pág.3, junio 2002 (con añadidos).

Criterio de necesidad

Según la definición de la OMS, los medicamentos esenciales son los que satisfacen *las necesidades prioritarias de salud* de la población¹⁰². Las condiciones prioritarias deben ser seleccionadas en base a la relevancia, actual o futura, para la salud pública y el potencial de tratamientos seguros y costo-efectivos¹⁰³. La definición de las prioridades sanitarias implica un proceso complejo en el cual se utilizan diferentes métodos que combinan una evaluación de la necesidad, una estimación de la probabilidad de éxito de las intervenciones, los recursos necesarios y los valores de quienes toman las decisiones¹⁰⁴.

En el país, el empleo de las medidas convencionales de mortalidad y morbilidad para el establecimiento de las prioridades nacionales de salud, ha sido objeto de cuestionamiento ya que no se considera a una de las principales consecuencias de los procesos crónicos de enfermedad como es la discapacidad. Es por ello que, siguiendo una iniciativa de la OMS, el Ministerio de Salud, en el año 2004, ha utilizado un nuevo indicador que es la *Carga de Enfermedad* (que evalúa los Años de Vida Sanos perdidos: AVISA y sus dos componentes: los años de vida perdidos por muerte prematura: AVP y los años vividos con discapacidad: AVD)¹⁰⁵. Algunas de las principales conclusiones del estudio del Ministerio de Salud son mostradas en el Cuadro 4.2.

La elevada carga de enfermedad que representan las enfermedades no transmisibles está en relación con una de las características demográficas más importantes de las últimas décadas y que tiene grandes implicancias epidemiológicas: el crecimiento de la población de adultos mayores, la que en el año 2005 correspondía a un 7.68% de la población total y para el 2025 representará un 13.27%¹⁰⁶.

Por otro lado, las Estrategias Sanitarias Nacionales (ESN) establecidas en julio del 2004¹⁰⁷ identifican áreas de acción preferentes del Ministerio de Salud, desde un punto de vista de prevención y recuperación de riesgos y daños así como de promoción de la salud de la población. Entre las diez ESN iniciales se puede mencionar a las de Inmunizaciones, de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y otras transmitidas por Vectores, de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH-SIDA, de Prevención y Control de la Tuberculosis, de Salud Sexual y Reproductiva. Para todas ellas se ha previsto, como uno de los insumos básicos

¹⁰² Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, pág.3, junio 2002.

¹⁰³ World Health Organization: The Selection and Use of Essential Medicines, 2007.

¹⁰⁴ Kaplan W & Laing R: Priority Medicines for Europe and the World, World Health Organization-Department of Essential Drugs and Medicines Policy, Nov.2004.

¹⁰⁵ Ministerio de Salud, Dirección General de Epidemiología: Estudio de Carga de Enfermedad en el Perú-2004, julio 2006.

¹⁰⁶ Ministerio de Salud: Documento Técnico (DGSP): Lineamientos para la Atención Integral de Salud de las Personas Adultas Mayores, 2005.

¹⁰⁷ Ministerio de Salud: RM N°771-2004/MINSA, 27 Jul.2004.

necesarios, un conjunto de medicamentos denominados “estratégicos”, los mismos que deben cumplir con los criterios técnicos de selección para su inclusión en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales¹⁰⁸.

Cuadro 4.2

Datos seleccionados del estudio de carga de enfermedad en el Perú

Ministerio de Salud, 2004

- La carga de enfermedad se concentra en las edades extremas de la vida y, en todas las edades, los hombres pierden más AVD*
- Las principales causas de pérdida de AVISA** en el país son las enfermedades no transmisibles (incluyen las neoplasias malignas, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los procesos neuropsiquiátricos como por ejemplo la depresión unipolar, enfermedades gastrointestinales crónicas, procesos osteomioarticulares, entre otras). Este amplio conjunto de enfermedades representa el 60.1% del total de la carga
- Le siguen (con un 27.6%) el grupo compuesto por las enfermedades transmisibles (infecciosas y parasitarias: tuberculosis, malaria y otras metaxénicas, enfermedades de transmisión sexual y el VIH-SIDA, diarreas infecciosas, enfermedades inmunoprevenibles, infecciones respiratorias, hepatitis, etc) y las enfermedades maternas, perinatales y nutricionales (hemorragia y sepsis materna, hipertensión en la gestante, aborto, bajo peso/prematuridad, anoxia, asfixia y trauma al nacer, malnutrición proteino-calórica, déficit de vitamina A, yodo, hierro y otras condiciones)
- En tercer lugar están los accidentes y lesiones (12.2%): accidentes vehiculares, envenenamientos, traumatismos y otras formas de violencia

*AVD: Años Vividos con Discapacidad **AVISA: Años de Vida Sanos perdidos (mide la Carga de Enfermedad)

Hay que tener presente que para algunos daños considerados como prioritarios, el uso de medicamentos no constituye un componente fundamental de la prevención y/o terapia (ej. accidentes de tránsito, malformaciones congénitas) y para otros no se dispone, en la actualidad, de fármacos eficaces (ej. enfermedad de Alzheimer, algunas neoplasias malignas).

En la selección de medicamentos esenciales se debe abordar también algunos temas controversiales como el de la inclusión o no de fármacos para algunas enfermedades consideradas como raras^{109,110}. El 14° Comité de Expertos de la OMS en su

¹⁰⁸ Ministerio de Salud-Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas- DAUM: Estudio de disponibilidad y precios de los medicamentos estratégicos en el mercado privado local, 2004.

¹⁰⁹ En Europa se la ha definido como aquellas en que el número de afectados es menor a 1 entre 2000. personas (EC Regulation on Orphan Medicinal Products citado por European Organisation for Rare Diseases en: www.eurordis.org/IMG/pdf/Princeps_document-SN).

¹¹⁰ Stolk P et al: “Rare essentials”: drugs for rare diseases as essential medicines, Bull.World Health Organ. 84:745,2006.

reunión de 2005 debatió, por ejemplo, una propuesta para excluir de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales dos productos para el tratamiento de la hemofilia (considerada como enfermedad rara): factor VIII complejo y el concentrado del factor IX complejo¹¹¹.

En ocasiones, durante el proceso de selección de medicamentos esenciales, se tiene que enfrentar la demanda de ciertos medicamentos que están relacionados con estilos de vida (*"lifestyle drugs"*). Entre las características que tienen estos fármacos se podría citar: que no son estrictamente necesarios (desde el punto de vista médico) y que si bien podrían brindar satisfacción al paciente, se podría prescindir de ellos sin graves consecuencias para la salud. Estos productos, no cumplen con los criterios técnicos de medicamentos esenciales, ni podrían ser reconocidos –para fines de reembolso– por los seguros de salud. Como ejemplos de este tipo de medicamentos se podría mencionar a la hormona de crecimiento, los esteroides anabólicos (para el incremento de la masa muscular) o los fármacos para reducir el peso corporal (anorexígenos)¹¹².

Por otro lado, se debe tener presente una práctica generalizada y que atenta seriamente contra la salud pública, la del "tráfico o invención de enfermedades" (en inglés *"disease mongering"*). Esta modalidad de promoción de productos farmacéuticos se basa en la creación de falsas necesidades o expectativas en la población y en los profesionales de la salud. Constituye una forma preocupante de medicalización: *"grandes cantidades de dinero pueden ser obtenidas de gente sana a la que se hace creer que está enferma. Algunas compañías farmacéuticas patrocinan enfermedades y las promueven en prescriptores y consumidores"*¹¹³. Una de las estrategias empleadas es la de divulgar, en los medios de comunicación, reportes e historias para generar temor acerca de la condición o enfermedad para la cual se desea promocionar el fármaco de interés de la empresa. Tres investigadores australianos (entre ellos, el profesor David Henry) han identificado al menos cinco tipos de enfermedades inventadas o exageradas (Cuadro 4.3).

¹¹¹ WHO Technical Report Series 933: The Selection and Use of Essential Medicines, 2006.

¹¹² Yeznach J: Enhancing life or eradicating ugliness: lifestyle drugs, J. Managed Care Pharm 8:15, 2002 (disponible a través de Medscape).

¹¹³ Moynihan R., Heath I, Henry D: Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering, B.Med.J. 2002; 324:886.

Cuadro 4.3

Ejemplos de enfermedades inventadas o exageradas

(Dres. R.Moynihan, I.Heath y D.Henry, 2002)

- Transformación de procesos o molestias ordinarias en problemas médicos. Ej. calvicie (fármaco promocionado: finasterida).
- Síntomas leves como augurio de enfermedad seria. Ej. síndrome de colon irritable (fármaco recomendado: clorhidrato de alosetron).
- Transformación de problemas personales o sociales en padecimientos médicos. Ej. fobia social (fármaco aconsejado: antidepressivo moclobemida).
- Riesgos considerados como enfermedades. Ej. osteoporosis (fármacos recomendados: alendronato y otros bifosfonatos).
- Estimados de prevalencia sesgados para maximizar la magnitud de un problema médico. Ej. disfunción eréctil (fármaco promocionado: sildenafilo).

Comentarios adicionales:

- Se debe resaltar que el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales se ha ido adecuando, cada vez más, a las reales necesidades sanitarias del país, dejando de lado a través del tiempo, diversos medicamentos cuestionados, como por ejemplo, los multivitamínicos, el complejo B, los denominados agentes nootrópicos, entre otros.
- Hay algunos medicamentos o grupos farmacoterapéuticos sobre cuya prioridad sanitaria se podría dudar, en razón de que las enfermedades en las que se emplean son consideradas infrecuentes, como es el caso de algunos antidotos específicos pero cuya inclusión en la lista está justificada por el elevado impacto que tienen en el manejo de los problemas sanitarios en los que están indicados.
- La tendencia al incremento de medicamentos en ciertos grupos, como los fármacos para la tuberculosis, el VIH-SIDA y la malaria, se debe al carácter prioritario de estas enfermedades y a la complejidad de su manejo (ej. el problema de resistencia creciente de los microorganismos a la farmacoterapia).
- El elevado número de fármacos oncológicos se justifica, en gran medida, por la magnitud del problema del cáncer, una de las enfermedades no transmisibles de mayor relevancia para la salud pública. En el país ocupa el 2do.lugar en las estadísticas de mortalidad y sólo en el 2004 se perdieron 377,850 AVISA por este grupo de enfermedades¹¹⁴.

¹¹⁴ Acción Internacional para la Salud: Cáncer: costos de tratamiento en Perú, 2009 (disponible por vía electrónica).

- El fortalecimiento de la medición de la carga nacional de enfermedad y de las técnicas para definir las prioridades sanitarias junto con una mayor disponibilidad de estudios rigurosos sobre el beneficio-riesgo y el costo-efectividad de los medicamentos disponibles en el mercado farmacéutico, contribuirá a que el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales sea más racional, eficiente y de mayor valor sanitario.

Eficacia y seguridad

En el capítulo anterior se explicó que en el primer nivel de selección, todos los medicamentos son evaluados técnicamente antes de ser autorizados –a través del registro sanitario– para su comercialización. Dos de los requisitos técnicos fundamentales que se exigen –eficacia y seguridad– son verificados a través de los reportes de los ensayos clínicos pertinentes. No obstante, estos estudios, por las limitaciones de su diseño, no permiten anticipar el desempeño real de los nuevos fármacos en la población general¹¹⁵. En ocasiones, algunos profesionales utilizan de modo incorrecto los conceptos de la Medicina Basada en Evidencias, al pretender aplicar de modo simplista, la evidencia de eficacia de un fármaco en poblaciones diferentes a la del ensayo clínico (ej. usar un medicamento estudiado en una población seleccionada de adultos jóvenes, en pacientes ancianos con complicaciones). Asimismo, no es posible, a través de los estudios clínicos, tener un conocimiento adecuado de su perfil de seguridad¹¹⁶ lo que determina la necesidad de la farmacovigilancia (o vigilancia de los efectos adversos durante la comercialización)¹¹⁷ que puede incluir, entre sus diferentes métodos, a los estudios observacionales y los metanálisis de estudios clínicos¹¹⁸.

Es fundamental tener siempre en cuenta que en la evaluación de todo fármaco, la eficacia del mismo no debe ser evaluada sin considerar el riesgo. Asimismo, los riesgos del uso de un medicamento no pueden ser valorados sin tomar en cuenta los beneficios. En el Cuadro 4.4 se presenta la terminología más usada en la evaluación de la eficacia y seguridad así como de otros términos relacionados.

¹¹⁵ Anónimo: Evaluación de la eficacia de los tratamientos, *Butletí Groc*, 21:9, 2008.

¹¹⁶ Lasser KE et al: Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications, *JAMA* 287:2215, 2002.

¹¹⁷ World Health Organization: The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. The Uppsala Monitoring Centre, 2002.

¹¹⁸ Anónimo: 20 años de *Butletí Groc*: Nuevos Retos en Farmacovigilancia, 21 (2): 5, 2008.

Cuadro 4.4

Definición de eficacia, seguridad y términos relacionados

(Modificado de WHO: *The safety of medicines in public health programmes*, 2002)

- **Beneficio:** usado comúnmente para expresar la bondad terapéutica de un fármaco y debe incluir también la percepción subjetiva de los efectos por el paciente.
- **Eficacia:** expresa la capacidad de un fármaco de actuar favorablemente de acuerdo a las circunstancias experimentales ideales.
- **Efectividad:** expresa la probabilidad de que el fármaco actúe favorablemente en el contexto clínico (en oposición al riesgo).
- **Riesgo:** es la probabilidad de un fármaco de ocasionar daño (expresado usualmente como porcentaje o un cociente).
- **Seguridad:** término aplicado en situaciones en que los beneficios superan a los riesgos.

La evaluación del criterio de eficacia por los organismos reguladores (como la Food and Drug Administration-FDA de los Estados Unidos de Norteamérica), es objeto de constantes críticas debido a que sólo se requiere que los nuevos fármacos demuestren, a través de los estudios clínicos, que son mejores que el placebo siendo deseable, desde el punto de vista sanitario, las evaluaciones comparativas con otros fármacos (de la misma clase terapéutica) a fin de determinar su real valor o aporte sanitario¹¹⁹.

Ahora bien, como se verá con mayores detalles, más adelante (Capítulo 6), los reportes de los ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad deben ser analizados con una actitud crítica pues algunas empresas farmacéuticas suelen emplear algunos métodos para influenciar, a su favor, sobre los resultados de los estudios (Cuadro 4.5).

¹¹⁹ Stafford R et al: New, but not improved? Incorporating comparative-effectiveness information into FDA labeling, *N.Engl.J.Med.*,361:1230, 2009.

Cuadro 4.5
Ejemplos de métodos utilizados por las compañías farmacéuticas
para conseguir los resultados deseados en los estudios clínicos
(R.Smith, 2005)¹²⁰

- Conducir un estudio del medicamento contrastándolo con otro que se sabe es inferior.
- Comparar el medicamento con el de la competencia pero usando una dosis mucho menor de éste.
- Conducir un estudio del medicamento comparándolo con el de la competencia pero usando una dosis mucho mayor (a fin de que el medicamento de la compañía aparezca menos tóxico).
- Usar muestras pequeñas para demostrar que el medicamento en estudio es equivalente o “no inferior” al medicamento de control.
- Emplear múltiples variables en el estudio y seleccionar para la publicación sólo aquellas que son favorables para el medicamento de la compañía.
- Efectuar estudios multicéntricos y seleccionar, para publicación, los resultados de los centros que son favorables al medicamento.
- Llevar a cabo análisis de subgrupos y seleccionar para publicación sólo aquellos en los que se obtenga resultados favorables.
- Presentar los resultados que son más impresionantes, como por ejemplo, la reducción del riesgo relativo en vez del riesgo absoluto.

Se debe, además, prestar atención a las variables utilizadas en los ensayos clínicos (*variable principal* y *variables secundarias*; *variables duras* y *variables blandas*). Es común el empleo de *variables subrogadas* (que son más fáciles de medir) para definir los resultados clínicos esperados, como por ejemplo: los valores de la hemoglobina glicosilada (en vez de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus); las cifras de presión arterial (en lugar de la morbilidad cardiovascular en hipertensos); los niveles del colesterol en sangre (en vez de la incidencia de infarto de miocardio en pacientes con riesgo elevado); la densidad mineral ósea (en lugar de la tasa de fractura ósea en mujeres postmenopáusicas)¹²¹. El uso de este tipo de variables en los estudios clínicos, ha sido cuestionado ya que no servirían para determinar la real utilidad del fármaco evaluado¹²². En ocasiones se ha constatado efectos paradójicos relacionados con las variables subrogadas, como por ejemplo: la *doxazosina* aunque reduce la presión arterial y mejora algunos otros factores de riesgo, incrementa el

¹²⁰ Smith R: Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, PLoS Med 2(5):e138, 2005.

¹²¹ Anónimo: Evaluación de la eficacia de los tratamientos, Butletí Groc, 21 (3):9, 2008.

¹²² Avorn J: FDA Standards-Good enough for government work?, N.Engl.J.Med. 353:969, 2005.

riesgo de insuficiencia cardíaca; la *rosiglitazona* si bien reduce la hemoglobina glicosilada se asocia a un aumento de la mortalidad cardiovascular¹²³.

Entre otros aspectos a considerar respecto a la evaluación de la eficacia de los medicamentos se tiene el hecho de que la eficacia no es lo mismo que la efectividad. Un fármaco es efectivo si actúa en la vida real (es decir, en circunstancias no ideales) del mismo modo que en los estudios clínicos. Cuando el medicamento es usado en la práctica clínica usual, la dosificación puede diferir a la utilizada en el estudio así como los grupos de personas pueden no corresponder –en cuanto a características etarias (grupos minoritarios y los ancianos suelen ser excluidos), de género, de enfermedades y uso de otros fármacos, entre otras– a la población seleccionada del estudio^{124,125}. Se ha considerado que el empleo de un nuevo fármaco en la población general, es realmente un experimento cuyos resultados no siempre resultan previsibles.

El concepto de eficacia es, además, relativo. Un fármaco es eficaz si en el ensayo clínico se muestra más favorable que la intervención de control (que puede ser un placebo). Muchos medicamentos no son eficaces ni en la mitad de pacientes tratados. Así, por ejemplo, algunos fármacos son sólo eficaces en un 20% de pacientes en comparación a un 5 o 10% con el uso de placebo¹²⁶.

Las revisiones sistemáticas son de utilidad para definir mejor el perfil de eficacia y seguridad de los fármacos aunque presentan algunas limitaciones que son debidas, en parte, a las deficiencias de los estudios clínicos^{127,128}. El Comité de Expertos de la OMS sobre Selección y Uso de Medicamentos Esenciales ha procedido, en los últimos años, a retirar de la Lista Modelo a un buen número de fármacos que habían estado siendo usados por largos períodos de tiempo a pesar de no contar con evidencias sólidas para respaldar su eficacia (Cuadro 4.6). Se debe puntualizar que en el caso de la reserpina, este antihipertensivo había sido cuestionado inicialmente por su asociación a depresión severa aunque posteriormente se comprobó que este efecto adverso dependía de la dosis usada (demasiado alta). Incorporada por un tiempo en la Lista Modelo tuvo que ser retirada en la revisión del 2003 debido a que, a diferencia de otros antihipertensivos, la reserpina no contaba con estudios de largo plazo sobre daño en órganos blanco y la mortalidad en la población tratada con este fármaco¹²⁹. En el caso del ácido nalidíxico el incremento de la resistencia, de las bacterias inicialmente sensibles a esta quinolona, motivó su exclusión de la lista. Y,

¹²³ Anónimo: Evaluación de la eficacia de los tratamientos, *Butletí Groc*, 21 (3):9, 2008.

¹²⁴ Marley J.: (Editorial) Efficacy, effectiveness, efficiency, *Australian Prescriber* 23(6):114, 2000.

¹²⁵ WHO Policy Perspectives on Medicines: Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines, Oct.2004.

¹²⁶ Anónimo, Op. cit.

¹²⁷ Cuervo LG, Clarke M (Editorial): Balancing benefits and harms in health care, *BMJ*, 327:65, 2003.

¹²⁸ Vandenbroucke JP (Editorial): Benefits and harms of drug treatments, *BMJ*, 329:2, 2004.

¹²⁹ Wannmacher L; Buschiazzi P: "El Proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: Logros, dificultades y desafíos". OPS/OMS. Lima, Perú, Nov.2007

aunque el salbutamol fue retirado como agente tocolítico, permanece aún en la lista como fármaco broncodilatador.

Cuadro 4.6

Medicamentos retirados recientemente de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (OMS) por eficacia no demostrada (Ejemplos)*

Fármaco	Indicación / Proceso clínico	Año del retiro
Reserpina	Hipertensión arterial	2003
Ácido cromoglicóico	Profilaxis de episodios de asma bronquial	2005
Preparados antihemorroidales	Tratamiento de hemorroides	2005
Ácido nalidíxico	Infección del tracto urinario	2005
Salbutamol (como tocolítico)	Labor de parto prematuro	2005
Prometazina (como antiemético)	Nauseas y vómitos post-operatorios	2009

* WHO Technical Report Series 920, *The Selection and Use of Essential Medicines*, 2003; WHO Technical Report Series 933, *The Selection and Use of Essential Medicines*, 2006; WHO Technical Report Series (undated 18 May 2009) 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines.

Una de las tareas más arduas que se debe asumir en la selección de medicamentos esenciales es la de determinar si un medicamento de una clase farmacoterapéutica (medicamentos que poseen una estructura y mecanismo de acción similares) es realmente más eficaz, seguro o costo-efectivo. Frecuentemente se acepta que los componentes de una misma clase tienen iguales efectos terapéuticos ("efectos de clase") a menos que exista evidencias sólidas en contra. Para definir esta situación lo ideal sería contar con grandes ensayos clínicos randomizados para evaluar la equivalencia o la superioridad de un fármaco en relación al resto del grupo¹³⁰. No obstante, esto no siempre es posible porque se requerirían muestras muy grandes de pacientes y períodos de estudio prolongados, por lo que una alternativa utilizada es la de recurrir a las revisiones sistemáticas y metanálisis.

En cuanto a la expresión del riesgo asociado a un medicamento hay que diferenciar el riesgo absoluto (indica el número de casos afectados y el número total de personas en la población relevante); riesgo relativo (comparación del riesgo en la población expuesta con la población no expuesta) y riesgo atribuible (la diferencia entre el riesgo de la población expuesta y la población no expuesta). Además, en cuanto a la frecuencia de los eventos adversos se suele emplear los términos de común o

¹³⁰ McAlister FA et al: Users' Guides to the Medical Literature, XIX. Applying clinical trials results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect, JAMA 282:1371, 1999.

frecuente (ocurrencia entre 1% y 10%), infrecuente o poco común (ocurrencia del evento entre 0.1% y 1%) y raro (frecuencia de 0.01% a 0.1%)¹³¹.

En el Cuadro 4.7 se presenta algunos de los fármacos que, en revisiones recientes del Comité de Expertos de la OMS sobre Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, fueron excluidos de la Lista Modelo luego de que las evaluaciones efectuadas sobre la relación del beneficio sobre el riesgo, resultaron desfavorables (los riesgos de efectos adversos superaban los beneficios). Cabe resaltar que la mayor parte de estos medicamentos habían sido utilizados como agentes terapéuticos de primera línea durante mucho tiempo (ej. Jarabe de ipecacuana, teofilina, gotas oculares de nitrato de plata, quinidina y procainamida, colchicina, atropina como antiespasmódico).

Cuadro 4.7

Medicamentos retirados recientemente de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (OMS) por su relación beneficio-riesgo desfavorable (Ejemplos)*

Fármaco	Indicación	Año del retiro
Ipecacuana	Intoxicación aguda (emético)	2003
Ciclofosfamida	Artritis reumatoide	2003
Hierro dextran	Anemia ferropénica (uso parenteral)	2003
Doxazosina (α bloqueador)	Hipertensión arterial	2003
Aminofilina y teofilina	Asma bronquial, EPOC	2005
Atropina	Dolor cólico gastrointestinal (antiespasmódico)**	2005
Colchicina	Gota	2005
Nitrato de plata (sol.ocular)	Conjuntivitis gonocócica neonatal (profilaxia)	2005
Quinidina y procainamida	Arritmias cardiacas	2009

* WHO Technical Report Series 920, *The Selection and Use of Essential Medicines, 2003*; WHO Technical Report Series 933, *The Selection and Use of Essential Medicines, 2006*; WHO Technical Report Series (unedited 18 May 2009) *17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines*.

**Toda la Sección de Antiespasmódicos fue eliminada de la lista.

Por último, cuando un medicamento de valor terapéutico cuenta con suficientes y favorables estudios comparativos sobre eficacia o efectividad y seguridad (constatado a través de evaluaciones rigurosas a cargo de expertos) es incorporado en la Lista Modelo (Cuadro 4.8). En algunos casos, se comprobó que el medicamento aprobado

¹³¹ World Health Organization: The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. The Uppsala Monitoring Centre, 2002.

era más seguro o mejor tolerado que otras alternativas farmacológicas (ej. fluoxetina clorhidrato, cafeína citrato). En contraste, otros fármacos fueron desestimados porque no contaban con suficientes evidencias que demostraran una supuesta mayor eficacia o seguridad frente a otras opciones terapéuticas (ej. pralidoxima, lamotrigina, sumatriptan, paroxetina).

Cuadro 4.8

Resultados de la evaluación comparativa de la seguridad y/o eficacia de medicamentos propuestos recientemente para inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Relación parcial)*

Fármaco	Indicación	Decisión del Comité de Expertos OMS	Año
Fluoxetina clorhidrato	Depresión (mejor tolerados que los tricíclicos)	Aprobado	2007
Cafeína citrato	Apnea de prematuros	Aprobado	2007
Anfotericina B liposomal o deoxicolato**	Micosis invasiva (adultos y niños)	Aprobado	2009
Pralidoxima	Envenenamiento agudo por organofosforados	Denegado	2009
Lamotrigina	Epilepsia parcial	Denegado	2009
Lorazepam (parenteral)***	Status epiléptico	Aprobado	2009
Rifabutina	Trat. de TB en pacientes con HIV que usan inhibidores de proteasa	Aprobado	2009
Sumatriptan	Migraña	Denegado	2009
Acido tranexámico	Antifibrinolítico ("hemostático")	Denegado	2009
Amiodarona	Antiarrítmico	Aprobado	2009
Omeprazol	Úlcera péptica (trat. infección por <i>Helicobacter pylori</i>). Otros procesos	Aprobado	2009
Paroxetina, sertralina	Depresión	Denegado****	2009

* WHO Technical Report Series 946, *The Selection and Use of Essential Medicines, 2007*; WHO Technical Report Series (unedited 18 May 2009) 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines.

** Sustituye a la anfotericina B simple.

*** Como ejemplo de grupo (y superior al diazepam).

**** Sólo se mantiene a la fluoxetina.

Evaluación del costo

Como ha sido ya precisado, el costo, por sí sólo, no debiera constituir un criterio decisivo para la incorporación de medicamentos a la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales¹³². La selección de medicamentos esenciales para combatir el VIH-SIDA, la tuberculosis y la malaria, ilustra muy bien este concepto. Así, en los países en desarrollo, las combinaciones de antimaláricos más nuevos pueden costar 30 a 200 veces más que la cloroquina, los medicamentos para tratar la tuberculosis multifármaco-resistente llegan a costar entre 20 a 30 veces más que el tratamiento DOTS básico y para los pacientes con VIH-SIDA que requieren fármacos de 2da línea (esquemas de rescate) el costo de la terapia resulta sumamente elevado¹³³.

Luego que un medicamento es considerado necesario para atender un problema prioritario de salud, el factor costo debe ser analizado conjuntamente con los criterios de eficacia, seguridad y, en algunos casos, conveniencia. De este modo sólo deberán ser seleccionados los fármacos costo-efectivos y con el mejor cociente beneficio-riesgo.

El criterio de costo debe ser aplicado no tanto a la unidad de dosificación del medicamento si no, principalmente, al esquema del tratamiento (ej. costo total, diario o mensual). Muchas veces un fármaco relativamente caro puede resultar más económico si logra los mismos resultados terapéuticos con un menor número de tomas o un período de tratamiento más corto, como por ejemplo, la amoxicilina siendo, por lo general, más cara que la ampicilina (cuando son administradas por vía oral), el tratamiento con la primera de ellas resulta siendo más económico debido a que se requiere un menor número de dosis¹³⁴.

Los procedimientos técnicos más usados para evaluar, comparativamente, el costo de los medicamentos son el análisis de minimización de costos y el estudio de costo-efectividad, métodos que serán desarrollados en detalle, más adelante, en el Capítulo 9.

En la evaluación de las alternativas medicamentosas se debe contemplar no sólo el costo del medicamento si no también otros costos asociados¹³⁵ como:

- Los materiales o equipos para su administración (como jeringas para formas inyectables, bombas de infusión o catéteres endovenosos). Así, el costo adi-

¹³² Wannmacher L; Buschiazzo P: "El Proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS: Logros, dificultades y desafíos" en: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Memoria de la Reunión Internacional "Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública", Lima, Perú, Nov.2007 (consultado por vía electrónica el 15 Set.2009).

¹³³ Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, pág.3, junio 2002.

¹³⁴ Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed. 2002.

¹³⁵ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees- A practical guide, 2003.

cional de un fármaco inyectable por vía endovenosa será diferente dependiendo si la administración se efectúa "en bolo" o mediante una bomba de infusión.

- Las facilidades para su almacenamiento y distribución (como refrigeradoras, cadenas de frío, etc). Por ejemplo, la formulación termoestable del lopinavir+ritonavir (incorporada recientemente en la Lista Modelo de la OMS¹³⁶) a pesar de su mayor costo, tiene la ventaja de no requerir refrigeración.
- La necesidad de monitoreo con pruebas de laboratorio. Por ejemplo, entre los antipsicóticos atípicos, la clozapina (fármaco con algunas ventajas en el grupo), requiere de controles hematológicos periódicos por el riesgo de depresión medular (agranulocitosis).
- Se deberá también considerar, en algunos casos, el costo del personal de salud involucrado en la preparación y/o administración del medicamento (enfermeras, farmacéuticos). Hay costos que frecuentemente son omitidos durante la evaluación del fármaco, como por ejemplo, el costo que representa el evitar una hospitalización del paciente o el que demanda tratar las fallas terapéuticas y las reacciones adversas medicamentosas, entre otros.

En un ejemplo hipotético y empleando el análisis de minimización de costos, para comparar tres analgésicos narcóticos (diamorfina, petidina y pentazocina), se encontró que incluyendo en el cálculo, el número de dosis por día, las vías de administración, el costo del personal de enfermería y los dispositivos médicos necesarios (jeringas y agujas), la petidina resultaba la alternativa más económica¹³⁷.

Otras consideraciones, ampliamente conocidas, que constituyen elementos importantes en la evaluación del costo de medicamentos, son:

- El costo de un medicamento varía de acuerdo al número de proveedores (nivel de competencia). Así, las versiones genéricas constituyen una importante alternativa para la reducción de precios (ej. los antirretrovirales genéricos pre-calificados por la OMS¹³⁸).
- El precio del medicamento varía de acuerdo a los volúmenes de compra de la institución (ej. los precios obtenidos en las compras corporativas o conjuntas del MINSA, EsSalud, Fuerzas Armadas y Policiales¹³⁹).

¹³⁶ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, March 2009 (unedited version, www-who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEBuneditedTRS_2009.pdf).

¹³⁷ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees- A practical guide, 2003.

¹³⁸ WHO List of Prequalified Medicine Productos en: <http://apps.who.int/prequal/>

¹³⁹ Presentación: Perspectiva de los medicamentos genéricos en el Perú, Dr. Víctor Dongo, Foro Internacional: Política de Medicamentos Genéricos en el Perú, mayo 2009 (disponible en www.digemid.minsa.gob.pe/servicios/forointerpolmedgen.html).

El precio de un medicamento en el mercado nacional (y en el internacional) puede variar en el tiempo (ej. en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud del 2002 se eligió, en el grupo de agentes antiasmáticos, a la budesonida por su mejor precio comparado al de la beclometasona dipropionato (ambos habían sido considerados de similar eficacia y seguridad). A los pocos meses de tomada la decisión, la diferencia de precios se revirtió.

Como una valiosa ayuda para los profesionales de la salud y los propios usuarios, la DIGEMID ha implementado un Observatorio Nacional de Precios de Medicamentos, el cual puede ser fácilmente consultado ingresando a la página web del Ministerio de Salud.

En el Cuadro 4.9 se presenta los resultados de las evaluaciones del costo y costo-efectividad de algunas solicitudes para inclusión de productos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales por el Comité de Expertos de la OMS. Se debe notar, entre los ejemplos, que el empleo de antivirales para el tratamiento de la influenza estacional no fue considerado costo efectivo por lo que no fueron admitidos en la 16ta. Lista Modelo del 2009.

Cuadro 4.9

Costo y costo-efectividad de medicamentos propuestos recientemente para inclusión a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (OMS) (Ejemplos)*

Fármaco	Resultado de la evaluación	Año
Valaciclovir (vs aciclovir)	Desfavorable	2003
Simvastatina (como ejemplo de grupo)	Favorable (para personas de alto riesgo)	2007
Zidovudina + Lamivudina + Abacavir (combinación a dosis fija)	Desfavorable (comparado con la combinación AZT+3TC y abacavir)	2009
Amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir	Desfavorable (para el tratamiento de la influenza estacional)	2009
Carboplatino (vs cisplatino)	Favorable (además de ser mejor tolerado que el cisplatino)	2009

* WHO Technical Report Series 920, *The Selection and Use of Essential Medicines, 2003*; WHO Technical Report Series 946, *The Selection and Use of Essential Medicines, 2007*; WHO Technical Report Series (unedited 18 May 2009) 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines.

En el proceso de selección de medicamentos esenciales se debe tener especial cuidado en la revisión de los reportes –sea de la literatura farmacoterapéutica o los proporcionados por los laboratorios farmacéuticos– sobre análisis farmacoeconómico. Una especial atención debe ponerse en las premisas asumidas en estos estudios, las que no siempre resultan válidas o extrapolables a nivel del país o de la institución¹⁴⁰.

¹⁴⁰ American Society of Health System Pharmacists: ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. *Am.J.Health-Syst.Pharm.* 65:1272, 2008.

Otros criterios de selección de medicamentos esenciales **5**

“La selección de los medicamentos depende de muchos factores como las características de las enfermedades prevalentes, los servicios de tratamiento, la capacitación y la experiencia del personal existente, los recursos financieros y factores genéticos, demográficos y ambientales”.
(OMS, 2002).

Empleo de la Denominación Común Internacional

En la elaboración y actualización de la Lista de Medicamentos Esenciales deberá utilizarse únicamente el nombre técnico del fármaco propuesto por la OMS: la Denominación Común Internacional (DCI). En el país es obligatorio su empleo para la identificación y la prescripción de medicamentos¹⁴¹. Se debe recordar que todo medicamento tiene un nombre químico y un nombre genérico (que puede variar de acuerdo a los países e incluye a la DCI de la OMS) pudiendo además, comercializarse con un nombre de marca de acuerdo al laboratorio fabricante.

El empleo de la DCI fomenta la racionalidad en el uso de los medicamentos y favorece el acceso equitativo a los medicamentos por la población a través de mecanismos como la oferta de productos genéricos identificados con la DCI (generalmente de costo mucho más bajo que sus equivalentes innovadores de marca) y la sustitución genérica¹⁴²

La utilización de la DCI contribuye a disminuir la confusión ante productos que, conteniendo el mismo principio activo, se comercializan con diferentes nombres de marca comercial. Así por ejemplo, el analgésico cuya DCI es paracetamol puede encontrarse a la venta en el país con los nombres de Panadol[®], Dolocetamol[®], Acetafen[®], Atamel[®], Panacet[®], entre otros.

Preferencia por los monofármacos y selección de combinaciones a dosis fija

Según la OMS, en la composición de la mayoría de los medicamentos esenciales debe haber un solo principio activo y las combinaciones a dosis fija (CDF) se deben considerar cuando presentan ventajas significativas como,

¹⁴¹ Ley 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (Art.7° y Sexta Disposición transitoria, complementaria y final). 26 Nov. 2009.

¹⁴² Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed.en español,2002.

por ejemplo, un mejor efecto terapéutico respaldado en la evidencia¹⁴³. Las combinaciones a dosis fija pueden resultar de utilidad si reúnen varios de los requisitos mostrados en el Cuadro 5.1.

Cuadro 5.1

Consideraciones para evaluar la utilidad terapéutica de las combinaciones a dosis fija (CDF)¹⁴⁴

- Existe justificación médica para combinar los principios activos.
- Existe un grupo de pacientes para el cual tanto la combinación como las dosis de los principios activos resultan adecuadas. Y, cuanto mayor sea el grupo, mayor fuerza tendrá este factor.
- La combinación tiene una mayor eficacia que los principios activos administrados por separado, a las mismas dosis.
- La incidencia de reacciones adversas con el uso de la combinación es menor que la observada con la administración por separado de los principios activos.
- Para los antimicrobianos, la combinación se asocia a una menor incidencia de resistencia.
- Un principio activo actúa como potenciador de otro (ej. ritonavir asociado a lopinavir).
- Los principios activos tienen una farmacocinética y/o farmacodinamia compatibles.
- Se simplifica la terapia, particularmente cuando se trata de esquemas terapéuticos complejos u onerosos.
- Cuando uno de los principios activos sirve para minimizar el riesgo de abuso del otro principio.
- Los principios activos son química y fisicoquímicamente compatibles, o se ha utilizado una formulación especial para contrarrestar cualquier incompatibilidad.
- Otras ventajas potenciales de las CDF pueden incluir:
 - Conveniencia para prescriptores y pacientes
 - Mejoramiento de la adherencia al tratamiento
 - Simplificación de la logística de adquisición, almacenamiento y distribución
 - Menor costo del tratamiento

Lo considerado en el Cuadro 5.1 debe estar sólidamente fundamentado. Se debe, asimismo, desalentar la selección y uso de CDF cuando en la práctica clínica la dosificación de los principios activos debe ajustarse, por separado, para cubrir las necesidades de los pacientes. Esto es de especial importancia cuando uno o más de los principios activos tiene una ventana terapéutica estrecha y/o una curva dosis-respuesta empinada. Otras razones que no favorecen el uso de las CDF son: una mayor incidencia o severidad de las reacciones adversas con el uso de la CDF, la aparición

¹⁴³ Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, junio 2002.

¹⁴⁴ World Health Organization: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 39th Report, Annex 5: Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, 2005.

de efectos adversos no observados con el uso separado de los principios activos o la presencia de interacciones farmacocinéticas adversas entre los principios activos.

Si se aplica lo expuesto en el Cuadro 5.1, difícilmente podrían ser consideradas como racionales muchas CDF que aún se comercializan en el mercado nacional, como la asociación –para uso tópico– de antimicóticos + antibacterianos + corticoides¹⁴⁵ o las combinaciones de ciprofloxacino (o cloranfenicol) + corticoide; diclofenaco + paracetamol (o codeína o vitaminas del complejo B), entre otras CDF¹⁴⁶.

De otro lado, se puede constatar que el número de CDF incluidas en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales es relativamente limitado, siendo más frecuentes en el grupo de Anti infecciosos (ver ejemplos en el Cuadro 5.2). No obstante, en los últimos años la OMS (con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento y disminuir los costos) ha estimulado el desarrollo y la evaluación rigurosa, de algunas CDF para el manejo de enfermedades infecciosas consideradas como prioritarias a nivel mundial: VIH-SIDA, malaria, tuberculosis¹⁴⁷.

Cuadro 5.2

Ejemplos de CDF incluidas en la 16° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2009)¹⁴⁸

- lidocaína + epinefrina (cartucho dental)
- amoxicilina + ácido clavulánico (líquido oral, tabletas)
- imipenem + cilastatina (polvo para inyección)
- sulfametoxazol + trimetoprima (líquido oral, tabletas, inyectable)
- etambutol + isoniazida + pirazinamida + rifampicina (tabletas)
- lamivudina + nevirapina + zidovudina (tabletas)
- artemeter + lumefantrina (tabletas)
- levodopa + carbidopa (tabletas)
- sal ferrosa + ácido fólico (tabletas)
- neomicina sulfato + bacitracina (pomada)
- etinilestradiol + levonorgestrel (tabletas)

CDF: combinación de medicamentos a dosis fija

¹⁴⁵ Ministerio de Salud-Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Informes de Evaluación de Medicamentos, Período 2009, Informe Técnico N°06.

¹⁴⁶ Ministerio de Salud-Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Oficio circular N° 2099-2009-DIGEMID-DG-DAUM-URM/MINSA sobre medicamentos en combinación a dosis fija no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, 23 Jul.2009.

¹⁴⁷ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, March 2009 (unedited version).

¹⁴⁸ Ibid.

Ventajas farmacocinéticas y otras características favorables

Ciertas particularidades farmacocinéticas de un medicamento pueden diferenciarlo favorablemente, de otros de una misma clase farmacoterapéutica. Características en cuanto a la vida media de eliminación, vía principal de eliminación (biotransformación hepática vs. excreción renal en forma intacta), presencia de metabolitos activos, entre otras, pueden traducirse en ventajas para el uso clínico de algunos medicamentos. Estas ventajas no deben ser consideradas en forma independiente sino como un elemento complementario a los criterios básicos de selección (necesidad, eficacia, seguridad y costo).

Ya ha sido mencionado que la *amoxicilina* (en formulación oral) comparada con la ampicilina tiene las ventajas de una mejor absorción intestinal lo que conduce a altas concentraciones plasmáticas y tisulares; además, no es afectada por la presencia de alimento en el estómago todo lo cual permite una dosificación más espaciada y un menor costo del tratamiento¹⁴⁹.

Entre otros ejemplos de la importancia de la farmacocinética en la selección de medicamentos, se puede mencionar el caso de los antagonistas de receptores H₂ de histamina, la ranitidina tiene la ventaja de no interactuar, de modo significativo, con otros fármacos (ej. warfarina, fenitoína) a nivel microsomal hepático (citocromo P450) como es el caso de la cimetidina¹⁵⁰. Y, entre las benzodiazepinas, el *diazepam* por su vida media de eliminación prolongada (más de 48hrs) y por sus metabolitos activos tiene una ventaja relativa sobre otros de vida media de eliminación corta como el oxazepam o el triazolam lo que se asocia a un menor riesgo de ocasionar fenómenos de rebote y retirada así como de dependencia (aunque tiene la desventaja de acumulación y somnolencia diurna entre otros inconvenientes). Y, entre los corticosteroides, la prednisolona suele preferirse a la prednisona ya que ésta constituye un pro-fármaco que debe transformarse en el hígado en prednisolona, que es la forma activa. Se ha sugerido que esta diferencia podría ser de importancia en pacientes con trastornos hepáticos.

Un perfil farmacocinético terapéuticamente ventajoso, puede influir en la elección de un fármaco sobre otros –de eficacia y seguridad comparables– siempre que ello se traduzca en un beneficio concreto para el paciente, como por ejemplo, un menor riesgo de interacciones medicamentosas, un esquema simplificado de dosificación (menor número de tomas y otras ventajas), en un menor costo del tratamiento u otros. Estas ventajas podrían incluirse en el concepto de “conveniencia” (para los pacientes y/o para la gestión de medicamentos). Entre otros ejemplos de este elemento de selección se tiene: la no interferencia de la ingesta de alimentos con la toma del fármaco; la no ocurrencia de somnolencia (ej. con el uso de algunos antihistamí-

¹⁴⁹ British National Formulary (BNF N°58), Broad-spectrum penicillins, Sept. 2009.

¹⁵⁰ British National Formulary (BNF N°58), H-2 receptor antagonists, Sept. 2009.

nicos de segunda generación); la no necesidad de monitoreo con pruebas especiales de laboratorio, etc. Ahora bien, la conveniencia o comodidad de una medicación no depende sólo de características farmacocinéticas favorables si no también de otros factores incluyendo ciertas particularidades farmacodinámicas, formulaciones especiales de algunos fármacos (ej. las formas termoestables de lopinavir/ritonavir que no requiere refrigeración) y las combinaciones a dosis fija racionales y técnicamente evaluadas de antirretrovirales (Cuadro 5.3).

Cuadro 5.3

Ejemplos de inclusión de fármacos, en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (OMS), por ventajas en la dosificación y/o en la gestión de medicamentos*

Fármaco	Indicación	Ventaja (conveniencia)	Año
Azitromicina	Infección genital por <i>Chlamydia trachomatis</i> y tracoma	Dosis única (comparada con tetraciclina o doxiciclina)	2003
Ranitidina	Enfermedad ulcerosa péptica	Dosificación más simple que con cimetidina. Mejor perfil farmacocinético	2003
Combinaciones a dosis fija de antirretrovirales	Tratamiento del VIH-SIDA	Simplificación del tratamiento, ventajas logísticas, entre otras	2003
Lopinavir/ritonavir formulación termoestable	Tratamiento del VIH-SIDA (inhibidores de proteasa)	No requieren refrigeración	2009

* WHO Technical Report Series 920, *The Selection and Use of Essential Medicines, 2003*; WHO Technical Report Series (unedited 18 May 2009) 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines.

Evitar multiplicidad innecesaria de medicamentos, formas farmacéuticas y concentraciones en los grupos farmacoterapéuticos

El número de los medicamentos, formas farmacéuticas y concentraciones en cada grupo farmacoterapéutico debe ser el justo y razonable. Se debe evitar la hipertrofia innecesaria de los grupos así como las formas múltiples de dosificación. Si en el proceso de revisión o actualización de la Lista Nacional, se decide la incorporación de un nuevo medicamento, siempre debe considerarse la posibilidad de que este fármaco pueda reemplazar a otro(s) de la Lista. Similar consideración debe tenerse en el caso de la inclusión de una nueva forma farmacéutica y/o concentración.

Número de medicamentos en un grupo farmacoterapéutico (Ejemplos comentados):

- *Ansiolíticos y antidepresivos*: tomando como referencia la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS¹⁵¹ que considera sólo *una benzodiazepina*

¹⁵¹ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, March 2009 (unedited version).

(ej. *diazepam*) se puede sostener que si bien es cierto que existen particularidades en el perfil farmacocinético de las benzodiazepinas (ej. vida media de eliminación, metabolitos activos, biotransformación, etc.) y en su farmacodinamia (ej. predominancia de algunos de sus efectos como ansiolítico, hipnótico, relajante muscular y anticonvulsivante; mayor o menor alteración psicomotora), en la práctica clínica general dichas características suelen tener una limitada relevancia clínica. Por ello se suele recomendar, para la mayoría de pacientes, una sola benzodiazepina por vía oral en el grupo de ansiolíticos.

De modo similar, sólo dos antidepresivos están incluidos en la Lista Modelo de la OMS: un *agente tricíclico* (ej. *amitriptilina*) y, desde la revisión del 2007¹⁵², la *fluoxetina* como *fármaco de elección entre los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina* (para pacientes que no pueden tolerar los efectos adversos de los tricíclicos). Se debe añadir que tanto la paroxetina como la sertralina no fueron aceptados como alternativas a la fluoxetina en el subgrupo¹⁵³.

- Antihipertensivos: Se aconseja elegir los fármacos de acuerdo a su mecanismo de acción y su utilidad clínica. Así, en la Lista Modelo de la OMS figuran un diurético (ej. hidroclorotiazida), un betabloqueador (ej. atenolol), un calcio-antagonista (ej. amlodipino) y un inhibidor de ECA (ej. enalapril). Como complemento se incluye, el nitroprusiato de sodio (EV) para la crisis hipertensiva; la hidralazina y metildopa para el manejo de la hipertensión en gestantes.

Número de formas farmacéuticas y concentraciones en un grupo farmacoterapéutico (Ejemplos comentados):

- Debe seleccionarse sólo las formas farmacéuticas más necesarias de cada medicamento esencial. Por ejemplo, por las razones técnicas antes expuestas, la Lista Modelo de la OMS sólo incluye las formas orales de la amoxicilina y la inyectable para la ampicilina. Se debe notar, además, que para un buen número de fármacos, la administración suele ser por vía oral de modo que las formas parenterales resultan innecesarias. El Comité de Expertos de la OMS revisa y retira, periódicamente, las formas farmacéuticas poco útiles de algunos medicamentos de la Lista Modelo, como ocurrió con las formas inyectables del *ácido fólico* y de la *trimetoprima*¹⁵⁴. Otras veces, se considera una sola forma farmacéutica ligada a una indicación específica de uso, como por ejemplo, el *lorazepam* parenteral como agente de elección para el manejo

¹⁵² WHO Technical Report Series 946, The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2007 (including the 15th Model List of Essential Medicines), 2007.

¹⁵³ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, March 2009 (unedited version).

¹⁵⁴ World Technical Report Series 920, The Selection and Use of Essential Medicines, 2003.

del status epiléptico y la formulación rectal del *diazepam* para pacientes con convulsiones severas en los que no es posible usar la vía endovenosa¹⁵⁵.

- Las concentraciones de un medicamento deben también limitarse teniendo como pauta, las guías clínicas de tratamiento. Así, por ejemplo, en el caso de la hidroclorotiazida, ya no se justifica el uso en hipertensión arterial las tabletas con una concentración mayor a la de 25mg (en la Lista Modelo de la OMS se incluye sólo las tabletas de 12.5mg y 25mg así como una formulación líquida oral)¹⁵⁶. En algunos casos las tabletas ranuradas resultan útiles para facilitar la dosificación.

Garantía de calidad y estabilidad

Según la OMS, debe considerarse prioritario el asegurar que todos los productos farmacéuticos utilizados en el país hayan sido elaborados conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura y sean de calidad garantizada. Entre los aspectos que deberían ser considerados están:

- Conocimiento y confianza del origen del producto (especialmente si son importados).
- La estabilidad farmacéutica del producto, particularmente en la zona climática en donde será utilizado.
- Cuando sea relevante, información sobre biodisponibilidad y bioequivalencia.

Se recomienda que todos los medicamentos sean adquiridos de fabricantes reconocidos, que sus agentes estén debidamente acreditados o elegir agencias internacionales de prestigio que se sabe aplican elevados estándares en la selección de los proveedores¹⁵⁷

La OMS advierte que el hecho de que un medicamento figure en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales no implica que la calidad farmacéutica del mismo esté acreditada. Es, por lo tanto, responsabilidad de las autoridades reguladoras nacionales, el asegurar que cada producto cumpla con los estándares de calidad (incluyendo la estabilidad) y, en los casos pertinentes, la intercambiabilidad de los productos¹⁵⁸. En el país, la calidad de los productos farmacéuticos está regulada por la Ley 29459 (principalmente mediante los artículos 18, 19 y 20)¹⁵⁹.

¹⁵⁵ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, March 2009 (unedited version).

¹⁵⁶ Ibid.

¹⁵⁷ WHO Technical Report Series 920: The Selection and Use of Essential Medicines, 2003.

¹⁵⁸ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines, 16th List, Explanatory Notes, March 2009 (unedited version).

¹⁵⁹ Ley N°29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, 26 Nov.2009.

Otro ámbito en el que la calidad farmacéutica está estrechamente vinculada a la selección de medicamentos es el de las vacunas, en el que la OMS y la OPS participan activamente apoyando a los gobiernos en sus esfuerzos de obtener vacunas esenciales de calidad garantizada¹⁶⁰. Se debe añadir que la evaluación de la calidad de los nuevos productos biológicos y, especialmente, los *biogénicos* o *biosimilares*, constituye un difícil reto para los organismos reguladores ya que los biológicos en general, son moléculas muy complejas y su producción involucra el uso de células vivas y procesos complicados que son difíciles de reproducir¹⁶¹.

Facilidades para la fabricación o importación y el almacenamiento

La disponibilidad del medicamento (o la posibilidad de obtenerlo por algún medio) constituye un criterio a tener en cuenta en la elaboración o revisión de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales. En el país, como fue mostrado en el capítulo 1, los productos importados predominan, en el mercado farmacéutico sobre los de fabricación nacional. Y, como se expone en los Cuadros 1.8 y 1.9, en el año 2005 un número muy elevado de medicamentos esenciales (equivalente a un 17.8%) no estaban disponibles en el país o tenían una oferta limitada (22.5% contaban con sólo 1 a 3 productos registrados)¹⁶². La principal razón para la no fabricación o importación de algunos medicamentos esenciales es la baja rentabilidad debido a la limitada demanda de estos productos.

Constituye un difícil reto para las autoridades de salud, la búsqueda e implementación de mecanismos eficaces para la fabricación local o la importación de los medicamentos esenciales no comercializados en el país (ej. la posibilidad de compras conjuntas, a nivel de la comunidad andina, de algunos medicamentos esenciales comunes) para contribuir a que los servicios públicos de salud dispongan de reservas adecuadas de medicamentos esenciales según su nivel de complejidad y las necesidades de la población tal como lo exige la Ley N° 29459¹⁶³.

Por otro lado, las instalaciones para el almacenamiento y la distribución de productos farmacéuticos, especialmente en las regiones, requieren ser fortalecidas en cuanto a su infraestructura, equipamiento, gestión de stocks y personal calificado. Todos los almacenes de medicamentos deben cumplir con la Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA).

¹⁶⁰ Organización Mundial de la Salud: Procedimiento para determinar la aceptabilidad en principio de vacunas a ser adquiridas por organismos de las Naciones Unidas, Programa Mundial de Vacunas e Inmunización, Suministro y Calidad de las Vacunas, OMS, 1998.

¹⁶¹ Frank RG: Regulation of follow-on biologics, N.Engl.J.Med, 357:841, 2007 (en: www.nejm.org).

¹⁶² Documento de trabajo "Análisis de los Productos Farmacéuticos con Registro Sanitario Vigente a Junio 2005 y Disponibilidad de los Medicamentos Esenciales", DIGEMID/MINSA, DAUM-URM, Dic.2005.

¹⁶³ Ley N° 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Art.27, 26 Nov.2009.

Disponibilidad de recursos humanos y servicios de salud

Hay muchos medicamentos cuyo uso requiere personal profesional calificado y de establecimientos de salud con instalaciones y equipamiento especiales. Es por ello que la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales debe constituir el marco de referencia para la preparación de listas restringidas de medicamentos de acuerdo al tipo o nivel de atención de los servicios de salud (ver Gráfico 2.1 del Capítulo 2).

La elaboración de las listas según los niveles de atención no es una tarea fácil ya que se debe tomar en cuenta varios factores siendo uno de los más importantes la situación real, en cuanto a estructura y capacidad resolutive de los diversos establecimientos de salud. Así, en el Ministerio de Salud el desempeño y el tipo de atenciones brindadas por algunos establecimientos podrían no corresponder a la categorización oficial. Por ejemplo, hay centros de salud muy bien equipados, con camas de hospitalización y algunos especialistas, lo que en la práctica elevaría su categoría o nivel de desempeño. Es por esta razón que se recomienda aplicar algunos criterios más específicos para el diseño de los Petitorios para los diferentes establecimientos asistenciales (puestos de salud, centros de salud, hospitales e institutos), como los siguientes:

- *Recursos humanos*: con qué tipo de trabajadores de salud cuenta el establecimiento y si su presencia en él es permanente o eventual. Se debe precisar si se dispone de profesionales de salud autorizados para prescribir medicamentos¹⁶⁴. Es necesario conocer si hay especialistas médicos capaces de utilizar, debidamente, algunos fármacos como anestésicos generales, anti-neoplásicos, ciertos agentes cardiovasculares, etc.
- *Facilidades para la realización de ciertas pruebas de laboratorio*: por ejemplo, la indicación de *antimicrobianos de uso restringido* debiera estar respaldado por estudios microbiológicos en un laboratorio acreditado y el empleo de anticoagulantes, como la *heparina*, requiere monitoreo con pruebas de coagulación.
- *Disponibilidad de un servicio especializado*: algunos preparados *inmunosupresores* son de uso exclusivo en las Unidades de Transplante de Órganos; la mayor parte de agentes citotóxicos deben ser utilizados en Hospitales con Servicios de Oncología, las *soluciones para hemodiálisis* no tendrían sentido en un establecimiento que carece de este tipo de servicio especializado.
- *Guías Clínicas*: se ha comentado ya sobre la necesidad e importancia de la implementación de normas farmacoterapéuticas o de guías clínicas, nacionales o institucionales, para el manejo apropiado de problemas prioritarios de salud en los establecimientos de atención. Esta consideración resulta particularmente crítica cuando se evalúa la necesidad de incluir algunos medicamentos de elevado costo y/o riesgo de toxicidad y/o potencial de mal uso,

¹⁶⁴ República del Perú, Ministerio de Salud: Ley General de Salud N°26842, Art.26,1997).

en el Petitorio. Por ello, el empleo de este tipo de fármacos deberá estar condicionado al cumplimiento de las correspondientes guías clínicas.

- *Medidas complementarias:*
 - a. Una medida de gran importancia es la restricción del uso de ciertos medicamentos para el ámbito de hospitales o de institutos especializados.
 - b. Uso exclusivo de medicamentos por el especialista (ej. reumatólogo, psiquiatra, cardiólogo, gastroenterólogo, médico intensivista, oftalmólogo, etc.).
 - c. Regulación y control del uso de fármacos estupefacientes, psicotrópicos y otras sustancias sujetas a fiscalización sanitaria¹⁶⁵ (ej. opiáceos).
 - d. Medicamentos del Petitorio que deben ser usados de acuerdo a los esquemas de tratamiento de las Estrategias Sanitarias Nacionales del Ministerio de Salud.
 - e. Algunos antimicrobianos cuyo uso debe ser autorizado por el Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias (o su equivalente) en el Hospital o Instituto.

Otras consideraciones:

- Especificaciones técnicas adicionales:
 - Los principios o ingredientes farmacéuticos activos pueden formularse como tales o como sales, ésteres o hidratos. Por esta razón en algunos casos la concentración está referida al principio activo (denominada también base), ej: *ampicilina, inyectable x 1g como sal sódica*, debe interpretarse que el contenido es de 1g de ampicilina. Otras veces la concentración se aplica a la sal o éster, como por ej. *codeína fosfato tableta x 30mg*.
 - Para especificar la concentración de algunos fármacos se utiliza rangos, como por ej.: *ácido acetilsalicílico tabletas de 100 a 500mg*. Para otros medicamentos, la concentración se expresa como unidades internacionales (UI) contenidas en la forma farmacéutica, ej: *calcitonina 100 UI inyectable*. La concentración se expresa también en forma de porcentaje en algunos fármacos como, por ej. los agentes dermatológicos (crema, solución, ungüento).
 - En el grupo de Antianémicos se suele emplear el término genérico de "sal ferrosa" (que incluye diversas sales como sulfato, fumarato, gluconato) pero se precisa el contenido de hierro por unidad de dosificación, ej. *sal ferrosa, tableta equivalente a 60mg de hierro elemental*.

¹⁶⁵ Reglamento de estupefacientes, psicotrópicos y otras sustancias sujetas a fiscalización sanitaria, Decreto Supremo N°023-2001-SA.

- En algunos casos, para fármacos de similar eficacia y seguridad (y a menos que se demuestre alguna diferencia clínicamente relevante), se suele colocar las alternativas disponibles en el mercado nacional, precisándose que en el momento de la adquisición se elegirá a una sola de ellas (generalmente la de mejor precio); ej. *meropenem* o *imipenem-cilastatina*; o las *estatinas* (*atorvastatina*, *simvastatina*, *lovastatina*, *pravastatina*).
 - Es importante, en algunos casos, tener en cuenta especificaciones como: tableta ranurada, soluciones inyectables con o sin preservantes y las especificaciones propias de los fármacos biológicos (ej. vacunas).
- Tiempo de permanencia del fármaco en el mercado

En principio, es preferible elegir un fármaco teniendo en cuenta la experiencia de uso en países con sistemas sólidos de regulación farmacéutica. Como ha sido antes explicado, la efectividad y, sobre todo, la seguridad de un nuevo fármaco se conocen mejor a medida que transcurre el tiempo y se incrementa la población expuesta al medicamento. Un número significativo de medicamentos han sido retirados del mercado o han sido objeto de severas restricciones durante la década inicial de su comercialización¹⁶⁶.

El Comité de Expertos de la OMS sobre Selección y Uso de Medicamentos Esenciales suele ser muy cauto con los nuevos medicamentos y, antes de considerar su inclusión en la Lista Modelo, estos fármacos son sometidos a cuidadosas evaluaciones –basadas en la evidencia– de la eficacia, efectividad, seguridad y costo-efectividad.

- Capacidad de financiamiento institucional
- Uno de los asuntos críticos de salud pública es el creciente costo de la atención sanitaria, especialmente en el rubro de productos farmacéuticos, frente a limitados recursos financieros aún en sistemas de salud de países altamente desarrollados. La selección de los medicamentos esenciales debe, en consecuencia, tener en cuenta la capacidad económica y financiera de las instituciones públicas (y de la población) para atender las necesidades prioritarias de salud.

En el Capítulo 2 se comentó que, según una evaluación de la OPS/OMS, en Latinoamérica más de la mitad de la población tiene dificultades para el acceso a los medicamentos y que los dos principales motivos son los precios inasequibles y los bajos ingresos de la gente. Aparte de ello, dos tercios del financiamiento de los medicamentos en países latinoamericanos provienen

¹⁶⁶ Lasser KE et al: Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications, JAMA, 287:2215, 2002.

del gasto de los hogares y en los sectores de menores ingresos más del 70% del gasto de salud es destinado a la compra de medicamentos¹⁶⁷.

En consecuencia, en el proceso de evaluación, se debe efectuar un estimado o proyección del impacto de la incorporación de los medicamentos propuestos para el Petitorio, en el Presupuesto Institucional. Debe considerarse también algunos mecanismos excepcionales de financiamiento (ej. la cooperación internacional como el Fondo Global de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria, organismos como la OMS, Unicef, entre otros).

- Consideración de las guías clínicas nacionales

Como ha sido ya planteado, la selección de medicamentos esenciales debería tener como soporte, las Guías Clínicas Nacionales elaboradas y actualizadas con las mejores evidencias disponibles. Deberá propiciarse, asimismo, una adecuada coordinación entre los equipos técnicos responsables de las guías y del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. Resulta preocupante por ello, la constatación de una falta de correspondencia entre los medicamentos que están incluidos en las normas técnicas de las Estrategias Sanitarias Nacionales y el Petitorio Nacional del Ministerio de Salud.

¹⁶⁷ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Salud en las Américas 2007, Vol.I, Regional.

Los medicamentos nuevos y de alto costo 6

"El gasto en medicamentos crece rápidamente. La mayoría de los que generan más gasto son los nuevos, protegidos por patente, los cuales, mal o poco evaluados y a un precio de venta desorbitado, aportan un progreso terapéutico mínimo, nulo o incierto..."

(Anónimo: Gasto en Medicamentos e Innovación Terapéutica, Butlletí Groc 2004, 17:13)

Si bien la disponibilidad de medicamentos nuevos, efectivos y seguros es fundamental para salvar vidas y aliviar el sufrimiento debido a las enfermedades, un buen número de estas medicinas son motivo de grandes controversias por sus elevados precios y las limitaciones legales a la competencia (relacionadas a los derechos de propiedad intelectual)^{168,169}. Las empresas farmacéuticas atribuyen el elevado precio de los nuevos productos a los costos de la innovación (investigación y desarrollo) así como a los riesgos que deben asumir. Se cuestiona, no obstante, la magnitud de dichos costos así como la trascendencia de la innovación y del aporte terapéutico de un buen número de nuevos medicamentos¹⁷⁰.

Luego de un período de intensa innovación farmacéutica (de 1980 hasta mediados de los 90), se constata una disminución en la producción de fármacos originales (nuevas entidades moleculares) a nivel mundial¹⁷¹. Así, en los EEUU, uno de los mayores productores de fármacos innovadores, hay una tendencia decreciente en el número de nuevos medicamentos que ingresan al mercado. En el año 1996 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica, había aprobado 53 nuevos medicamentos mientras que en el 2007 sólo se autorizaron dieciséis y en el 2008, veintiuno¹⁷². A esta situación se suma el hecho de que la mayor parte de nuevos productos corresponden a la categoría denominada "me

¹⁶⁸ World Health Organization: WHO Medicines Strategy – Countries at the Core, 2004 – 2007.

¹⁶⁹ Cawthorne P et al: Comment: WHO must defend patients' interests, not industry, *The Lancet* 2007;369:974.

¹⁷⁰ Relman A. & Angell M: America's other drug problem, *The New Republic*, Dec.16 2002.

¹⁷¹ World Health Organization: The world medicines situation, 2004.

¹⁷² *Nature Reviews – Drug Discovery*: 2008 FDA drug approvals en www.nature.com/nrd/journal/v8/n2/fig_tab/nrd2813_F1.html (consultado el 25/08/2009).

too" (*yo también*)¹⁷³, productos cuyo aporte a la salud pública es generalmente nulo e incluso, negativo¹⁷⁴.

El proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos

Se podría definir "medicamento nuevo" como aquél que, por su reciente incorporación al mercado farmacéutico y no haberse utilizado por un tiempo y/o en cantidad suficiente, no cuenta con la información necesaria para establecer, en forma satisfactoria, su perfil de seguridad y/o efectividad. Los resultados de los estudios que anteceden a la aprobación de un nuevo medicamento, por el hecho de ajustarse a pautas técnicas rígidas y de llevarse a cabo en poblaciones seleccionadas, pueden verse afectados –especialmente en lo relativo a la seguridad– cuando el producto es utilizado ampliamente en la población general. La definición incluye también a productos que se comercializan con nuevas indicaciones y en los casos de nuevas formas farmacéuticas. Mientras un medicamento tenga la denominación de producto nuevo, el fabricante deberá comunicar al organismo regulador, toda información relevante sobre seguridad o eficacia.

El proceso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos (Gráfico 6.1) es, en la actualidad, un proceso complejo que puede involucrar aspectos de biología molecular, manipulación genética y diseño de nuevas moléculas asistido por computadora. Para ejemplificar las dificultades y riesgos que implican estos estudios, se suele citar el trágico suceso ocurrido en abril del 2006 en el Reino Unido, en el que seis voluntarios sanos presentaron una severa reacción adversa, con falla multiorgánica, a un nuevo fármaco (un anticuerpo monoclonal específico para un receptor de membrana de leucocitos) y estuvieron en riesgo de muerte, a pesar de que los estudios iniciales en animales habían revelado una aparente buena tolerancia¹⁷⁵.

Se estima que sólo una de cada 5,000 a 10,000 sustancias químicas aisladas o sintetizadas, será finalmente, aprobada para comercialización en el mercado norteamericano. Asimismo, se calcula que alrededor de un 10% de moléculas que son evaluadas en los ensayos clínicos logra la autorización de uso. Los estudios de la nueva molécula, desde la fase pre-clínica hasta la autorización de comercialización tienen una duración aproximada de 6 a 10 años y el costo total incurrido se ha estimado (en el 2002) en unos US\$802 millones (monto que, como ya fue referido, ha sido puesto en duda por algunos críticos)¹⁷⁶. Así, en el año 2008 se publicó un estudio

¹⁷³ Laporte JR: Introducción al Panel "El Proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Memoria de la Reunión Internacional "Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública", Lima, Perú, Nov.2007 (consultado por vía electrónica el 24.08.09).

¹⁷⁴ Kessler DA et al: Therapeutic-class wars-Drug promotion in a competitive marketplace, N.Engl.J.Med.1994;331:1350.

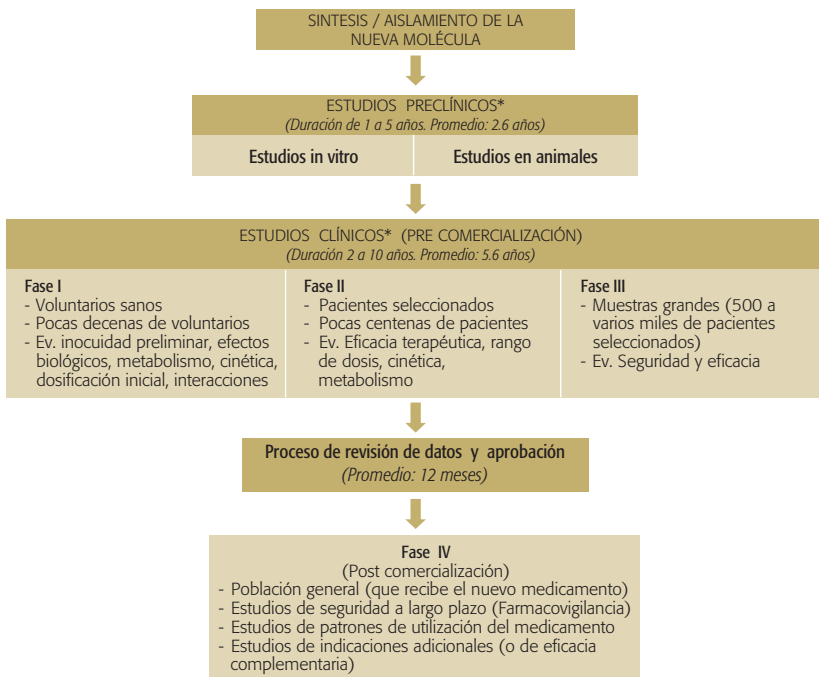
¹⁷⁵ Barnes D.: How prescription drugs are develop, Australian Prescriber2006; 29:159.

¹⁷⁶ Relman A. & Angell M: America's other drug problem, The New Republic, Dec.16 2002.

que, luego de analizar datos de dos fuentes diferentes, demostró que las compañías farmacéuticas destinan casi el doble de recursos económicos en promoción que en investigación y desarrollo¹⁷⁷

Gráfico 6.1

Proceso de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento¹⁷⁸



**Durante las fases preclínica y clínica se llevan a cabo, estudios de toxicidad crónica, de efectos sobre la reproducción, de teratogenicidad y carcinogenicidad.*

Hay una variedad de ensayos clínicos conocida como "estudios de siembra" (*seeding trials*) que constituye, más que una investigación, una actividad de mercadeo o de promoción farmacéutica que tiene el propósito de incentivar el uso, por los prescriptores, del medicamento bajo prueba¹⁷⁹. Un ejemplo de este tipo de estudio fue el *ADVANTAGE*, que evaluó las diferencias entre el rofecoxib (*Vioxx®*) y el naproxeno

¹⁷⁷ Gagnon M, Lexchin J: The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion in the United States, *PLoS Med.* 2008; 5:1.

¹⁷⁸ Adaptado de Burton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I: *The Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 11th Ed, 2007.

¹⁷⁹ Sox H and Rennie D: Editorial: Seeding trials: Just say "no", *Ann.Intern.Med.* 2008; 149:279.

en cuanto a su tolerancia y efectividad. El verdadero objetivo de este estudio había sido el incrementar las ventas del primero de los dos medicamentos antes mencionados¹⁸⁰. Este tipo de estudios suele ser más viable en países en vías de desarrollo como el nuestro debido, entre otras razones, a la menor capacidad regulatoria y a la fragmentación de los sistemas de salud.

Seguridad de los nuevos medicamentos

En el Capítulo 4 se explicó las limitaciones de los ensayos clínicos para evaluar la seguridad de los nuevos medicamentos y sobre la necesidad de la farmacovigilancia durante la comercialización. En un estudio sobre las medidas reguladoras que la FDA había aplicado en los nuevos medicamentos en el período de 1975 – 2000, Lasser K. y colaboradores encontraron que de un total de 548 nuevas entidades químicas que fueron aprobadas en ese lapso de tiempo, 56 (10.2%) tuvieron que incorporar una seria advertencia ("black box") o fueron retiradas del mercado¹⁸¹.

En el cuadro 6.1 se presenta un grupo de nuevos productos farmacéuticos que fueron retirados por la FDA del mercado norteamericano por razones de seguridad. Se resalta el hecho de que el 70% de los fármacos retirados pertenecían a tres clases terapéuticas: anestésicos/analgésicos-antiinflamatorios, agentes cardiovasculares y antiinfecciosos¹⁸².

Recientemente, la FDA ha identificado 19 productos farmacéuticos que están asociados con eventos adversos y, ha decidido, en consecuencia, efectuar un monitoreo especial. Se incluye, por ejemplo, al *modafinilo* (psicoestimulante que se asocia a severas reacciones cutáneas), el *orlistat* (para el tratamiento de la obesidad por reportes de hepatotoxicidad), el *raltegravir* (antirretroviral asociado a trastornos psiquiátricos) y la *tolterodina* (antimuscarínico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva). Figuran también algunos otros fármacos relativamente antiguos¹⁸³.

Por otro lado, es un hecho preocupante que el grupo de nuevos productos biológicos (ej. anticuerpos monoclonales) de elevado costo y de uso creciente en diferentes especialidades médicas, esté asociado a efectos adversos graves los que son debidos a su actividad inmunomoduladora. Se ha estimado que una cuarta parte de estos productos ha tenido problemas de seguridad y que ha determinado, en algunos casos (ej. infliximab y bevacizumab), la necesidad de incluir una seria advertencia en el

¹⁸⁰ Hill K. P. et al.: The ADVANTAGE Seeding Trial: a review of internal documents. *Ann.Intern.Med.* 2008;149:251-258.

¹⁸¹ Lasser KE et al: Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications, *JAMA* 287:2215, 2002.

¹⁸² Tufts CSDD Impact Report: Drug safety withdrawals in the U.S. not linked to speed of FDA approval, Vol.7 p.4, Sept/Oct.2005.

¹⁸³ Bliss SJ: FDA watching 19 drugs for safety risks, *Medscape Pharmacists*, 10.08.2009, accesado por vía electrónica: www.medscape.com/viewarticle/709891 el 14.10.2009.

rotulado ("black box")¹⁸⁴. Frente a este problema, algunos expertos como el Prof. J.R. Laporte, han propuesto que los nuevos productos farmacéuticos debieran llevar una etiqueta especial, como por ejemplo, el texto de "medicamento nuevo con experiencia de uso limitado"¹⁸⁵. Por último, se debe mencionar que en algunos países, como los EEUU, este tipo de fármacos se usa frecuentemente por fuera de las indicaciones aprobadas por el organismo regulador ("off-label")¹⁸⁶.

Cuadro 6.1

Medicamentos nuevos* retirados por la FDA hasta el año 2005

(modificado de Tufts CSDD Impact Report 2005, Vol.7:4)

Fármaco	Año de aprobación	Clase terapéutica
Bromfenac	1997	AINE
Mibefradilo	1997	Antihipertensivo
Grepafloxacin	1997	Antiinfeccioso
Trovafloxacin	1997	Antiinfeccioso
Troglitazona	1997	Antidiabético
Cerivastatina	1997	Hipolipemiente (Estatina)
Rapacuronio	1999	Anestésico
Rofecoxib	1999	AINE (cox-2)
Alosetron	2000	Agente gastrointestinal
Valdecoxib	2001	AINE (cox-2)

*Aprobados entre 1997 y 2001

Se debe comentar, por último, que organismos reguladores supuestamente sólidos, son objeto de fuertes críticas porque no estarían cumpliendo su misión, especialmente en lo relativo a garantizar la seguridad de los nuevos fármacos. Por ejemplo la FDA, que según diversas instituciones y expertos, estaría actuando de modo lento e ineficaz en adoptar medidas como el retiro oportuno de fármacos de elevada toxicidad como por ejemplo, en el caso del rofecoxib, antiinflamatorio no esteroideo de elevado consumo –no sólo en los EE.UU. si no a nivel mundial–, cuya autorización fue cancelada debido a sus graves efectos adversos cardiovasculares. Consecuente-

¹⁸⁴ Giezen TJ et al: Safety-related regulatory actions for biological approved in the United States and the European Union, JAMA, 300:1887, 2008.

¹⁸⁵ Mazo V: La seguridad de los fármacos a examen, Cinco Sentidos, en e-fármacos 14 Ene.2005.

¹⁸⁶ Gillick MR: Controlling Off-Label Medication Use, Ann.Intern.Med. 2009; 150:344.

mente, diversas instituciones y expertos han planteado una profunda reorganización de ese organismo regulador norteamericano^{187,188}.

Valor terapéutico de los nuevos productos farmacéuticos

A pesar de los argumentos brindados por la industria farmacéutica de investigación, el grado de innovación presente en la mayor parte de los nuevos medicamentos, es objeto de cuestionamiento. Algunos expertos, como el Prof. J.R. Laporte¹⁸⁹, han relativizado el esfuerzo innovador de las empresas farmacéuticas (Cuadro 6.2).

Cuadro 6.2
Características de la innovación de la industria farmacéutica
(J.R.Laporte,2007)¹⁹⁰

<ul style="list-style-type: none"> • Orientación de la innovación a los “<i>me too</i>”
<ul style="list-style-type: none"> • Estrategias de “<i>blockbuster</i>” (máximas ventas en poco tiempo basadas en las patentes)
<ul style="list-style-type: none"> • Estratagemas para alargar las patentes (“<i>evergreening</i>”)
<ul style="list-style-type: none"> • Exageración o invención de enfermedades
<ul style="list-style-type: none"> • Desinterés por las enfermedades “ignoradas” (de la gente pobre)
<ul style="list-style-type: none"> • Desinterés por comprobar la efectividad (y la seguridad) en la práctica real

En el período comprendido entre 1990 y 2001, se aprobaron en los EE.UU. 1,035 medicamentos y sólo un 23% fueron considerados como productos que eran, probablemente, mejores que otros ya existentes en el mercado (aunque en muchos de ellos la mejoría podría ser calificada como modesta). Además, los medicamentos que fueron catalogados como mejores y eran nuevas entidades moleculares representaron un 15% del total de productos aprobados¹⁹¹. En la mayoría del resto de productos se había combinado ingredientes activos conocidos o consistía en modificaciones en la concentración o en la vía de administración (productos “*me too*”). El

¹⁸⁷ Wood A: A proposal for radical changes in the drug-approval process, N.Engl.J.Med.2006;355:618.

¹⁸⁸ Angell M: Charting a new course at the FDA, The Boston Globe, 04.06.2009 en www.boston.com/bostonglobe/editorial_opinion/oped/articles/2009/04/06/charting_a_new_course_at_the_fda/. Consultado el 16.04.2009.

¹⁸⁹ Laporte JR: Introducción al Panel “El Proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Memoria de la Reunión Internacional “Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública”, Lima, Perú, Nov.2007 (consultado por vía electrónica el 24.08.09).

¹⁹⁰ Laporte JR: “El Proceso de revisión de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS en: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Reunión Internacional “Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública”, Lima, Perú, Nov.2007.

¹⁹¹ Relman A. & Angell M: America’s other drug problem, The New Republic, Dec.16 2002.

problema es que el costo de estos “nuevos productos” suele ser mayor y se dificulta la competencia de los genéricos^{192,193}.

En un análisis sobre la industria farmacéutica norteamericana, Arnold Relman y Marcia Angell, ambos ex editores jefes del *New England Journal of Medicine*, cuestionan severamente la capacidad de innovación de las empresas farmacéuticas¹⁹⁴. Afirman que ellas estarían exagerando su rol en el trabajo científico que conducen al descubrimiento de nuevos fármacos. El aporte vendría, principalmente, de los laboratorios de ciencias básicas (financiadas por los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU y otras instituciones) por fuera de la industria farmacéutica. Mencionan, como un ejemplo, un reporte en el que precisa que en 1998 sólo alrededor de un 15% de los artículos científicos citados en las solicitudes para patentes provino de los laboratorios farmacéuticos. Asimismo, citan el hecho de que, según documentos internos de dichos Institutos, 16 de los 17 trabajos científicos que condujeron al descubrimiento y desarrollo de los cinco medicamentos más vendidos en 1995 (*Zantac*: ranitidina; *Zovirax*: aciclovir; *Capoten*: captopril; *Vasotec*: enalapril; *Prozac*: fluoxetina), se originaron fuera de la industria farmacéutica.

De otro lado, se debe resaltar la campaña que, desde el año 1981, lleva a cabo *Prescrire*, la revista francesa independiente y de gran prestigio internacional. Otorga, previa estricta evaluación científica, una distinción conocida como “La Píldora de Oro”, al fármaco más sobresaliente introducido al mercado farmacéutico francés. Para que un nuevo medicamento pueda merecer este premio debe “constituir un avance terapéutico mayor en un campo en el que no se dispone de un tratamiento efectivo”. En un reciente reporte se destaca que durante el período 1981 al 2008 el premio no fue atribuido en 17 oportunidades de un total de 28 años. Entre los productos ganadores de la Píldora de Oro, se encuentran la Vacuna para la Hepatitis B (1981), el captopril (1983), el aciclovir (1986), la zidovudina (1988), la epoetina alfa y la ivermectina (1989), el surfactante pulmonar (1992) y otros. Adicionalmente, los nuevos fármacos que aportan una clara ventaja en comparación a alternativas terapéuticas existentes (aunque con ciertas limitaciones), se les incluye en una Lista de Honor¹⁹⁵. Previamente, esa revista había analizado el valor terapéutico de los medicamentos introducidos en el mercado francés en el período 1981 – 2005 y había encontrado que la mayor parte de productos (2,789=84%) tenía un mínimo valor añadido y sólo un 2.2% fueron considerados como reales o grandes avances terapéuticos¹⁹⁶.

¹⁹² Reuters Medical News: Most new drugs are not real innovations, study finds, May 29, 2002 en www.medscape.com/viewarticle/434302_print (consultado el 03 junio 2002).

¹⁹³ Anónimo: Antiguos fármacos disfrazados de novedad, *Butletí Groc* 2007;20:1.

¹⁹⁴ Relman A. & Angell M: America's other drug problem, *The New Republic*, Dec.16 2002.

¹⁹⁵ *Prescrire Awards, 1981-2008: 28 years of Prescrire Drug Awards*, *Prescrire International*, 2009;18:80.

¹⁹⁶ *Therapeutics Initiative-Evidence Based Therapy: Increasing drug costs, are we getting good value?*, *Therapeutics Letter*, Apr-Jul 2006.

En un reciente estudio sobre los medicamentos introducidos en el mercado brasileño, durante el período 2000 a 2004, se encontró que no había una correspondencia entre las necesidades de salud pública del país y los productos autorizados (que totalizaron 109 fármacos nuevos). Así, por ejemplo, los fármacos para cuatro grandes prioridades sanitarias de la atención primaria de la salud: tuberculosis, enfermedad de Hansen, hipertensión y diabetes, fueron muy escasos (8, o 7.3%)¹⁹⁷.

Estrategias para afrontar los medicamentos esenciales de alto costo

Debemos tener en cuenta, en primer lugar, que el financiamiento gubernamental del sistema de salud (incluyendo la provisión de medicamentos) en el sector público de los países en desarrollo, suele ser insuficiente debido principalmente a limitaciones presupuestales, lo que motiva que la atención de la salud en estos países sea financiado, predominantemente, por los pacientes y sus familiares. Así, el gasto de bolsillo de los pacientes para la adquisición de medicamentos es muy superior comparado al de los usuarios de países industrializados de altos ingresos¹⁹⁸.

En general, el precio de un medicamento suele ser elevado cuando mantiene un carácter exclusivo en el mercado y tiende a disminuir significativamente cuando se genera la competencia, como por ejemplo, con la comercialización de genéricos. Además, cuanto más alto es el precio de un fármaco, más agresiva es su promoción¹⁹⁹.

Es un hecho inquietante que la mayor parte de “nuevos medicamentos” esté compuesta por productos repetitivos, con modificaciones poco trascendentes para la terapéutica (los denominados “me too”) que, como ha sido ya antes expuesto, no sólo representan una estrategia de los laboratorios para alargar la explotación comercial exclusiva de sus productos de marca antes de la comercialización de los genéricos competidores²⁰⁰, complican la labor de los prescriptores médicos²⁰¹ sino que pueden también incrementar, de manera excesiva e innecesaria, el gasto farmacéutico de las instituciones²⁰².

En los últimos años, el costo de los productos farmacéuticos en general, ha escalado de modo impresionante debido en gran medida, a los nuevos medicamentos, como por ejemplo, los productos biológicos (de uso creciente en Oncología, Reumatología y otras especialidades médicas), los fármacos para el tratamiento de procesos infec-

¹⁹⁷ Flores Vidotti CC et al: New drugs in Brazil: Do they meet Brazilian public needs?, *Rev.Panam.Salud Pública* 2008; 24:36.

¹⁹⁸ World Health Organization: *Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment*, Chapter 15: Access to medicines in low-income countries, 2003.

¹⁹⁹ Anónimo: Gasto en medicamentos e innovación terapéutica, *Butlletí Groc*, 17:13, 2004.

²⁰⁰ Anónimo: Antiguos fármacos disfrazados de novedad, *Butlletí Groc*, 20:1, 2007.

²⁰¹ Kessler DA et al: Therapeutic-class wars – Drug promotion in a competitive marketplace, *N.Engl.J.Med.* 1994;331:1350.

²⁰² Therapeutics Initiative-Evidence Based Therapy: Increasing drug costs, are we getting good value?, *Therapeutics Letter*, Apr-Jul 2006.

ciosos por gérmenes multirresistentes y las nuevas vacunas. Se ha observado, no obstante, que si bien el gasto farmacéutico se incrementa en forma exagerada en la mayoría de países (especialmente en países desarrollados), esto no se acompaña de un mejoramiento apreciable de la salud de la población, lo que está motivando que muchos expertos propongan algún tipo de control sobre el gasto en nuevos fármacos²⁰³.

Se está cuestionando también la racionalidad del empleo de ciertos fármacos de precio muy elevado con resultados terapéuticos relativamente modestos, como sería el caso de la utilización de algunos fármacos biológicos para el tratamiento del cáncer²⁰⁴. Para muchos resulta controversial, la valoración positiva de los resultados de algunos estudios clínicos, como por ejemplo, el de uno reciente, en el que se concluye que, la adición del cetuximab (anticuerpo monoclonal) al esquema basado en platino, para pacientes con una variedad de cáncer pulmonar avanzado, representa una opción útil de tratamiento ya que prolonga la supervivencia de los pacientes de una media de 10.1 meses a 11.3 meses²⁰⁵.

Ahora bien, según la OMS, el reto de los gobiernos de proporcionar el acceso a las medicinas esenciales conteniendo al mismo tiempo los costos debe ser considerado como una parte integral de las políticas farmacéuticas de largo plazo y, desde una perspectiva más amplia, como componente de las políticas nacionales de salud y, mejor aún, de la política económica y social de un país²⁰⁶.

Podría ser considerado como un hecho favorable –desde el punto de vista económico– el que la mayor parte de los medicamentos esenciales tanto en la Lista Modelo de la OMS como en el Petitorio Nacional del Perú, no esté protegida por patentes debido a la antigüedad de dichos fármacos. No obstante, el costo de algunos medicamentos recientemente incorporados (o por incorporar) en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales representa todo un reto para las autoridades sanitarias. Así, por ejemplo, los nuevos fármacos para el tratamiento de algunas enfermedades prioritarias como, la tuberculosis, el VIH-SIDA, la malaria y algunas otras infecciones por organismos resistentes a las terapias de primera línea, tienen un precio muy elevado²⁰⁷.

En los últimos años se ha reportado una práctica que es sumamente preocupante para las autoridades sanitarias (especialmente para los seguros públicos de salud)

²⁰³ Harris, G: The evidence gap. British balance benefit vs. cost of latest drugs, New York Times, Dec.3, 2008.

²⁰⁴ Kolata G y Pollack A: Costly cancer drug offers hope but also a dilemma, New York Times, Jul.6, 2008

²⁰⁵ Pirker R. et al: Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell cancer: an open-label randomized phase III trial, Lancet 373:1525, 2009

²⁰⁶ World Health Organization: Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment, Introduction, Drugs and Money, 2003

²⁰⁷ Organización Mundial de la Salud: Selección de Medicamentos Esenciales, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, junio 2002

de países latinoamericanos incluyendo el nuestro. Es la denominada “judicialización” del derecho a la salud (y a los medicamentos). Mediante fallos judiciales se está obligando a las instituciones a proveer ciertos fármacos, generalmente nuevos, de alto precio y cuyo uso no siempre está sustentado por evidencias científicas sólidas²⁰⁸.

En el Brasil (que reconoce constitucionalmente el derecho a la salud y al acceso a los medicamentos), los pacientes están acudiendo a las Cortes para acceder a ciertos medicamentos a través del gobierno lo que genera una enorme carga administrativa, judicial y financiera. El rol de las asociaciones de pacientes es notorio y los funcionarios denuncian que, al menos en algunos casos, estas organizaciones están financiadas por los laboratorios farmacéuticos que buscan vender al gobierno, productos de precio elevado. En el Estado de Río Grande do Sul (con 11 millones de habitantes) se destinó en el 2008, \$30.2 millones en medicamentos (22% del total del gasto farmacéutico) –a través de dictámenes judiciales– para sólo alrededor de 19,000 personas. Esta situación está amenazando con ampliar las inequidades en el acceso a medicamentos para la población general²⁰⁹. No obstante, este país tiene establecida, como parte de su Política Nacional de Asistencia Farmacéutica, el Componente de Medicamentos de Dispensación Excepcional, entendiéndose como “medicamento excepcional” a aquél destinado al tratamiento de dolencias crónicas de carácter individual y cuyo costo es elevado, sea por la propia cronicidad de la enfermedad o por el alto costo unitario del fármaco²¹⁰. El gasto que demanda esta estrategia, para cubrir condiciones relativamente raras, abarca aproximadamente, la mitad del presupuesto farmacéutico del gobierno brasileño²¹¹. En Argentina se enfrenta un problema similar con los “medicamentos especiales y terapias por vía de excepción”, cuyo consumo por unos pocos centenares de pacientes, equivalía en el 2007 a aproximadamente un tercio del total gastado por las Obras Sociales en medicamentos²¹².

Entre las experiencias latinoamericanas exitosas para enfrentar el gran reto de los medicamentos de costo elevado, se podría mencionar la del Fondo Nacional de Recursos de la República Oriental del Uruguay²¹³ que tiene entre sus principales objetivos, el permitir el acceso equitativo de toda la población a un conjunto de técnicas médicas de alta especialización, asegurando su financiamiento. Establecido a fines de 1980, incorporó en el 2005 la cobertura de tratamientos con medicamentos de alto costo cuando se hallan incluidos en los protocolos o guías de tratamiento.

²⁰⁸ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, Dificultades y Retos, 2007

²⁰⁹ Biehl J et al: Judicialisation of the right to health in Brazil, *The Lancet* 373:2182, 2009.

²¹⁰ República Federativa do Brasil-Ministério Público da União: ESMPU-Manuais de Actuação: “Medicamentos Excepcionais, MDF-PFDC, N.Soaes Dantas y R.Rockenbach da Silva, 2006.

²¹¹ Epstein H: Perspectives-Patients versus patents (commentary on A.Petryna’s book: When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects), *The Lancet* 373:2189, 2009.

²¹² Lipovich P. : Receta con mensaje: la bolsa o la vida, publicado en e-fármacos, 28 julio 2008.

²¹³ Fondo Nacional de Recursos (República Oriental del Uruguay), información disponible a través de <http://www.fnr.gub.uy>

Para afrontar el problema del encarecimiento de los medicamentos esenciales, especialmente los de reciente introducción en el mercado, se podrían aplicar la mayor parte de las estrategias recomendadas para facilitar el acceso a estos insumos sanitarios básicos. En el Cuadro 6.3 se presenta las acciones fundamentales que promueve la OMS para el acceso a los medicamentos esenciales²¹⁴. Comentaremos muy brevemente algunas de estas acciones.

Cuadro 6.3

Acciones y estrategias para enfrentar el problema de los medicamentos esenciales de alto costo

(Adaptado de la OMS, Marzo 2004)

SELECCIÓN Y USO RACIONALES

- Elaboración y aplicación de guías clínicas y listas de medicamentos esenciales basadas en la evidencia
- Otras: análisis del costo-efectividad*

PRECIOS ASEQUIBLES

- Utilización de información imparcial sobre precios (a nivel internacional).
- Fomento de la competencia de precios en el mercado local.
- Adquisición al por mayor (ej. compras conjuntas) y negociación de precios.
- Estrategia de precios diferenciales.
- Eliminación de derechos, aranceles e impuestos sobre medicamentos esenciales.
- Incluir en la legislación nacional y aplicar las salvaguardas compatibles con los acuerdos de la OMC sobre los ADPIC.
- Otras: transparentar la información de precios*

FINANCIAMIENTO SOSTENIBLE

- Incremento del financiamiento público.
- Ampliación del seguro de salud mediante sistemas nacionales, locales y de los empleadores.
- Orientación del financiamiento externo (incluyendo la cooperación internacional) hacia las enfermedades prioritarias.
- Distribución racional y equitativa de los recursos públicos para medicamentos esenciales*

OTRAS ESTRATEGIAS

- Evaluar las experiencias de países vecinos para enfrentar la judicialización indebida del acceso a los medicamentos*

*Acciones / estrategias añadidas al documento original de la OMS.

²¹⁴ Organización Mundial de la Salud: Acceso equitativo a los Medicamentos Esenciales: un marco para la acción colectiva, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, marzo 2004.

Elaboración y aplicación de guías clínicas y listas de medicamentos esenciales basadas en la evidencia

La aplicación rigurosa de la evidencia en la evaluación comparativa de la eficacia, seguridad y costo de los medicamentos propuestos para ser incluidos en las guías clínicas así como en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, además de los beneficios ya expuestos en capítulos anteriores, evita que muchos fármacos de alto costo y sin un elevado valor sanitario (ej. la mayor parte de los neurolépticos atípicos²¹⁵, los bifosfonatos²¹⁶ y muchos otros nuevos medicamentos) puedan llegar a ser incorporados en estos documentos estratégicos. Adicionalmente, a fin de asegurar un uso adecuado y eficiente de los medicamentos esenciales, especialmente los nuevos, de costo elevado y/o alto riesgo de toxicidad, se debe promover la adherencia de los prescriptores a las pautas clínicas o guías clínicas de tratamiento. Algunos de estos medicamentos deberán tener restricciones de uso (ej. para determinadas especialidades médicas) o requerir una evaluación previa y autorización para su empleo (ej. para los denominados "antimicrobianos de uso restringido" a nivel de hospitales, como el de la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati de EsSalud)²¹⁷.

Evaluación económica de los nuevos fármacos: estudios de costo-efectividad

Algunos países, como Australia, Canadá, Inglaterra y Holanda utilizan las evaluaciones económicas (principalmente los estudios de costo-efectividad) para decidir el reembolso de nuevos medicamentos y en el desarrollo de guías clínicas²¹⁸. El *Esquema de Beneficios Farmacéuticos Australiano* provee un acceso subsidiado a un amplio conjunto de medicamentos (alrededor del 80% del total de prescripciones dispensadas) debiendo el paciente efectuar un co-pago fijo. Para este fin, un comité asesor evalúa el costo-efectividad (incluyendo los QALY= años de vida ajustados por calidad) de los medicamentos que podrían ser subsidiados²¹⁹. El *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* de Inglaterra y Gales, reconocido internacionalmente (y que cuenta con un grupo consultor para asesorar a otros países, como Colombia, Brasil, Tailandia y Austria, entre otros) efectúa también, en su proceso de análisis de nuevos productos farmacéuticos, evaluaciones del costo-efectividad (ratio del costo-efectividad creciente o costo por QALY). Debe precisarse que, en vez de utilizar topes o límites rígidos

²¹⁵ WHO Technical Report Series (unedited 18 May 2009) 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines.

²¹⁶ Anónimo: Gasto en medicamentos e innovación terapéutica, *Butlletí Groc* 17:13, 2004.

²¹⁷ Arnao LA y Celis JC: Consumo, indicación y prescripción de Antibióticos de Reserva en los Servicios de Medicina Interna, Cirugía y Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati M. en el 2006, Tesis para optar el Título de Especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Facultad de Medicina Humana, UNMSM, 2007.

²¹⁸ World Health Organization: *Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment*, Chapter 5: Making use of economic evaluation, *Drugs and Money*, 2003.

²¹⁹ Access to high cost drugs in Australia (Editorial), *BMJ* 329:415, 2004.

para interpretar los resultados, el NICE suele tomar sus decisiones caso por caso²²⁰. Por ejemplo, en el 2008 un informe de este instituto concluyó que el bevacizumab (anticuerpo monoclonal para uso oncológico de uso creciente en los EEUU y muchos otros países,) no resultaba costo-efectivo²²¹.

Fomento de la competencia-Política de medicamentos genéricos

La promoción de la competencia de precios es una estrategia ampliamente aceptada para la contención de los costos de los productos farmacéuticos, especialmente para aquéllos de elevado precio. Mientras un nuevo producto farmacéutico esté protegido por la patente, la empresa farmacéutica podrá imponer el máximo precio que el mercado pueda soportar²²². Con el ingreso de los medicamentos genéricos, los precios pueden reducirse de modo dramático, como ha sido el caso de los antirretrovirales de primera línea (terapia triple) en que con la adquisición de versiones genéricas se logró reducciones del 75% al 95% en los costos del tratamiento²²³. No obstante, en ocasiones, las versiones genéricas son comercializadas a un precio similar o sólo ligeramente inferior al del producto innovador.

Estrategia de precios diferenciales

Esta iniciativa –de las empresas farmacéuticas– consiste en la negociación con países en vías de desarrollo a fin de ajustar los precios (elevados) de los nuevos medicamentos esenciales a la capacidad financiera de estos países. Esta estrategia es factible económicamente con la condición de que los productos abaratados no retornen hacia países de elevados ingresos²²⁴. Una de estas experiencias ha sido la del Acceso Acelerado a los Medicamentos Antirretrovirales, en la que un grupo de empresas farmacéuticas multinacionales con ONUSIDA y otros organismos internacionales de salud, llevaron a cabo inicialmente en África y luego en América Latina a inicios del 2000²²⁵.

²²⁰ Rawlins M, Culyer AJ: National Institute for Clinical Excellence and its value judgments, *BMJ* 329:224, 2004.

²²¹ Kolata G y Pollack A: Costly cáncer drug offers hope but also a dilemma, *New York Times*, Jul.6, 2008.

²²² World Health Organization: *Drugs and Money-Prices, affordability and cost containment*, Chapter 15: Access to medicines in low-income countries, 2003.

²²³ Organización Mundial de la Salud: *Acceso equitativo a los Medicamentos Esenciales: un marco para la acción colectiva*, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, marzo 2004.

²²⁴ *Ibid.*

²²⁵ World Health Organization, *Op. cit.*

Incluir en la legislación nacional y aplicar, las salvaguardas compatibles con los acuerdos de la OMC sobre los ADPIC

A fin de proteger la salud pública, los países están en capacidad de incorporar en sus legislaciones, las salvaguardas contempladas en los acuerdos sobre los ADPIC (Aspectos de la Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio) de la OMC, como por ejemplo las licencias obligatorias y las importaciones paralelas²²⁶. Las licencias obligatorias han sido ya otorgadas en países como Indonesia y Tailandia para fármacos antirretrovirales y en el 2007 el Brasil decretó la licencia obligatoria para el efavirenz²²⁷.

De otro lado, algunos países como la India están aplicando estándares rigurosos para la patentabilidad de productos farmacéuticos habiendo rechazado, hasta el momento, la solicitud de patentes para el imatinib mesilato (Glivec[®], Novartis) y el erlotinib (Tarceva[®], Roche) en razón de un cuestionamiento sobre una supuesta mayor eficacia terapéutica de estos dos productos empleados en ciertos procesos neoplásicos²²⁸. Y, más recientemente, la India ha rechazado el patentamiento del *tenofovir disoproxil* y del *darunavir* y el Brasil el *tenofovir fumarato*, fármacos antirretrovirales de gran utilidad en razón de que en sus legislaciones se desestima la estrategia del “evergreening” término que se refiere a la práctica de extender la exclusividad de un medicamento solicitando el patentamiento de productos con variaciones menores en la molécula original²²⁹.

Se debe tener en cuenta, por último, que entre las recomendaciones de la Reunión Internacional “Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública” realizada en Lima a fines de noviembre de 2007 se acordó “*abogar para que en los tratados internacionales en materia de comercio, propiedad intelectual e inversiones (entre otros), los Estados presten debida atención a sus obligaciones en materia de acceso a los medicamentos esenciales...*”²³⁰.

²²⁶ Organización Mundial de la Salud: La globalización, el Acuerdo sobre los ADPIC y el acceso a los productos farmacéuticos en: Perspectivas Políticas sobre los Medicamentos de la OMS, Mar.2001.

²²⁷ Rossi F: Licencia obligatoria para efavirenz en Brasil, en e-farmacos, 04 mayo 2007.

²²⁸ IHS Global Insight: Compulsory licensing, an untapped potential for generic firms in India, 25 May 2009.

²²⁹ Morris K: HIV drug patents in the spotlight, The Lancet Infectious Diseases, 9:660, Nov.2009.

²³⁰ Organización Panamericana de la Salud: Memoria de la Reunión Internacional “Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública”, Lima, Perú, Nov.2007.

Instrumentos para la selección de medicamentos esenciales **7**

Parte I - Medicina Basada en Evidencias. Fuentes de Información. Guías de Práctica Clínica. Revisiones Sistemáticas

“La Medicina Basada en Evidencias se puede definir como el intento de usar la mejor información... para el diseño de estrategias y guías de práctica clínica en aras de cerrar o aminorar el vacío existente entre la teoría racional demostrada y la práctica clínica intuitiva”
(Ortega CM y Cayuela DA, 2002)²³¹.

En el presente capítulo y en los dos siguientes, se revisará brevemente, el concepto de Medicina Basada en Evidencias y algunos de los instrumentos y recursos técnicos utilizados en la selección de los medicamentos esenciales.

En el momento actual, los sistemas de salud se organizan y tratan de cumplir del modo más eficiente y equitativo, las funciones básicas de promoción y recuperación de la salud así como de prevención de las enfermedades. La gestión de la salud a nivel de los países, adopta diversas modalidades; sin embargo, casi todos los sistemas deben afrontar un conjunto de retos similares, destacando entre ellos, el conciliar los presupuestos –generalmente restringidos– a los costos elevados y crecientes de las tecnologías sanitarias.

Como una contribución importante a la racionalidad y a la eficiencia del uso de la tecnología (incluyendo los productos farmacéuticos), han surgido desde principios de la década de los noventa, instrumentos estratégicos como la “Medicina Basada en Evidencias”, la “Gestión Clínica” y la “Evaluación de Tecnologías de Salud” que comparten una característica distintiva relacionada con la forma como se utiliza y maneja la información.

La Medicina Basada en Evidencias

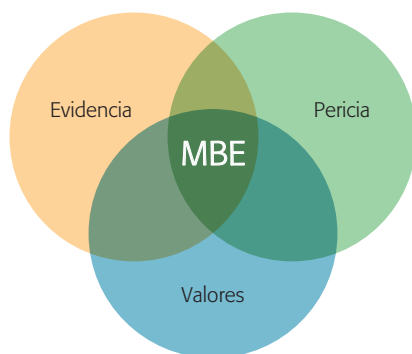
Los profesionales de salud, en su trabajo cotidiano, deben tomar numerosas decisiones. Por ejemplo, tienen que elegir una prueba diagnóstica o un esquema de tratamiento entre muchas opciones disponibles. Para realizar correcta y eficientemente esta tarea deben contar con muy buena información. En la actualidad se viene incorporando de modo creciente, los principios de la llamada “Medicina Basada en Evidencias”, la que establece que cada decisión que se tome, debe estar sustentada por una investi-

²³¹ Ortega CM, Cayuela DA: Medicina Basada en la Evidencia: una crítica filosófica sobre su aplicación en la atención primaria. Rev. Esp. Salud Pública 2002; 76:115-120.

gación que demuestre que aquélla es la más adecuada desde una perspectiva de racionalidad.

El término Medicina Basada en Evidencias (MBE) fue utilizado por primera vez por Gordon Guyatt hace aproximadamente 18 años²³². Su finalidad es brindar un cuidado de alta calidad a los pacientes y por ende, a la sociedad. Significa, asimismo, proveer una atención de salud en base a la mejor información, procedente de la investigación científica (evidencia), sin dejar de lado los valores propios de cada paciente y la pericia del profesional de salud (Gráfico 7.1).

Gráfico 7.1
Medicina Basada en Evidencia
(MBE)



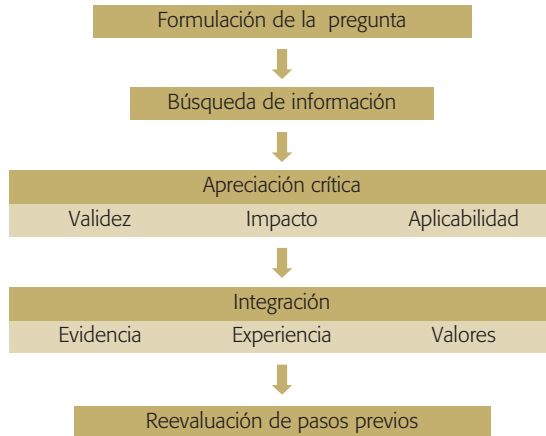
Según David Sackett²³³, otro de los iniciadores de esta corriente, la MBE es un proceso que consta de cinco pasos (Gráfico 7.2):

- **Paso 1.-** Convertir la necesidad de información en una pregunta que pueda ser respondida.
- **Paso 2.-** Buscar la mejor información que sirva para responder la pregunta.
- **Paso 3.-** Apreciación crítica de la evidencia, en lo concerniente a su *validez* (cercanía a la verdad), *impacto* (tamaño del efecto) y su *aplicabilidad* (utilidad para la práctica clínica).
- **Paso 4.-** Integrar la apreciación crítica, la pericia profesional y los valores del paciente.
- **Paso 5.-** Evaluar la efectividad y la eficiencia de los pasos 1- 4.

²³² Haynes B, Guyatt G: Evidence-Based Medicine. ACP J. Club, Ann.Intern.Med. 1991; 14(Suppl.2):A-16.

²³³ Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. 2nd edition. London, Churchill Livingstone, 2000.

Gráfico 7.2
Pasos de la Medicina Basada en Evidencias



Aunque los profesionales de salud requieren frecuentemente de información, no siempre son capaces de precisarla de modo adecuado. Es por ello que los iniciadores de la corriente de la MBE recomiendan la construcción de una pregunta estructurada, que permita delimitar o precisar la necesidad de información y hacer más fácil la búsqueda.

Hay cuatro elementos básicos en la formulación apropiada de una pregunta y para recordarlos, se puede utilizar el término mnemotécnico "PICO" que servirá para guiar el proceso de búsqueda (Gráfico 7.3):

- *El paciente y/o problema de interés (P)*
- *La intervención principal (I), que usualmente es un tratamiento nuevo*
- *La comparación o el control (C)*
- *El resultado o desenlace de interés (O, de outcome, en inglés)*

Gráfico 7.3
Elementos para precisar la información a buscar



La ventaja de formular las preguntas específicas con el formato PICO, es que se define sin ambigüedad lo que se pretende conocer y ayuda a realizar la búsqueda bibliográfica, ya que para cada tipo de pregunta corresponde un tipo de estudio con el diseño adecuado para responderla. En este sentido, identificar las fuentes de información óptimas depende en gran medida del tipo de preguntas y del tiempo disponible para responderlas²³⁴ (ver caso ilustrativo).

Sobre la calidad de la evidencia

Los contenidos de las publicaciones no poseen igual calidad. Algunos son estudios muy sólidos y otros tienen una calidad dudosa. Tradicionalmente, el nivel de calidad de la evidencia se asigna teniendo en cuenta el diseño utilizado en la investigación: el nivel más elevado se asigna a los ensayos clínicos. Se han elaborado y aplicado diversas clasificaciones de niveles de evidencia; una de las más utilizadas ha sido la de la U.S. *Preventive Services Task Force* (USPSTF)²³⁵. Sin embargo, actualmente se propugna la Clasificación GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) por su mayor rigor y simplicidad (Cuadro 7.1)²³⁶.

Cuadro 7.1

Criterios para asignar el grado de evidencia

(Sistema GRADE)

Tipo de evidencia

- Ensayo aleatorizado: ALTA
- Estudio observacional: BAJA
- Cualquier otra evidencia: MUY BAJA

*Disminuir el grado si existe:

- Limitación importante (-1) o muy importante (-2) en la calidad del estudio
- Inconsistencia importante (-1)
- Alguna (-1) o máxima (-2) incertidumbre sobre si la evidencia es directa o indirecta
- Información imprecisa o escasa (-1)
- Alta probabilidad de sesgo de información (-1)

*Aumentar el grado si existe:

- Evidencia de asociación fuerte: riesgo relativo significativo >2 (o <0.5) basado en evidencia consistente derivada de 2 o más estudios observacionales sin factores de confusión plausibles (+1)
- Evidencia de asociación muy fuerte: riesgo relativo significativo >5 (o <0.2) basado en evidencia directa, sin amenazas importantes para la validez (+2)
- Evidencia de una gradiente dosis respuesta (+1)
- Todos los factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto (+1)

²³⁴ AIS Nicaragua-Coordinación Interinstitucional de Medicamentos Esenciales: Boletín N° 24, p.7, Mar.2004.

²³⁵ Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, for the Methods Work. Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S.Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am.J.Prev.Med.*2001; 20(3S):21-35.

²³⁶ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al.: GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328:1490.

La fuerza de una recomendación traduce hasta qué punto se puede confiar en que la puesta en práctica de la recomendación acarreará más beneficios que riesgos. La graduación de la fuerza de las recomendaciones en el sistema GRADE es más simple que en otros sistemas ya que sólo considera dos categorías: *recomendaciones fuertes y débiles* (ambas pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención) (Gráfico 7.4). En el caso de una recomendación fuerte a favor se confía en que los efectos beneficiosos superan a los perjudiciales. En el caso de una recomendación a favor pero débil se concluye que, de cumplir la recomendación, los efectos beneficiosos probablemente superen a los perjudiciales aunque no se tiene una completa certeza.

CASO ILUSTRATIVO*:

Se presenta, a continuación, un pedido efectuado a un comité farmacoterapéutico para la compra de un medicamento. Este caso será retomado más adelante, en el presente capítulo y en los dos siguientes (8 y 9), para ilustrar la aplicación de algunos de los instrumentos técnicos de selección de medicamentos.

*Solicitud al Comité Farmacoterapéutico de un Hospital para la compra, por fuera del Petitorio, del producto glucosamina + condroitina (combinación a dosis fija)

“Un médico general de un hospital ha solicitado al comité farmacoterapéutico la autorización de compra del referido producto, no incluido en la Lista (Petitorio) de Medicamentos Esenciales para ser utilizado por una de sus pacientes: mujer de 66 años con dolor en la rodilla derecha. La paciente había sido evaluada por el reumatólogo, quien diagnosticó osteoartritis de rodillas y advirtió sobre las exacerbaciones del dolor. El pedido se sustenta, según el médico, en una publicación en la que se afirma que el tratamiento con glucosamina y condroitina es de utilidad para controlar el dolor en pacientes con enfermedad articular degenerativa”.

A fin de proceder a la búsqueda de información, el comité podría formular una pregunta del siguiente modo, tomando como base la palabra mnemotécnica PICO:

P, paciente: -“Mujer de 66 años con exacerbación del dolor por osteoartritis de rodillas”
Se debe ser lo más concreto posible en cuanto a las características relevantes de la paciente (edad, sexo, raza, situación clínica, entre otras)

I, intervención: -“...la administración de glucosamina y condroitina ...”

La intervención es el tratamiento propuesto.

C, comparación: -“...comparada con un tratamiento convencional: paracetamol...”

Podría compararse también con placebo, con otro medicamento, un tratamiento no farmacológico o, incluso, con ninguna intervención terapéutica.

O, (outcome), resultado final: -“¿reduce el dolor?”

La pregunta podrá, entonces, ser planteada de esta manera: ¿en un adulto mayor con osteoartritis de rodillas, tiene la glucosamina más condroitina mayor eficacia para el alivio del dolor que el paracetamol?

Grafico 7.4

Niveles de evidencia y fuerza de la recomendación en el Sistema GRADE



El paradigma de la Medicina Basada en Evidencias se ha extendido a todos los campos de la salud, incluida la salud pública. Sus principios y procedimientos han llegado a ser de gran utilidad tanto en la selección como en el uso de medicamentos.

Fuentes de información de medicamentos

La magnitud de la nueva información sobre Ciencias de la Salud y Medicamentos así como la rapidez con la que se genera, constituyen un difícil y permanente desafío para la actualización de los profesionales prescriptores y dispensadores²³⁷. El número de medicamentos comercializados en los últimos años ha experimentado un increíble aumento. El país, a setiembre de 2009, contaba con 17,667 productos farmacéuticos registrados y vigentes, número que representa un incremento del 31% en relación a los existentes en el año 2005²³⁸.

En este contexto, los nuevos medicamentos que podrían servir para atender las necesidades sanitarias prioritarias del país, deben ser evaluados aplicando los criterios de selección de medicamentos esenciales tales como eficacia, seguridad y costo, entre otros. Para ello deberá realizarse un análisis crítico de la literatura así como el seguimiento de las reacciones adversas en el caso de la seguridad y del análisis de la información disponible a nivel local en el caso del costo²³⁹.

Con el fin de utilizar efectivamente la literatura sobre Ciencias de la Salud y Medicamentos, es importante estar familiarizados con las diferentes fuentes de información disponibles, las que pueden clasificarse en tres categorías: primarias, secundarias y terciarias.

Los **fuentes de información primaria** constituyen los pilares de la información biomédica y son consideradas como las más importantes y actualizadas. Están representadas por las investigaciones científicas o ensayos clínicos y, en general, por los trabajos de investigación originales. Incluyen los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, los

²³⁷ Figueras A: Información esencial sobre medicamentos: una necesidad permanente, en Alertas DIGEMID 1997 – 2000. Ministerio de Salud, 2001.

²³⁸ DIGEMID-MINSA: Sistema Integrado SI-DIGEMID, Set. 2009.

²³⁹ World Health Organization: Drug and Therapeutics Committees. A Practical Guide, 2003.

estudios de cohortes, de casos y controles, las investigaciones individuales, así como la descripción de casos.

Las revistas se consideran como el principal vehículo de comunicación de la información científica; tienen la ventaja de contener las publicaciones originales y de entregar la información más reciente, pero sus principales desventajas son su tamaño y la calidad variable de su contenido. Existen revistas especializadas en medicamentos y terapéutica como el *Annals of Pharmacotherapy* o revistas médicas generales como *Annals of Internal Medicine*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *The Lancet* y *British Medical Journal*. El número de revistas en Ciencias de la Salud es muy elevado: se editan más de 20,000 revistas anuales y cada una de ellas incluye muchos estudios.

Actualmente, se puede tener acceso a revistas a través del INTERNET, incluyendo a los artículos recientemente publicados. El IDIS (Iowa Drug Information Service) editado por el Servicio de Información de Medicamentos de la Universidad de Iowa de los Estados Unidos de Norteamérica, proporciona artículos completos y seleccionados sobre medicamentos y terapéutica procedentes de aproximadamente 200 revistas medicas desde el año 1966 a la fecha.

Se consideran **fuentes de información secundaria**, los recursos que indexan la literatura primaria y sus resúmenes. La indexación es un proceso en el cual, mediante términos específicos (MeSH), se clasifica a los estudios de investigación primaria. Múltiples recursos de este tipo están disponibles siendo los más útiles y utilizados: el MEDLINE, el EMBASE y el International Pharmaceutical Abstracts (IPA). MEDLINE es la base más accesible y ampliamente utilizada en Medicina y Ciencias de la Salud; se tiene acceso libre a través de la World Wide Web. El acceso al IPA y al EMBASE se realiza previa suscripción. Cada base tiene su propia metodología de búsqueda; MEDLINE y EMBASE incluye tutoriales para ayudar al usuario a aprender a navegar para encontrar información de interés.

Las **fuentes de información terciaria** resumen, integran y evalúan los informes de investigación original. Se usan, generalmente, como referencias rápidas porque están fácilmente disponibles. Su empleo es sencillo y provee información concisa. En esta categoría se incluye a los libros de texto, compendios y bases de datos. Son ejemplos de estas fuentes: la base de datos (no debe confundirse con fuentes secundarias en la presentación de bases de datos electrónicas) del Micromedex, Stat!Ref. (www.statref.com) y UpToDate (www.uptodate.com) así como los artículos de revisión incluidos en revistas. Se debe destacar, entre las fuentes terciarias (en formato impreso y electrónico), el British National Formulary que es actualizado en forma semestral y cuyo acceso es gratuito –para usuarios de algunos países como el nuestro– a través del Internet (www.bnf.org).

Es necesario tener en cuenta que la literatura procedente de la industria farmacéutica –que comprende materiales promocionales– incluyendo artículos en revistas científicas, separatas y textos tienden a exagerar los beneficios de los productos que están siendo promovidos minimizando sus potenciales efectos dañinos²⁴⁰.

Estrategia de búsqueda y el uso del INTERNET

La aparición del INTERNET ha cambiado profundamente la forma de buscar información posibilitando un acceso cómodo y ágil a muchas fuentes de información. Los buscadores de INTERNET permiten encontrar la información deseada en forma rápida. No obstante, para una búsqueda eficaz y eficiente es indispensable precisar la información que se requiere, la que debe ser explicitada tal como se ha expuesto en el acápite de Medicina Basada en Evidencias.

Otro aspecto crucial es conocer cómo funcionan los buscadores. Por ejemplo, Pubmed es más eficiente si se utiliza los términos MeSH y el lenguaje Booliano. Se trata de hacer la búsqueda “sensible”, es decir, que no se excluya publicaciones que realmente son de interés y “específica” para que el número de publicaciones no deseadas sea el menor posible. Se recomienda leer siempre los manuales o instrucciones del buscador antes de utilizarlos.

La estrategia de búsqueda es un aspecto clave y a la vez complejo que debe merecer todo el tiempo que sea necesario para asegurar que el proceso a realizar sea reproducible, sistemático, exhaustivo y preciso lo que contribuirá a disminuir los sesgos de selección. La utilización de bases de datos electrónicas permite el diseño de estrategias de búsqueda ordenada y fácilmente reproducibles, disminuyendo los sesgos. Se debe tener en cuenta que el interés de obtener un número elevado de trabajos sobre un determinado tema puede ocasionar un aumento en el volumen de publicaciones no relevantes, y por el contrario, una búsqueda excesivamente selectiva puede omitir documentos relevantes por no ajustarse a la estrategia de búsqueda. En el Anexo 3 se presenta una lista seleccionada de recursos de información sobre medicamentos y terapéutica.

Clasificación de las fuentes de información según R.B.Haynes

La clasificación de fuentes de información antes expuesta (primarias, secundarias y terciarias), aunque muy difundida, no permite un uso rápido y práctico de la información para manejar un problema de salud concreto por lo que se considera más apropiada la clasificación propuesta por R.B.Haynes²⁴¹. Según el planteamiento de Haynes, el conocimiento está en vías de construcción, ubicándose en la base los es-

²⁴⁰ World Health Organization: How to develop a National Formulary based on the WHO Model Formulary –A practical guide – 5.- Additional sources of information, 2004.

²⁴¹ Haynes B.: Of studies, syntheses, synopses, summaries and systems: the “5S”: evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid. Based Nurs.* 2007;10:6-7.

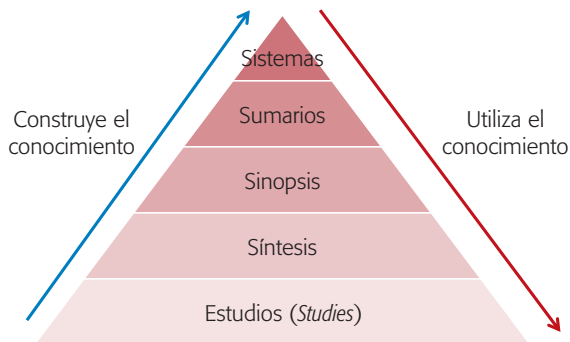
tudios primarios y a partir de ellos se va construyendo el conocimiento mediante un proceso de síntesis; los ejemplos más representativos son las revisiones sistemáticas y los metanálisis.

Podríamos, entonces, clasificar las fuentes de información farmacoterapéutica a partir del modelo piramidal de las "5 S" de Haynes (Studies, Syntheses, Synopses, Summaries y Systems), lo que permitirá evaluar en qué medida se dispone de los recursos necesarios para ser utilizados por los profesionales en la atención de salud.

En este esquema (Gráfico 7.5), partiendo desde el nivel inferior, se encuentran:

- **Estudios (Studies):** se incluyen aquí los estudios originales: ej. ensayos clínicos
- **Síntesis:** comprende las revisiones sistemáticas y metanálisis
- **Sinopsis:** resúmenes estructurados de artículos originales (estudios) y síntesis
- **Sumarios o compendios (Summaries):** resúmenes de varios estudios sobre un tema y guías de práctica clínica
- **Sistemas:** sistemas informatizados de ayuda para la toma de decisiones

Gráfico 7.5
Clasificación de las fuentes de información para la toma de decisiones
(Haynes, 2007)



En el Cuadro 7.2 se detalla mejor la clasificación "5S" de Haynes.

Cuadro 7.2
Fuentes de información para la toma de decisiones, "5S"
(Haynes, 2007)

	Descripción	Ejemplos
Sistemas	Sistemas de soporte computarizados. Brindan apoyo para la toma de decisiones clínicas. Están organizados para la utilización de la información en pacientes individuales, en base a la mejor evidencia disponible. El sistema está integrado con la historia clínica virtual	Actualmente se hallan en proceso de construcción. Ej. en el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido
Sumarios (compendios)	Recursos informativos que se caracterizan por reunir lo fundamental y clínicamente importante sobre un problema de salud. Presentan información resumida, sintetizada y orientada por enfermedades	Guías de Práctica Clínica <i>Up to Date</i> <i>Clinical Evidence</i>
Síntesis	Breves descripciones de artículos originales y revisiones sistemáticas	<i>ACP Journal Club</i> <i>Evidence Based Medicine</i> <i>Bandolier</i>
Síntesis	Comprenden las revisiones sistemáticas y metanálisis	Colaboración Cochrane
Estudios (Studies)	Son los estudios originales. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados son los que proveen los resultados de mayor calidad cuando la pregunta es sobre la eficacia de una intervención (ej. un tratamiento)	<i>PubMed</i> Embase Publicaciones en diversas revistas médicas

Guías para la práctica clínica (guías clínicas)

Según la clasificación de Haynes, las Guías para la Práctica Clínica constituyen sumarios o compendios. En la actualidad estos documentos reúnen la mejor información disponible, organizada de tal manera que se pueda utilizar sin mayor dificultad para optimizar la calidad de la labor clínica.

Se define a las Guías para la Práctica Clínica (GPC) como un conjunto de "recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas para un problema de salud o una condición clínica específica"²⁴².

²⁴² Institute of Medicine-Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a new program. Field MJ, Lohr KN (editors), Washington DC, National Academy Press, 1990.

Las GPC representan una valiosa herramienta estratégica que disponen los sistemas de salud para hacer frente a la gran presión existente por el aumento de la demanda de atención, una población de mayor edad –y con más problemas médicos– así como por los elevados costos sanitarios. A ello se suman las grandes variaciones en la práctica clínica y en la calidad del servicio brindado que pueden conducir a un cuidado sanitario inapropiado por sobreutilización o subutilización de los servicios de salud.

Utilidad de las guías de práctica clínica

Dado que las GPC resumen, de modo sistematizado, la mejor evidencia disponible, el uso de ellas permite mejorar la calidad de la atención de salud, reduciendo el uso de intervenciones innecesarias, ineficaces o nocivas. Contribuyen a un mejor tratamiento de los pacientes aumentando la posibilidad de lograr el máximo beneficio terapéutico con el menor riesgo de daño y a un costo aceptable. Permiten también tomar en cuenta las preferencias y los valores del paciente, la experiencia del clínico así como la disponibilidad de los recursos.

Elaboración de las guías de práctica clínica

Tradicionalmente, las GPC han sido elaboradas en base al consenso entre expertos, sin embargo este proceso tiene limitaciones y no suele ser sistemático por lo que puede conducir a conclusiones defectuosas. Las guías se pueden clasificar de acuerdo a quién y cómo se confecciona:

- Autor único. La GPC confeccionada traduciría la opinión del experto.
- Panel de expertos. Se elabora usando la opinión de un grupo de expertos.
- Panel de expertos que trabajan en base a una metodología definida.

Al inicio, el proceso de elaboración de las GPC enfrentaba muchas dificultades, algunas de ellas relacionadas con la metodología aplicada. Con el tiempo esos problemas se han ido superando y en la actualidad algunos países cuentan con organismos especializados en la preparación de guías que emplean metodologías rigurosas y reproducibles lo que les permite obtener documentos de muy buena calidad. Entre las instituciones que han desarrollado una notable capacidad para la elaboración de GPC se puede mencionar a **NICE**²⁴³ (*National Institute for Health and Clinical Excellence de Inglaterra y Gales*), **SIGN**²⁴⁴ (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, de Escocia*), **AHRQ**²⁴⁵ (*Agency for Healthcare Research and Quality, EEUU*) y el **New Zealand Guidelines Group**²⁴⁶ (*Nueva Zelanda*).

²⁴³ <http://www.nice.org.uk>

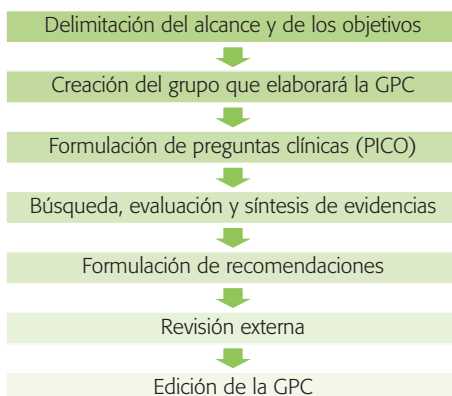
²⁴⁴ <http://www.sign.ac.uk>

²⁴⁵ <http://www.ahrq.gov>

²⁴⁶ <http://www.nzgg.org.nz>

La producción de GPC, involucra un proceso sistemático y multidisciplinario en el que participan los usuarios y beneficiarios: médicos generales y especialistas, otros profesionales de salud, expertos en la metodología y manejo de la evidencia, pacientes e instituciones académicas. Al inicio se definen el alcance y los objetivos de la guía. Los puntos que serán abordados se expresan en forma de preguntas para luego, emprender la búsqueda, evaluación y síntesis de la literatura. Se debe, entonces, formular recomendaciones y, finalmente, efectuar la revisión externa y emplear formatos apropiados de acuerdo al público objetivo (Gráfico 7.6).

Gráfico 7.6
Desarrollo de una guía de práctica clínica



Las GPC deberían tener como sustento la mejor evidencia disponible e incluir una declaración sobre la fortaleza de sus recomendaciones. La evidencia puede graduarse según su *nivel*, *calidad*, *pertinencia* y *fortaleza*. El 'nivel' de evidencia lo da el diseño del estudio (que minimiza los sesgos). La 'calidad' se relaciona con los métodos usados para minimizar los sesgos. La 'relevancia' se refiere al alcance de los hallazgos de la investigación (para ser aplicados en otros escenarios). La 'fuerza' de la evidencia es la magnitud del efecto encontrado en el ensayo clínico: si en un estudio se encuentra un efecto fuerte, probablemente sea verdadero y clínicamente relevante (ver la clasificación antes descrita del sistema GRADE).

Adaptación de las guías de práctica clínica

La experiencia internacional permite estimar la duración del proceso de elaboración de una GPC en dos años como promedio, con un costo de varios miles de dólares. Ahora bien, considerando que para los problemas clínicos más frecuentes existen ya GPC de muy buena calidad, desarrolladas por instituciones de reconocido prestigio, la adaptación demandará un proceso más corto (suele durar, en promedio, unos 6

meses) y resultará menos costoso. Es necesario precisar que este proceso debe ser sistemático, riguroso y reproducible.

Para ese fin, debe conformarse un grupo técnico para la adaptación de la guía, con habilidades similares a las de un grupo que elabora GPC. El grupo, debe definir los aspectos que va a contener la guía, realizar el proceso de búsqueda de las GPC, calificar su calidad metodológica aplicando el instrumento AGREE ²⁴⁷, decidir lo que se va a tomar de una guía y reformular las recomendaciones. Para las preguntas no resueltas se deberá realizar el proceso de búsqueda, apreciación y resumen de la evidencia para cada una de ellas.

El AGREE es un instrumento para la evaluación de la calidad de las GPC, evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de ciertos aspectos de las recomendaciones (ver Anexo 4); ayuda, por lo tanto, a apreciar la validez de una guía. Los criterios empleados por el AGREE han sido definidos por investigadores con amplia experiencia en evaluar GPC de varios países. El instrumento AGREE tiene 6 áreas (1: alcance y objetivo de la guía, 2: participación de los implicados, 3: rigor en la elaboración, 4: claridad y presentación, 5: aplicabilidad, 6: independencia editorial) con 23 criterios, lo que permite calificar a la guía. De acuerdo al puntaje una guía puede ser, "Muy recomendada" si su puntuación supera los 60 puntos, "Recomendada con condiciones o modificaciones" si su puntuación es 30-60, en cuyo caso podrían realizarse modificaciones y volverla a reevaluar o podría recomendarse si no existieran más GPC sobre el tema y "No recomendada" si los valores obtenidos son inferiores a los anteriores.

Implementación de las guías de práctica clínica

El contar con una GPC no significa que ella será fácilmente aplicada, debe haber todo un proceso de implementación y verificación continua de la utilización de la guía. Para ello, el primer paso es la difusión, de tal forma que los profesionales estén enterados de ella y la apliquen.

Para la implementación de una GPC hay que efectuar antes, un análisis del lugar en donde se va a utilizar. Será necesario tener en cuenta los aspectos peculiares de los servicios, identificar las barreras y los facilitadores del cambio. Se tiene que precisar los aspectos que mejorarán al aplicar la guía y aquéllos que no dependen de ella. Habrá que evaluar la resistencia al cambio, los posibles factores que pudiesen entorpecer la implementación y las actitudes negativas entre los destinatarios de la guía.

Entre las medidas útiles que facilitan la implementación se encuentran: la publicación de la guía en revistas profesionales, la utilización de los nexos de comunicación de los colegios profesionales y otros grupos de interés, utilización de estrategias educativas eficaces, incorporación de la GPC en procedimientos de rutina (ej. en los relacionados con la garantía de calidad). Se debe lograr también, el respaldo de grupos

²⁴⁷ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, en la dirección electrónica: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf> (Acceso: 10 Oct.2009).

de clínicos clave y que los expertos influyentes visiten los lugares de aplicación de las guías. Se debe, asimismo, formular y usar indicadores para evaluar la efectividad del proceso de implementación.

Finalmente, se debe tener presente que en el país se dispone de una Norma Técnica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica²⁴⁸ y que la Ley 29459 establece, en su Artículo 31, que *“la Autoridad Nacional de Salud fomenta el desarrollo de protocolos y guías farmacoterapéuticas para garantizar la correcta asistencia a los pacientes”*²⁴⁹.

CASO ILUSTRATIVO* (continuación):

Pedido efectuado a un comité farmacoterapéutico para la compra de un medicamento. Caso utilizado para ilustrar la aplicación de algunos de los instrumentos técnicos de selección de medicamentos.

*Ahora bien, volviendo al caso, sobre la solicitud a un Comité Farmacoterapéutico Hospitalario, se había formulado ya, según el término mnemotécnico PICO, la pregunta “en el adulto mayor con osteoartritis de rodillas ¿tiene la glucosamina + condroitina, mayor eficacia para el alivio del dolor que el paracetamol?”. La búsqueda de información se realizará con los buscadores TRIP Database²⁵⁰ y SUMsearch²⁵¹, y dado que no se ubica un sistema de información relacionado con el motivo de consulta, se procede a revisar las guías de práctica clínica (que, como ha sido ya explicado, representan compendios o sumarios). Para ubicarlas se elige el portal del National Guideline Clearinghouse™ (NGC)²⁵², en el que se encuentran tres guías: la guía clínica para el dolor de rodillas de la Universidad de Michigan²⁵³ (en esta guía se refiere que la asociación de glucosamina y condroitina se utiliza para el alivio del dolor en osteoartritis. La siguiente guía que se consulta es la del Ministerio de Salud de Singapur²⁵⁴ (para osteoartritis de rodillas, que establece que se podría usar estas sustancias sólo cuando han fallado otras medidas). Una tercera GPC, que corresponde al NICE²⁵⁵, recomienda no utilizar glucosamina o condroitina en el tratamiento de la osteoartritis. En conclusión, la pregunta aún no ha podido ser respondida en forma clara.

²⁴⁸ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial 422-2005/MINSA

²⁴⁹ Ley 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Art.31, 26 Nov.2009

²⁵⁰ <http://www.tripdatabase.com/>

²⁵¹ <http://sumsearch.uthscsa.edu>

²⁵² <http://www.guideline.gov>

²⁵³ University of Michigan Health System: Knee pain or swelling: acute or chronic. Ann Arbor, University of Michigan Health System, p.9, 2005, disponible en: <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/knee.pdf> (Acceso el 10 Oct.2009)

²⁵⁴ Clinical Practice Guidelines. Osteoarthritis of the Knees. Singapore Society of Rheumatology. Chapter of Rheumatologists College of Physicians, Singapore. College of Family Physicians Singapore. Ministry of Health Singapore. MOH Clinical Practice Guidelines. pp.19-20, disponible en: http://www.moh.gov.sg/mohcorp/uploadedFiles/Publications/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/OA%20Knees%20booklet.pdf (Acceso el 10 Oct.2009).

²⁵⁵ The National Collaborating Centre for Chronic Conditions funded to produce guidelines for the NHS by NICE Osteoarthritis National Clinical Guideline for Care and Management in Adults, Feb.27 2008, pp.145-160, disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG059FullGuideline.pdf> (Acceso el 10 Oct.2009).

Revisiones Sistemáticas y Metanálisis

Un profesional de la salud dedicado a la atención de pacientes tiene necesidades de actualizar sus conocimientos, pero suele encontrarse con varios obstáculos, como los siguientes: el crecimiento exponencial de las publicaciones, que hace muy difícil mantenerse al día; otra dificultad es que puede haber un estudio a favor de un tratamiento y otro en contra ¿en cuál confiar? Finalmente, debe traducir los hallazgos de un ensayo clínico a partir del artículo publicado, en una decisión clínica concreta, como la de solicitar un examen o iniciar un tratamiento. Las publicaciones usualmente son elaboradas por un investigador pensando en otro investigador y no en un profesional clínico que va a utilizar la información. En tal situación, las revisiones sistemáticas de la evidencia podrían ser de gran utilidad.

Las revisiones pueden ser narrativas, sistemáticas y metanálisis. En las revisiones narrativas se analiza un tema en forma más o menos exhaustiva, por un experto en la materia. Él es quien decide cómo llevarla a cabo. En la revisión narrativa se aborda, por lo general, aspectos diversos tales como: epidemiología, etiología, fisiopatología, diagnóstico, pronóstico y/o terapia de una entidad clínica. El cuerpo de la revisión narrativa se presenta en forma descriptiva sin declarar explícitamente los métodos utilizados para obtener, seleccionar y resumir la información presentada.

En las revisiones sistemáticas, en cambio, se resume la evidencia respecto a una pregunta específica, en forma estructurada, explícita y sistemática. Se detalla el método utilizado para buscar, seleccionar, analizar y sintetizar la evidencia. Cuando los resultados de los estudios individuales se combinan cuantitativamente usando métodos estadísticos, se obtiene un metanálisis. En el Cuadro 7.3 se contrasta las características de las revisiones narrativas y sistemáticas.

Cuadro 7.3
Diferencias entre la revisión sistemática y la revisión narrativa

Características	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Foco de interés	Es un tema	Es una pregunta
Estrategia de búsqueda	No especificada	Claramente especificada
Criterios de selección de los estudios	No especificados	Especificados y aplicados
Evaluación de la calidad de la información	No es explícita ni rigurosa, variable según estudios	Explícita. Se emplea métodos establecidos
Análisis de la información	Variable	Riguroso y crítico
Síntesis	Narrativa	Narrativa o cuantitativa (metanálisis)

La principal ventaja de una revisión sistemática es la síntesis de información para una pregunta clínica específica, que le permitirá al profesional clínico resolver sus dudas en forma eficiente. El metanálisis es una revisión sistemática, en la que ha sido posible resumir en un número toda la evidencia disponible, aumentando la potencia estadística y la precisión del resultado.

Las revisiones sistemáticas plantean nuevas hipótesis para futuros estudios y detectan áreas en las que la evidencia científica no existe. La elaboración de revisiones sistemáticas está limitada por la cantidad y la calidad de los estudios previamente realizados. El proceso suele ser largo y costoso, requiere tiempo y dedicación; sin embargo, resulta menos costoso que otro tipo de estudios y posee un mayor nivel de impacto.

Las revisiones sistemáticas pueden ser afectadas por sesgos de publicación, que ocurre cuando muchos trabajos científicos, con resultados “negativos” (aquellos que no hallan diferencias significativas o con resultados en contra de la hipótesis de estudio) no llegan a publicarse, o tardan más en hacerlo o son menos citados en otras publicaciones. Si no se toma en cuenta estos estudios se puede sesgar los resultados de las revisiones y los metanálisis. Existen diversas instituciones dedicadas a realizar revisiones sistemáticas, destacando la Biblioteca de la Colaboración Cochrane (*The Cochrane Collaboration*)²⁵⁶. En el Cuadro 7.4 se muestra las etapas principales del proceso de desarrollo de una revisión sistemática.

Cuadro 7.4

Proceso de desarrollo de una revisión sistemática

1. Planteamiento de la pregunta para la revisión
2. Definición de criterios de selección (inclusión y exclusión) de los estudios, teniendo en cuenta:
 - Participantes
 - Intervención y comparación
 - Resultados de interés (desenlaces)
 - Diseño y calidad metodológica
3. Búsqueda de los estudios
 - Estudios publicados
 - Estudios no publicados
4. Selección de los estudios
5. Evaluación de la calidad de los estudios
6. Extracción de la información necesaria de los estudios
7. Análisis de la información
 - Evaluación de la heterogeneidad
 - Síntesis de los resultados: medidas de resumen, modelos
 - de efectos fijos o aleatorios
 - Análisis del sesgo de publicación
 - Análisis de sensibilidad
8. Interpretación de los resultados

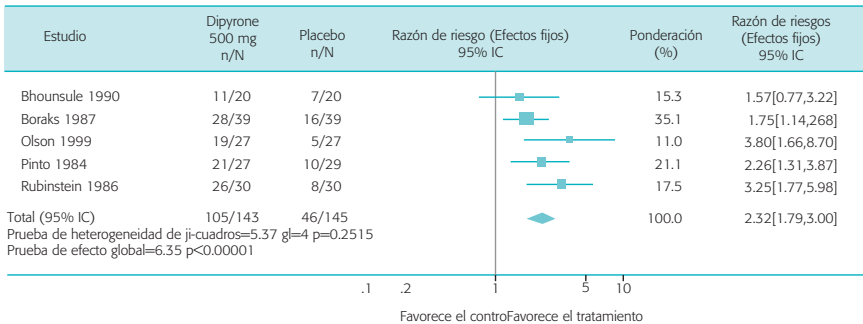
²⁵⁶ <http://www.cochrane.org/>

Como ha sido ya referido, el metanálisis utiliza métodos estadísticos para resumir los datos de diversos estudios en un solo indicador. Antes de realizar el metanálisis es necesario estimar la ausencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos. Para esa evaluación, se utilizan pruebas estadísticas denominadas tests de heterogeneidad, de modo que mientras menos heterogéneos (más parecidos) sean los resultados, será más probable que las diferencias entre los estudios se deban al azar y mientras mayor sea la heterogeneidad, mayor será la probabilidad de que los resultados se deban a que los estudios toman distintos universos de pacientes, intervenciones, comparaciones o resultados de interés primarios (*outcomes*). Si se demuestra heterogeneidad entre los estudios, no se debe integrar los resultados en un metanálisis. En estos casos se recomienda hacer una revisión sistemática sin metanálisis.

Los resultados del metanálisis se presentan en tablas y en forma gráfica. Como ejemplo tomaremos el metanálisis "*Dipirona (DCI: metamizol) en dosis única para el dolor agudo postoperatorio*"²⁵⁷. En el Gráfico 7.7 se muestra los resultados de cada uno de los estudios representados por los pequeños cuadrados (y las líneas hacia los lados, sus intervalos de confianza), la medida resumen de todo el metanálisis se muestra como un rombo negro. Si este rombo cae al lado derecho (mayor que 1) favorece al tratamiento y si cae al lado izquierdo (menor que 1) favorece al control (placebo). En este ejemplo el resultado favorece a la dipirona.

Gráfico 7.7
Metanálisis: dipirona en dosis única para el dolor agudo postoperatorio
(Edwards J.E. y et. al., Biblioteca Cochrane)

Revisión: Dipirona en dosis única para el dolor agudo postoperatorio
 Comparación: 01 Dipyrona 500 mg versus placebo
 Resultado: 01 Patients with > 50% pain relief



²⁵⁷ Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ: Dipirona en dosis única para el dolor agudo postoperatorio (Cochrane Review) en: La Biblioteca Cochrane Plus, Issue 3, CD003227. DOI: 10.1002/14651858.CD003227.pub.3

Apreciación crítica de las revisiones sistemáticas y metanálisis:

Cuando un profesional manifiesta que sus aseveraciones están respaldadas por una revisión sistemática o un metanálisis, muchas veces se piensa que el soporte de sus declaraciones son contundentes. Sin embargo, frecuentemente los resultados de estas publicaciones pueden ser cuestionables por potenciales sesgos tales como una pobre calidad de los estudios incluidos, heterogeneidad entre estudios y/o la presencia de sesgos de publicación o resultados. Es por ello que la apreciación crítica de las revisiones sistemáticas o metanálisis resulta fundamental antes de que los resultados puedan ser considerados en la toma de decisiones. Para ese fin se dispone de instrumentos de evaluación como la Guía para usuarios de Literatura Médica del Grupo de McMaster²⁵⁸ (traducido al español por Gonzales de Dios²⁵⁹) (Anexo 4) y para demostrar la utilidad de este instrumento se analizará un metanálisis publicado en la revista JAMA²⁶⁰. Se podrá, entonces, constatar que la calidad y la validez del metanálisis son cuestionables: se comprueba gráficamente que el punteado del embudo (“*funnel plot*”) es asimétrico (este gráfico debería mostrar un embudo invertido y sólo se configura medio embudo).

CASO ILUSTRATIVO* (continuación):

Pedido efectuado a un comité farmacoterapéutico para la compra de un medicamento. Caso utilizado para ilustrar la aplicación de algunos de los instrumentos técnicos de selección de medicamentos.

*Por último, si se retoma el caso que evalúa el comité farmacoterapéutico hospitalario, el siguiente paso será extender la búsqueda hacia las fuentes de información de síntesis, esto es, una revisión sistemática o metanálisis. Se accede, entonces, al portal de la Colaboración Cochrane (*The Cochrane Collaboration*)²⁶¹. En ella se encuentra la revisión sistemática “*Glucosamine therapy for treating osteoarthritis*”²⁶² en la que los autores concluyen que “los resultados de los estudios con asignación adecuada no muestran beneficio en el dolor y la función según el índice WOMAC; sin embargo, cuando se toma en cuenta sólo los estudios con glucosamina del fabricante Rotta, la glucosamina sí fue superior al placebo en el tratamiento del dolor y la discapacidad funcional de la osteoartritis sintomática”. Los autores de esta revisión afirman que la glucosamina, no es mejor que el placebo excepto cuando se trata de un producto de un laboratorio específico. Como este hallazgo está sustentado en estudios antiguos y de baja calidad y considerando que sólo se evaluó la glucosamina y no la asociación glucosamina con condroitina, se concluye que la pregunta aún no ha sido respondida con certeza. Se deberá, entonces, efectuar una búsqueda de ensayos clínicos primarios.

²⁵⁸ Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH and the Evidence-Based Medicine Working Group. User’s guide to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA. 1994; 272: 1367-71.

²⁵⁹ González de Dios J, Balaguer Santamaría A: Revisión sistemática y metanálisis (II): evaluación crítica de la revisión sistemática y metanálisis. Evid. Pediatr. 2008; 4:19 en el portal: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_1/pdf/2008_vol4_numero1.19.pdf (acceso: 15 Nov.2009).

²⁶⁰ McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283(11):1469-75

²⁶¹ <http://www.cochrane.org/>

²⁶² Towheed Tanveer, Maxwell Lara, Anastassiades Tassos P, Shea Beverley, Houpt JB, Welch Vivian, Hochberg Marc C, Wells George A.: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews in: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub1.

Instrumentos para la selección de medicamentos esenciales 8

Parte II - Ensayos Clínicos y Estudios Observacionales

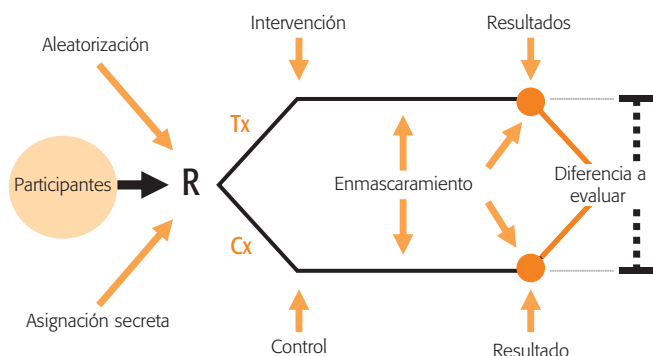
“La mayoría de los ensayos clínicos anteriores a la comercialización se realizan con el objetivo principal de justificar y conseguir el registro (sanitario) para la comercialización y no con el de situar el nuevo producto en Terapéutica, en comparación con otras alternativas, por lo que son poco útiles para predecir los efectos del nuevo fármaco en su uso clínico real”

(Laporte JR y Tognoni G, 1993)

Los ensayos clínicos

El ensayo clínico es considerado, por su diseño, el estándar de oro para evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias. Este tipo de investigación experimental permite medir los efectos de una intervención en forma controlada, objetiva y reproducible, en el tratamiento o prevención de diversas entidades clínicas. En el proceso de investigación y desarrollo de medicamentos, es un método fundamental para evaluar la eficacia y la seguridad. En el Gráfico 8.1 se esquematiza algunos elementos básicos del ensayo clínico.

Gráfico 8.1
Esquema de un ensayo clínico



Objetivo del ensayo

Todo ensayo clínico tiene un objetivo principal que debe ser expresado en forma explícita por el investigador. No será posible evaluar un ensayo clínico, si no se tiene claro su objetivo. Los ensayos clínicos son diseñados para contestar, usualmente, una sola pregunta. Aquéllos que pretenden dar

respuestas a varias preguntas resultan complicados y muchas veces responden sólo parcialmente a las mismas. El objetivo del ensayo queda precisado si se conoce al paciente, la intervención, su comparación y las variables de respuesta del ensayo clínico.

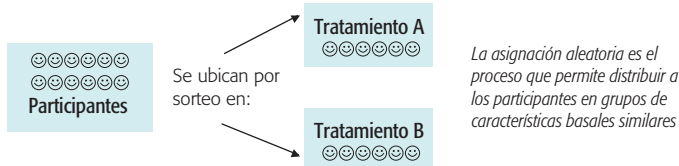
Participantes o pacientes

Son los pacientes elegidos a participar en el ensayo, por tener la enfermedad para la cual se está evaluando el tratamiento y que cumplen los criterios de inclusión. Los criterios usuales para elegir a los participantes abarcan aspectos demográficos (edad, sexo, procedencia), criterios de diagnóstico (subtipo, escala de gravedad, etc.) y otros. Los criterios de exclusión determinan el retiro de ciertos pacientes, por presentar alguna característica que puede afectar los resultados o constituyen un riesgo adicional para los pacientes. La relevancia de precisarlos radica en el hecho de que los resultados del estudio sólo podrán extrapolarse a aquella población de pacientes similares a los que participaron en el ensayo.

Asignación aleatoria (aleatorización, "randomización")

El ensayo clínico exige que los grupos de tratamiento sean comparables en todas sus características excepto en que uno recibe un tratamiento determinado y otro un tratamiento control (que puede consistir en un tratamiento estándar o un placebo). La asignación aleatoria significa que los participantes se distribuyen en los diversos grupos de tratamiento por medio de un sorteo. Este procedimiento, que debe ser sistemático y reproducible, permite que los sujetos participantes sean distribuidos al azar en los distintos grupos de tratamiento de tal forma que todos ellos tienen la misma probabilidad de recibir cualquiera de los posibles tratamientos (Gráfico 8.2). Adicionalmente, la asignación debe ser secreta, los evaluadores no deben conocer la distribución de los pacientes en los grupos de tratamiento.

Gráfico 8.2
Asignación aleatoria de los participantes en el estudio



Comparabilidad de los grupos al inicio del ensayo

A pesar de haberse efectuado una asignación aleatoria, es posible que los grupos no resulten enteramente equiparables. Por esta razón, en los reportes de ensayos clínicos, una de las primeras tablas de la sección "Resultados", presenta a los grupos

de tratamiento (brazos) de acuerdo a sus características de base, permitiendo al lector conocer cómo quedaron los grupos de tratamiento y que tan eficiente fue la aleatorización para lograr obtener grupos comparables. Si existen factores que pueden influir en el resultado, lo óptimo es asegurar que los grupos sean enteramente comparables para estos factores.

Intervención

La intervención o tratamiento experimental debe definirse exactamente, precisando –para el caso de medicamentos– la dosis, la forma e intervalos de administración y duración del tratamiento. Los esquemas de tratamiento deben, entonces, precisarse de manera apropiada.

Control o comparación

Para una adecuada valoración del nuevo tratamiento es necesario compararlo con uno de control. Un control adecuado puede ser el tratamiento estándar o, si no existe ningún tratamiento, resulta aceptable y ético, el empleo de un placebo.

Tratamientos concomitantes

Si está previsto el uso de alguna medicación de rescate debe definirse el esquema de administración y las circunstancias para su uso. Se debe, asimismo, precisar si se ha tenido un período de lavado (“washout period”), entendiéndose como tal, el tiempo necesario para eliminar la influencia de un tratamiento previo. Este período se aplica al inicio o durante el cambio de tratamientos en los estudios de diseño cruzado.

Enmascaramiento

Cuando un enfermo recibe algún tipo de atención, ese solo hecho determina que pueda sentir mejoría. Con el uso de medicamentos se presenta este efecto y se le denomina “efecto placebo”. Se puede evitarlo si el individuo investigado desconoce cuál de los tratamientos recibe. De forma similar se actúa con el evaluador a fin de evitar que su medición pueda sesgarse. Cuando no existe ocultamiento o enmascaramiento, se dice que el ensayo clínico es abierto; tanto el sujeto investigado como el investigador conocen la asignación de los tratamientos. Un estudio es simple ciego cuando el sujeto investigado (o a veces, el investigador, pero sólo uno de los dos) desconoce el tratamiento asignado. En cambio en un ensayo doble ciego, tanto el paciente como el evaluador desconocen la asignación de los tratamientos. En algunos ensayos se emplea incluso un diseño triple ciego (en los que el paciente, el evaluador y el estadístico desconocen la asignación de las intervenciones).

Variable principal

Un ensayo clínico tiene como finalidad comparar las respuestas a los tratamientos. Para medir esta diferencia eficientemente, al diseñarse el ensayo clínico se debe

escoger una variable principal para valorar el resultado de interés primario o final ("end point"). Es deseable que esta variable sea la más objetiva posible y que tenga relevancia desde el punto de vista clínico. La variable principal utilizada en el ensayo clínico puede ser una variable dura o un resultado intermedio ("surrogate end-point"). De ser el caso, es indispensable evaluar la adecuación del resultado intermedio como variable principal del ensayo clínico (Cuadro 8.1).

Cuadro 8.1
Variables duras y resultados intermedios

Enfermedad	Resultado intermedio	Variable dura
Cáncer en estado temprano	Tiempo de progresión	Sobrevida
Cáncer en estado avanzado	Respuesta del tumor	Sobrevida
Osteoporosis	Densidad mineral ósea	Fractura
Glaucoma	Presión intraocular	Agudeza visual a largo plazo
Infección por VIH	Cuenta de CD4; carga viral	Tiempo de sobrevida

Resultados de interés secundarios

Muchos ensayos clínicos evalúan, secundariamente, otras variables además de la principal; sin embargo, hay que recordar que el énfasis del diseño ha sido para la principal; por ejemplo, para el cálculo del tamaño de muestra, los procesos de medición son para este propósito. La evaluación de las variables secundarias no siempre se efectúa con el mismo cuidado que para la principal.

En algunas publicaciones, cuando no se encuentra una diferencia significativa en la variable principal, se presentan diferencias de una serie de parámetros secundarios sin ningún interés para la práctica clínica. Esto debe hacer sospechar que se ha realizado un análisis a posteriori de dichas variables, tratando de hallar diferencias estadísticas, de validez cuestionable por no haber sido el motivo principal de la investigación.

Tiempo de observación

De acuerdo a la materia que se investiga, la enfermedad en cuestión y la variable resultado, se debe evaluar si el tiempo de observación al paciente, es adecuado para ese fin. Por otro lado, la salida del estudio de un paciente antes de tiempo, puede ocurrir por causa del paciente (que decide retirarse) o porque se presenta una circunstancia que obliga al retiro del paciente del estudio.

Pérdidas

Un problema serio que suele ocurrir en los ensayos clínicos son las pérdidas de participantes. Si las pérdidas son numerosas (más de 20%) pueden invalidar el ensayo

clínico. Si las pérdidas representan más de un 10% debe evaluarse si las características de los pacientes perdidos difiere de las de los sujetos que se mantuvieron en el estudio; esto nos puede dar indicios si hay alguna direccionalidad y por lo tanto, afectar los resultados. El retiro (o la pérdida) de participantes puede ser motivado por el incumplimiento comprobado del régimen asignado (ej. no tomar la medicación indicada) y la inasistencia repetida del participante a los controles, entre otras razones.

Tamaño de la muestra

En todo ensayo clínico, se efectúa un cálculo del tamaño de la muestra requerida, estableciendo el número de pacientes necesarios para detectar una determinada diferencia entre el grupo de intervención respecto al grupo control, en relación a la variable principal. Se fija, usualmente, un error alfa de 5 %, y una potencia estadística (error beta) de 20%, debiéndose especificarlos en la publicación del estudio. En el cálculo del tamaño de la muestra hay dos extremos que se debe evitar: el primero es que la muestra sea muy pequeña. A veces se elige de manera arbitraria 20 o 30 pacientes, de forma que resulta imposible extraer cualquier tipo de conclusión (excepto que haya diferencias dramáticas entre los tratamientos que se comparan). Por lo tanto, con una muestra pequeña no es posible detectar diferencias reales. Por el contrario, con muestras muy grandes se puede detectar casi cualquier diferencia, por mínima que sea. En esta situación lo que puede ocurrir es que haya diferencia estadística pero sin relevancia clínica; o mejor dicho, la diferencia entre tratamientos es clínicamente intrascendente, a pesar de la diferencia estadística.

Análisis por intención a tratar

Se denomina así, a la evaluación de los resultados de un ensayo clínico, en el cual cada paciente es analizado en el grupo al que fue asignado al inicio del ensayo, independientemente de que haya o no cumplido con la intervención asignada.

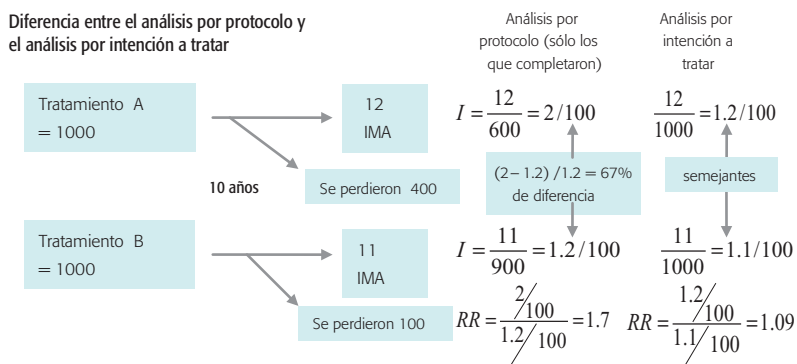
Por ejemplo, en un estudio en el que se compara la eficacia de dos intervenciones en pacientes con dislipidemia para evitar infarto de miocardio (IMA), los tratamientos "A" y "B" son administrados durante 5 años a dos grupos de pacientes (1000 en cada grupo). Cada participante ha sido asignado a uno u otro grupo de manera aleatoria. 400 sujetos que recibieron la intervención "A" la abandonaron durante el seguimiento. Lo mismo sucedió con 100 participantes que recibieron la terapia "B". Por tanto, al final del período de seguimiento, sólo 600 pacientes del grupo "A" y 900 del "B" cumplieron con la intervención que les fue asignada. La ocurrencia de infarto de miocardio fue en 12 sujetos del tratamiento "A" y 11 del tratamiento "B".

El fabricante del producto "B" afirma que su producto es mejor que A, ya que con su producto, según estipula su protocolo de investigación, han ocurrido 1.2 % de IMA, mientras que con "A" han ocurrido un 2%, esto es, un 67% más de IMA.

El análisis por intención a tratar implica que los 1000 sujetos del grupo A y los 1000 del B se incluyen, para el análisis de los resultados en el momento de comparar la eficacia de las intervenciones, en el mismo grupo al que fueron asignados inicialmente, incluyéndose a los que abandonaron el estudio.

De acuerdo al protocolo, considerando sólo a los que completaron sus tratamientos, son correctas las cifras que muestra el fabricante. Sin embargo cuando se hace un análisis por intención a tratar, es decir tomando en cuenta a todos los que fueron asignados aleatoriamente a cada grupo, se tiene una tasa de IMA de 1.2 % para el tratamiento "A" y 1.1% para el grupo "B", notándose así que no hay diferencia entre los tratamientos (Gráfico 8.3). Las razones para las pérdidas pueden ser diversas, siendo difícil juzgar su adecuación, por lo que algunos organismos reguladores de medicamentos exigen que se haga el análisis por intención a tratar.

Gráfico 8.3
Análisis por intención a tratar



Intervalos de confianza (IC)

En el campo de la salud, la gran mayoría de estudios son realizados con muestras y no con toda la población. Con los datos de la muestra se obtiene una medida de resumen. Este valor calculado, en base a la muestra, será una aproximación al dato de toda la población. Otra manera de presentar la información es el *intervalo de confianza (IC)* con dos valores, uno inferior y otro superior. El intervalo de confianza debe interpretarse como los dos valores entre los que se encontraría el verdadero valor de la medida poblacional con un determinado nivel de confianza, el que usualmente es de 95%.

Por ejemplo: se lleva a cabo un estudio para determinar el nivel de hemoglobina de un poblado. La muestra estudiada incluyó 400 personas. Al hacer el procesamiento estadístico a partir de los datos de la muestra se obtiene un promedio de 12.00 mg/dl, siendo el error estándar 0.1 mg/dl. Asumiendo que la investigación realizada

ha tenido una metodología impecable, se aceptaría que el valor de la hemoglobina para la población que originó la muestra estudiada es 12.00 mg/dl. Al calcular los intervalos de confianza se obtiene un IC(95%): 11.8 y 12.2mg/dl. Esto significa que el verdadero valor del promedio de la hemoglobina de la población en estudio, con una confianza del 95%, no es menor de 11.8 mg/dl ni mayor de 12.2 mg/dl.

Incidencia (I)

La incidencia es el número de eventos nuevos que aparecen durante un periodo de tiempo en la población susceptible al inicio del estudio.

$$I = \frac{\text{Eventos}}{\text{Población susceptible}}$$

Por ejemplo, se observa durante un año a 100 pacientes con artritis reumatoide (AR) que utilizan ibuprofeno, encontrándose que 5 de ellos desarrollaron sangrado digestivo alto. Se puede decir, entonces, que la incidencia de sangrado digestivo alto es de 5/100 (5%) entre los pacientes con AR que reciben ibuprofeno durante un año.

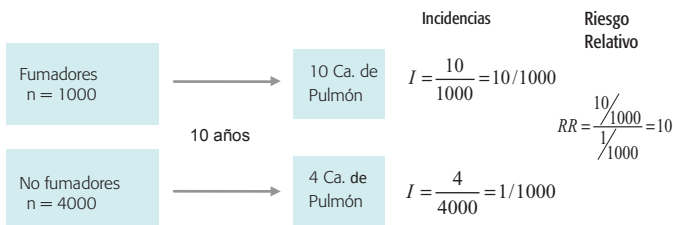
Riesgo relativo (RR)

El riesgo relativo es una medida que compara dos valores por medio de un cociente. Es el cociente del valor de la incidencia de un grupo de sujetos expuestos a un producto en estudio, dividida, entre la incidencia del grupo control o no expuesto a dicho producto.

$$RR = \frac{I_{exp}}{I_{No\ exp}}$$

Por ejemplo, supongamos que se realiza una investigación para evaluar si el tabaco induce cáncer de pulmón. Con ese fin se estudia a 5000 personas adultas a las cuales se les observa prospectivamente por 10 años. Mil son catalogados como fumadores y 4000 como no fumadores. Al terminar el estudio, de los 1000 fumadores 10 desarrollaron cáncer de pulmón y de los 4000 no fumadores 4 desarrollaron esta neoplasia (Gráfico 8.4).

Gráfico 8.4
Cálculo del riesgo relativo



- La incidencia acumulada en el grupo de fumadores es: 10 / 1000
- La incidencia acumulada en el grupo no fumador es: 4 / 4000, es decir 1/1000

El riesgo relativo es 10. Se interpreta, entonces, que la incidencia de cáncer de pulmón en el grupo de fumadores es de 10 veces comparado con el grupo no fumador. Otra forma de expresar este resultado sería: el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en el grupo de fumadores es 10 veces comparado con el del grupo no fumador.

Para el caso de medicamentos se acostumbra colocar el grupo expuesto al nuevo medicamento (o medicamento de prueba) en el numerador y al grupo del medicamento de comparación o placebo, en el denominador.

En el estudio VIGOR²⁶³, se encontró que la incidencia de eventos gastrointestinales altos (sangrado, perforación o úlcera) fue de 4.5 eventos por 100 pacientes x año en el grupo que recibió naproxeno, y 2.1 eventos por 100 pacientes x año en el grupo que recibió rofecoxib. Para calcular el riesgo relativo se procede del siguiente modo:

$$RR = \frac{I_{\text{exp}}}{I_{\text{No exp}}} = \frac{2.1}{4.5} = 0.46 \approx 0.5$$

en donde se puede interpretar que el rofecoxib tiene una incidencia de eventos gastrointestinales de 0.5 respecto al naproxeno, o también que *"el estudio VIGOR demuestra que el riesgo de eventos gastrointestinales con el uso del rofecoxib equivale a la mitad del observado con el naproxeno"*.

Nótese que si el RR resulta 1, no hay riesgo incrementado ni protección. Si es mayor que uno significa que la exposición es un factor de riesgo y si es menor que uno, será un factor de protección.

Diferencia absoluta de riesgos (DAR)

Otra forma de comparar es calculando la diferencia entre la cantidad de eventos entre los dos grupos; restando de la incidencia obtenida para el grupo no expuesto, la incidencia del grupo expuesto. Se espera que el número de eventos sea más grande en el grupo que recibe el tratamiento control o placebo, mientras que en el grupo del nuevo medicamento sea menor.

$$DAR = I_{\text{no expuesto}} - I_{\text{expuesto}}$$

²⁶³ Bombardier C, Laine L, Reicin L, et al : Comparison of the upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1520-8.

Si regresamos a los datos del estudio VIGOR, se tiene que:

DAR = 4.5 eventos /100 pacientes x año-2.1 eventos /100 pacientes x año = 2.4 eventos / 100 pacientes x año; lo que puede interpretarse que, con naproxeno se tiene 2.4 más eventos por 100 pacientes/año, que con rofecoxib.

Reducción del riesgo relativo (RRR)

Pero si deseamos tener una idea de cuánto disminuye el riesgo con un tratamiento, se debe calcular la reducción del riesgo relativo (RRR). Se supone que la incidencia basal de eventos se tiene con el placebo o tratamiento control, a la cual se resta la incidencia con el tratamiento experimental. Esta diferencia se divide entre la incidencia con el placebo o tratamiento control.

$$RRR = \frac{I_{No\ exp} - I_{exp}}{I_{No\ exp}} = 1 - RR$$

Adicionalmente, si la reducción del riesgo relativo se multiplica por 100, se obtiene el Porcentaje de Reducción de Riesgo Relativo (% RRR), que para los ensayos sobre vacunas (ensayo de campo) se denomina eficacia de la vacuna.

Por ejemplo, Martínez y colab.²⁶⁴, llevaron a cabo un ensayo de campo para evaluar una vacuna para la leptospirosis (vax-SPIRAL). En el grupo experimental, 50354 personas recibieron la vacuna, mientras que 51478 recibieron una vacuna control, no activa para leptospirosis. En el grupo experimental enfermaron de leptospirosis 12 personas, mientras que del grupo control 56.

Al efectuar los cálculos:

$$I_{vacuna} = \frac{12}{50354} = 0.000238 = 23.8 / 100000 \quad \longrightarrow \quad \text{Incidencia de leptospirosis en vacunados}$$

$$I_{No_vacuna} = \frac{56}{51478} = 0.001089 = 108.9 / 100000 \quad \longrightarrow \quad \text{Incidencia de leptospirosis en los no vacunados}$$

$$RR = \frac{I_{vacuna}}{I_{No_vacuna}} = \frac{23.8}{108.9} = 0.22$$

$$RRR = 1 - RR = 1 - 0.22 = 0.78$$

$$\%RRR = RRR \times 100 = 78\%$$

La eficacia de la vacuna contra la leptospirosis es 78%

En primer lugar se calcula las incidencias (nótese que están expresadas por 100 000 personas). A partir de los cálculos se puede observar que la tasa de incidencia de leptospirosis en el grupo control es de 108.9 por 100000 habitantes, mientras

²⁶⁴ Martínez R, Pérez A, Quiñones M del C, Cruz R, Álvarez A, Arnesto M, Fernández C, Menéndez J, Rodríguez I, et al.: Eficacia y seguridad de una vacuna contra la leptospirosis humana en Cuba. Rev Panam Salud Pública. 2004; 15(4):249-55.

que entre quienes recibieron la vacuna para la leptospirosis la incidencia fue de 23.8 por 100000 habitantes. El riesgo relativo es de 0.22, por lo que se concluye que la vacuna tiene efecto protector (ya que es menor que uno).

Número necesario a tratar (NNT)

Pero ahora necesitamos una medida que nos indique cuánto esfuerzo necesitamos hacer para evitar un evento, o mejor: cuántos individuos debemos tratar para evitar un caso. El número necesario a tratar se obtiene con el inverso de la diferencia entre las incidencias:

$$NNT = \frac{1}{DAR} = \frac{1}{I_{Noexp} - I_{exp}}$$

Para ilustrar este concepto, revisaremos algunos datos del estudio 4s²⁶⁵. En este estudio se evaluó la utilidad de la simvastatina para disminuir la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria conocida. Se administró simvastatina a 2221 pacientes y placebo a otros 2223.

Luego de un período de observación de 5 años, se encontró 256 fallecidos en el grupo placebo y 182 en el grupo que recibió simvastatina.

$$I_{Simvastatina} = \frac{182}{2221} = 0.082 = 8.2/100 \quad \rightarrow \quad \text{Mortalidad en los que recibieron simvastatina}$$

$$I_{Placebo} = \frac{256}{2223} = 0.115 = 11.5/100 \quad \rightarrow \quad \text{Mortalidad en los que recibieron placebo}$$

$$NNT = \frac{1}{I_{Placebo} - I_{Simvastatina}} = \frac{1}{0.115 - 0.082} = \frac{1}{0.033} = 30 \quad \text{Número necesario a tratar}$$

Resumiendo, para evitar un fallecimiento, en vez de tratar con placebo hay que tratar a 30 personas con simvastatina; o expresado de otro modo: se necesita tratar con simvastatina a 30 pacientes con enfermedad coronaria, para evitar una muerte. Se puede deducir que los tratamientos de mayor relevancia clínica implican tratar a pocos individuos mientras que en los menos relevantes se necesitará tratar a muchos individuos. En consecuencia, el NNT indica el esfuerzo adicional que se requiere para conseguir un determinado efecto terapéutico, concepto muy útil para la toma de decisiones clínicas.

Número necesario para dañar (NND)

De manera similar al NNT, se puede establecer como el número de individuos que se requiere tratar, para que se presente un efecto indeseable.

²⁶⁵ Pedersen, Terje; Kjekshus, J; Berg, K; Haghfelt, T; et al: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). Lancet 1994; 344: 1383-9.

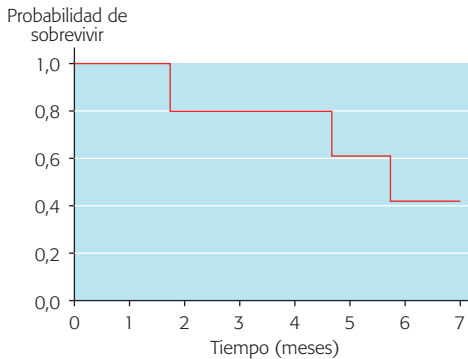
Curvas de sobrevida

En los ensayos clínicos sobre tratamiento del cáncer, se toma en cuenta la sobrevida del paciente. Para poder presentar esa información, se puede utilizar un gráfico llamado "Curva de Sobrevida de Kaplan y Meier" (Gráfico 8.5).

Para construir dicho gráfico se coloca el tiempo en el eje horizontal y la probabilidad de sobrevivir en el eje vertical. Al tiempo cero, el 100% de los pacientes se halla con vida y luego, conforme pasa el tiempo y van ocurriendo fallecimientos de pacientes, la curva decrece.

Gráfico 8.5

Curva de sobrevida de Kaplan y Meier



La curva expresa la probabilidad de sobrevivir hasta un determinado tiempo. A mayor intensidad de la tendencia de mortalidad, más rápido cae la curva y se aproxima a cero.

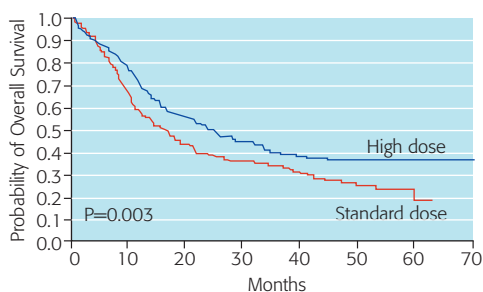
En el gráfico, al momento de iniciar el seguimiento se tenía un 100 % de pacientes vivos; conforme pasa el tiempo la probabilidad de sobrevivir decrece y a los 6 meses esta probabilidad es de 0,4 o 40 %.

Estas curvas son muy útiles para comparar dos o más tratamientos. En el estudio de Fernández y col.²⁶⁶, se compara dos tratamientos para leucemia mieloide aguda (LMA): el esquema de inducción convencional que incluye citarabina 200 mg/m²/d y daunorrubicina 45 mg/m²/d (dosis estándar) y el nuevo esquema de inducción a alta dosis en el cual se ha elevado la dosis de daunorrubicina a 90 mg/m² (dosis alta). Luego de varios meses de seguimiento, se puede apreciar los resultados (Gráfico 8.6).

²⁶⁶ Fernández HF, Sun Z, Yao X et al: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009; 361:1249-59.

Gráfico 8.6

Curva de sobrevida de Kaplan y Meier en dos esquemas de inducción para el tratamiento de leucemia mieloide aguda



El esquema de dosis elevada (high dose) se asocia a una mejor sobrevida que el control (standard dose)

Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	330	199	131	15.7 mo
High dose (90mg/m ² /day)	327	168	159	23.7 mo

Riesgo instantáneo ("hazard")

En el gráfico previo se puede observar, que con el empleo del esquema de inducción a dosis elevada (90 mg/m² de daunorrubicina) se logra una mejor tendencia de sobrevida que con el esquema estándar. La fuerza de esta tendencia se puede medir con un indicador, que en inglés se denomina "hazard" y que ha sido traducido al español como "riesgo instantáneo". Para comparar tratamientos, se puede dividir el "riesgo instantáneo" de un nuevo tratamiento entre el de un tratamiento control, resultando un cociente de "hazard" (en inglés, "hazard ratio", HR). La interpretación de este cociente es muy similar al del riesgo relativo (RR): menos de uno, protección y más de uno, riesgo.

$$HR = \frac{\text{hazard}_{\text{intervención}}}{\text{hazard}_{\text{control}}}$$

En el estudio de Fernández²⁶⁷ se encontró un HR de 0.74 (IC 95%, 0.60 a 0.90), lo que significa que el esquema de inducción de dosis elevada de daunorrubicina se asocia a una mejor sobrevida comparado con el esquema de dosis convencional de dicho citotóxico (puesto que 0.74 es menor que uno y su intervalo de confianza al 95% no incluye al uno).

Regresión de Cox

La regresión de Cox es un método multivariado que modela al HR, permitiendo ajustar el efecto de los tratamientos por diversas covariables. En el estudio de Fernández, luego de ajustar por la Regresión de Cox por sexo, edad, nivel de hemoglobina, cuen-

²⁶⁷ Fernandez HF, Sun Z, Yao X et al: Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009; 361:1249-59.

ta de leucocitos, recuento de plaquetas y perfil citogenético, el HR ajustado es 0.74 (95% IC, 0.60 a 0.92; P = 0.005), valor que no difiere del anterior. El HR ajustado por la Regresión de Cox es el que debe utilizarse para una interpretación apropiada de un ensayo clínico.

Evaluación crítica de los ensayos clínicos

Para efectuar un correcto análisis de un ensayo clínico es necesario contar con un esquema o guía. Diversos grupos de Medicina Basada en Evidencias han desarrollado guías para la lectura crítica de reportes de estudios clínicos. Las guías más aceptadas a nivel internacional son las del grupo de la Universidad McMaster (Canadá)²⁶⁸. Estas guías toman en cuenta la validez (cercanía a la verdad), impacto (magnitud del efecto) y su aplicabilidad (utilidad para la práctica clínica usual) (Anexo 5).

Al hacer la evaluación crítica del estudio VIGOR (Comparación de la toxicidad sobre el tracto gastrointestinal alto del rofecoxib y el naproxeno en pacientes con artritis reumatoide), se debe precisar primero, que se trata de un ensayo clínico doble ciego con un promedio de 9 meses de duración, en el cual se asignó a pacientes con artritis reumatoide no erosiva a recibir 50 mg de rofecoxib por día o naproxeno 500 mg dos veces al día. Los resultados muestran una eficacia similar en el alivio de los síntomas. En cuanto a la seguridad, el resultado de interés primario fue la incidencia de eventos adversos gastrointestinales altos, habiéndose presentado 2.1 eventos/paciente-año con rofecoxib y 4.5 con naproxeno, siendo el riesgo relativo de 0.5 (IC 95% : 0.3-0.6). Asimismo, se describe que la incidencia de infarto de miocardio es menor con naproxeno (0.1%) que con rofecoxib (0.4%) con un riesgo relativo de 0.2 (IC: 0.1-0.7).

El análisis del estudio VIGOR (Anexo 5), revela que la validez del estudio es aceptable (su duración, que en promedio fue 9 meses, no representa un defecto mayor en el diseño). Los resultados muestran que la eficacia es similar entre naproxeno y rofecoxib. En lo relativo a los efectos adversos, los eventos gastrointestinales fueron menos frecuentes con rofecoxib. Pero al analizar la ocurrencia de infarto de miocardio, se advierte que se comparó naproxeno contra rofecoxib resultando un RR de 0.2 (IC: 0.1-0.7). Sin embargo, la comparación debió ser a la inversa: debió contrastarse el rofecoxib contra el naproxeno ya que de ese modo se obtendría un RR = 5 (IC95%: 1.43-10) lo que significa que quienes reciben rofecoxib tienen un riesgo, de sufrir infarto de miocardio, de cinco veces comparado con el del naproxeno.

$$RR = \frac{I_{IMA_Naproxeno}}{I_{IMA_Rofecoxib}} = 0.2$$

Al invertir el numerador y denominador se obtiene un resultado diferente y mucho más relevante desde el punto de vista clínico

$$RR = \frac{I_{IMA_Rofecoxib}}{I_{IMA_Naproxeno}} = 5$$

²⁶⁸ Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' Guides to the Medical Literature: II – How to use an article about therapy or prevention, A- Are the results of this study valid? JAMA 1993; 270:2598-2601.

En resumen, si bien no hubo problema en cuanto a la validez del estudio, si lo hubo en la forma cómo se analizó y presentó los resultados del riesgo cardiovascular. Este hecho afecta, definitivamente, la aplicabilidad de los resultados. En conclusión, luego de una lectura crítica del estudio VIGOR la recomendación debería ser no utilizar el rofecoxib por su efecto adverso cardíaco. Cuatro años después de la publicación del estudio VIGOR, la FDA retiró el rofecoxib del mercado norteamericano. Para ese entonces se disponía de otro reporte con resultados similares –en cuanto a toxicidad cardiovascular del rofecoxib: el estudio APROBE²⁶⁹.

CASO ILUSTRATIVO* (continuación):

*Retomando la evaluación del producto glucosamina y condroitina (solicitado al Comité farmacoterapéutico de un Hospital), se procede a efectuar una búsqueda de ensayos clínicos primarios. A través del PUBMED se encuentra el ensayo clínico GAIT²⁷⁰. Para evaluar este estudio se aplica la guía antes mencionada (Anexo 5). Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que se evalúa la eficacia y seguridad de glucosamina más condroitina para el tratamiento del dolor de la osteoartritis de rodilla. Se asignó aleatoriamente a 1583 pacientes con osteoartritis sintomática a recibir: 1) 1500 mg de glucosamina al día, 2) 1200 mg de condroitina sulfato diario, 3) ambas, glucosamina y condroitina, 4) 200 mg de celecoxib al día o 5) placebo, durante 24 semanas. La medida del resultado primario fue una disminución del 20 por ciento en el dolor de la rodilla desde el inicio hasta la semana 24 usando el índice WOMAC. La glucosamina y la condroitina no fueron significativamente mejores que el placebo en la reducción del dolor de rodilla. La tasa de respuesta al placebo fue de 60,1%, a glucosamina 64%, a condroitina 65,4%, al tratamiento combinado (glucosamina y condroitina) 66,6%, a celecoxib 70,1%, (la mayor respuesta y la única que difiere del placebo, $P = 0,008$). Los análisis exploratorios habían sugerido que la combinación de glucosamina y condroitina podrían ser eficaces en el subgrupo de pacientes con dolor moderado a severo. Al realizar la evaluación crítica del estudio (Anexo 5), se puede apreciar también que un problema fue la tasa de retiro de cerca de 20% (lo que merma la validez del estudio, aunque los otros criterios si fueron cumplidos). En conclusión, los resultados del estudio permiten establecer que la glucosamina y la condroitina, solas o en combinación, no difieren del placebo para el alivio del dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla.

Los estudios observacionales

Los ensayos clínicos constituyen el método fundamental para evaluar la eficacia y la seguridad de los medicamentos. Sin embargo, estos estudios resultan insuficientes para tener un conocimiento adecuado de los efectos adversos graves que pueden asociarse a su uso en la población general. Es por ello que para precisar mejor el perfil de seguridad de los fármacos se utilizan métodos complementarios de investigación, como los estudios observacionales: estudios de cohortes y los de casos y controles.

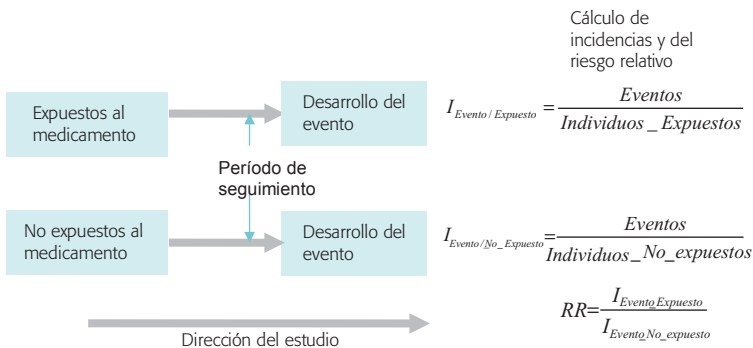
²⁶⁹ Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al : Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352:1092-1102.

²⁷⁰ Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354:795-808

Estudio de cohortes

En este tipo de diseño (Gráfico 8.7) el investigador escoge un grupo de individuos expuestos a un medicamento y lo compara con otro, no expuesto a dicho medicamento. La exposición es por un determinado período en el que el medicamento actúa y produce el efecto que podría ser un evento indeseable. Se calcula la incidencia de eventos adversos en cada grupo. Si el medicamento no está relacionado con el evento adverso, la incidencia será similar en ambos grupos y el riesgo relativo (RR) será uno. Por el contrario, si el medicamento está asociado al evento, el grupo expuesto al medicamento tendrá una mayor incidencia del efecto adverso que el grupo no expuesto y el RR será mayor a uno.

Gráfico 8.7
Esquema del diseño de cohortes

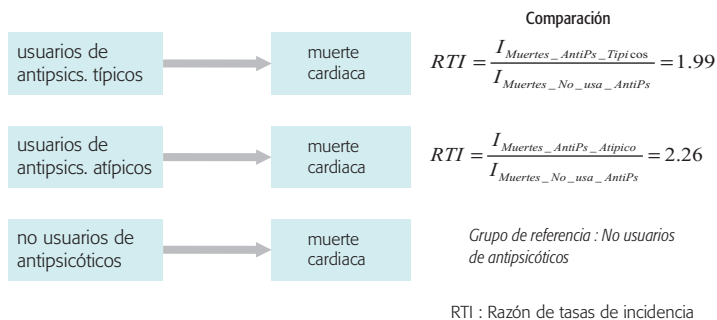


Por ejemplo, en la investigación de Ray y colaboradores²⁷¹ se evaluó el riesgo de muerte cardíaca asociado al uso de antipsicóticos atípicos. Se utilizó un diseño de cohortes retrospectivo, en el Programa Medicaid de Tennessee que incluyó a tres grupos: 44.218 usuarios de antipsicóticos típicos, 46.089 de antipsicóticos atípicos y 186.600 no usuarios de fármacos antipsicóticos (Gráfico 8.8). Se midió las tasas de incidencia de muerte cardíaca en cada grupo.

²⁷¹ Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360:225-235.

Gráfico 8.8

Esquema del diseño del estudio de Ray y col.



Se calculó la *razón de tasas de incidencia (RTI)* que tiene una interpretación similar al riesgo relativo (RR). Se encontró que los usuarios de antipsicóticos típicos tenían una RTI de 1,99 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,68 a 2,34) respecto a los no usuarios de antipsicóticos. La RTI de los usuarios de antipsicóticos atípicos fue de 2,26 (IC del 95% 1,88 a 2,72) comparados con los no usuarios de antipsicóticos. La RTI para los usuarios de los antipsicóticos atípicos en comparación con los usuarios de los antipsicóticos típicos fue de 1,14 (IC 95%: 0,93 a 1,39).

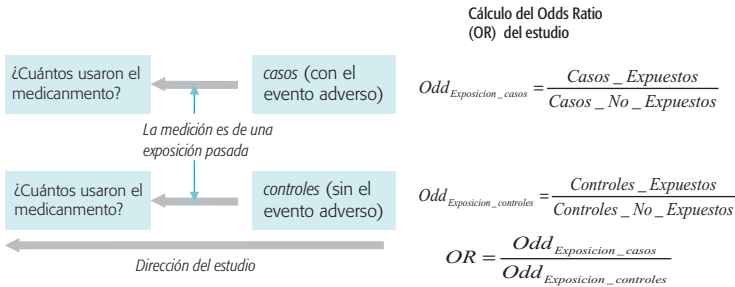
Estos datos pueden interpretarse de la siguiente manera: los usuarios de antipsicóticos típicos tienen el doble (ya que 1,99 es semejante a 2) de muertes cardíacas que los no usuarios, mientras que los usuarios de antipsicóticos atípicos tienen más del doble (2,26) de muertes cardíacas que los no usuarios. Los resultados previos (1,99 y 2,26) son significativos ya que el intervalo de confianza (IC) al 95% no incluye al uno. En cambio, el resultado de 1.14 (IC 95%: 0,93 a 1,39), no es significativo, ya que su intervalo de confianza sí incluye al uno. Como se podrá apreciar en este caso, la RTI es un cociente y si su valor es 1 significa que la incidencia de muertes es similar en los usuarios expuestos y no expuestos, ya que sólo se obtiene 1 si el numerador es igual al denominador; por lo que se puede afirmar que la incidencia de muertes cardíacas es similar en los usuarios de antipsicóticos típicos y atípicos.

Estudio de casos y controles

En el diseño del estudio de casos y controles (Gráfico 8.9), a diferencia del estudio de cohortes, se parte seleccionando a los casos (sujetos con un resultado de interés) y los controles (otro grupo de sujetos que no presentan ese resultado). Se compara, entonces, el grado de exposición al factor supuestamente causal de los casos respecto al de los controles.

Gráfico 8.9

Esquema del diseño de casos y controles



La medida que compara la exposición de los casos, respecto a la de los controles es el "Odds Ratio" (OR), nos revela la magnitud de la exposición de los casos respecto a la de los controles y su interpretación es similar al RR.

Aunque los estudios de casos y controles son, aparentemente, menos complicados, más rápidos y económicos, son afectados fácilmente por diversos sesgos. No obstante, estos estudios son útiles para iniciar investigaciones en caso de que se genere sospechas de que un medicamento esté relacionado a una determinada reacción adversa. Un ejemplo clásico es el estudio de Herbst²⁷², quien comparó a 8 adolescentes que tenían cáncer de vagina con 32 controles. Encontró una asociación entre la exposición intrauterina materna al dietilestilbestrol y el cáncer de vagina en las hijas, habiéndose descartado la asociación con otras variables.

En la reciente investigación del brote de reacciones adversas asociadas al uso de heparina contaminada²⁷³, mediante un estudio de casos y controles se encontró que había asociación entre las manifestaciones alérgicas en los pacientes expuestos y la heparina de la empresa Baxter, producto que después se demostró que estaba contaminado con un compuesto relacionado con condroitin sulfato.

Los estudios transversales o de prevalencia

Tienen como intención, evaluar y describir alguna característica relevante de la población. Se toma, por lo general, una muestra representativa de la población, y luego mediante un instrumento apropiado se determina qué individuos tienen la característica objeto del estudio. Este tipo de estudios son usualmente de bajo costo y relativamente rápidos; pueden servir en el caso de medicamentos, para conocer la

²⁷² Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbesterol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81.

²⁷³ Blossom D.B., Kallen A.J. Patel P.R. et al.: Outbreak of Adverse Reactions Associated with Contaminated Heparin. N Eng J Med 2008; 359(25):2674-2684

magnitud del uso de un determinado medicamento u otros hechos de interés que se puedan obtener mediante encuestas. Estos estudios pueden ayudar a obtener la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas en hospitales y otros servicios de salud.

Descripción de casos

Es la descripción detallada que realiza un clínico sobre una enfermedad peculiar o una característica inusual de un paciente, que le conduce a la formulación de suposiciones. Es un tipo frecuente de estudio encontrado en las publicaciones médicas y es de utilidad tanto en el momento inicial de la descripción de una nueva enfermedad como en la generación de alertas de sospechas de nuevos efectos adversos medicamentosos. Por ejemplo, el clopidogrel fue autorizado para venta en los EEUU a fines de 1997 y en 1999 se reportaron en ese país dos casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)^{274, 275} en pacientes que usaban este medicamento. Estudios posteriores confirmaron que el clopidogrel tenía, como efecto indeseable poco frecuente, la PPT²⁷⁶. La utilidad de la descripción de casos es generar hipótesis que luego se confirman con otros estudios más apropiados.

²⁷⁴ Connors JM, Gopfert C, Robson S, Churchill WH, Benjamin RJ. Clopidogrel associated TTP. *Transfusion* 1999; 39:Suppl:56S (abstract).

²⁷⁵ Carwile JM, Laber DA, Soltero ER, et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura occurring after exposure to clopidogrel. *Blood* 1999; 94:Suppl.1:78b (abstract).

²⁷⁶ Zakarija A, Kwaan HC, Moake J, et al: Ticlopidine and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney International* (2009); 75: (Suppl 112), S20-S24.

Instrumentos para la selección de medicamentos esenciales

9

Parte III - Técnicas para la evaluación económica de los medicamentos

“...La cuestión de cómo proveer acceso a los medicamentos conteniendo a la vez sus costos debe ser considerada como una parte integral de las políticas farmacéuticas...Es parte de la política general del cuidado de la salud y más ampliamente, un componente de la política económica y social de un país...No puede ser vista separadamente de aspectos como la equidad, la estructura del mercado o la calidad de la atención terapéutica”
(Dukes MNG, Haaijer-Ruskamp FM, de Joncheere K, Rietveld AH, 2003)²⁷⁷

Por lo general, los profesionales de la salud y los pacientes no están dispuestos a considerar los aspectos económicos en la atención de salud; frases como “la salud no tiene precio”, son una expresión de esta negativa. Sin embargo, las leyes de la economía muestran su universalidad y sus efectos dramáticos se manifiestan cuando, por ejemplo, no se tiene acceso a medicamentos por razones económicas. Por eso, quienes son responsables de administrar los recursos disponibles en un sistema de salud, deben tener en cuenta conceptos fundamentales de la economía tales como la escasez, el costo de oportunidad, costos y beneficios marginales, para tomar sus decisiones.

Algunos piensan que por ser el nuestro, un país con pocos recursos, debemos preocuparnos por los costos de la atención de la salud, puesto que los países desarrollados no tendrían esas limitaciones. Nada más lejos de la realidad, ya que desde hace un buen tiempo, países con los mayores recursos económicos y con elevados niveles de vida (ej. Australia, Canadá, Inglaterra, Holanda y otros), toman muy en cuenta los costos de los nuevos medicamentos²⁷⁸ para sus decisiones de subsidio o reembolso (sólo aquellos fármacos que demuestren ser costo-efectivos son financiados públicamente), lo que ha motivado que algunos críticos (especialmente de la industria farmacéutica), denominen a este requisito, la “cuarta barrera” para la comercialización de productos farmacéuticos²⁷⁹.

²⁷⁷ World Health Organization: Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment. Introduction: drugs and money, 2003.

²⁷⁸ Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD: Requirements of new drugs: the fourth hurdle. Inclusion of cost-effectiveness in licensing. BMJ 2004;329:972-975.

²⁷⁹ World Health Organization: Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment, Chapter 5: Making use of economic evaluation, 2003.

Se debe también tener presente que la OMS incluye en sus definiciones, tanto de *Medicamentos Esenciales*²⁸⁰ como de *Uso Racional de Medicamentos*²⁸¹, el factor costo, el cual debe ser asequible para el paciente y su comunidad. Este requerimiento sigue constituyendo un difícil reto financiero en los países en desarrollo pues, algunos de los nuevos medicamentos esenciales (bajo protección de patente, como por ejemplo, los antirretrovirales de 2da línea) son de costo muy elevado.

Por otro lado, en muchos países se ha establecido el concepto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias que comprende un proceso de análisis estructurado y sistemático, basado en la evidencia científica, para proporcionar información sobre la eficacia, seguridad, efectividad, idoneidad y eficiencia de la adopción, difusión y utilización de tecnologías médicas, nuevas o de las ya establecidas. El proceso está dirigido a estimar el valor y la contribución relativa de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo en cuenta su impacto económico y social. El proceso incluye, entre otros componentes, el análisis de la efectividad, eficiencia y equidad de la aplicación de la tecnología en un contexto específico; además de la elaboración de recomendaciones para la política sanitaria y de la evaluación del impacto.

La Economía de la Salud²⁸² es la aplicación de los métodos de la economía a los temas de "la salud". En cierto modo, la asistencia sanitaria se asemeja a otros sectores productivos de la Economía: se utilizan recursos y realizan inversiones para producir "salud". La economía de la salud trata de lograr la eficiencia con los recursos asignados para la salud.

La teoría y los métodos de la Economía de la Salud se aplican en todo el mundo. Existe, sin embargo, una gran variación en la cuantía de los recursos utilizados para la asistencia sanitaria en los países, debido por lo general, a factores económicos. Esta variación es significativa en diversos aspectos como, por ejemplo, en el acceso a los nuevos tratamientos. Los análisis económicos suelen ser específicos de cada país y es muy difícil extrapolar los resultados de un estudio en un país determinado a otro, debido a diversos factores: la diferente organización del sistema de salud, las pautas de tratamiento varían, los costos de los recursos individuales pueden no ser los mismos, etc. Por esta razón, resulta generalmente limitado aplicar resultados de evaluaciones farmaco-económicas de una nación industrializada a un país de bajos recursos²⁸³.

²⁸⁰ Organización Mundial de la Salud: Selección de Medicamentos Esenciales, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, Jun.2002.

²⁸¹ Organización Mundial de la Salud: Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, Sep.2002.

²⁸² Folland S, Goodman A, Stano M.: The Economics of Health and Health Care, 5th Edition, New Jersey, Pearson Education / Prentice Hall 2006.

²⁸³ World Health Organization: Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment. Introduction: drugs and money, 2003.

Aplicación de los estudios económicos en el ámbito de la salud y los medicamentos

La aplicación de la Economía a la utilización de los medicamentos forma parte de una disciplina llamada Farmacoeconomía²⁸⁴, la que se halla aún en proceso de desarrollo²⁸⁵. En los estudios farmacoeconómicos los recursos siempre se van a cuantificar en unidades monetarias. Los resultados sanitarios se miden de diferentes formas, existiendo distintos tipos de estudios según la forma en que ellos sean evaluados.

De modo creciente la industria farmacéutica está llevando a cabo estudios farmacoeconómicos para presentarlos ante las autoridades sanitarias con el fin de establecer los precios de reembolso de sus productos o de influir para su incorporación en las listas (petitorios) de medicamentos, o para presionar a los financiadores, representando así una estrategia selectiva de marketing²⁸⁶. La interpretación de este tipo de reportes requiere de cierta experiencia y un análisis crítico y cuidadoso.

Se reconoce como estudios de evaluación económica aplicados a la salud y a los medicamentos, a los estudios de: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-utilidad y minimización de costos. Sin embargo, existen también otros tipos de estudios, como los estudios de costos de la enfermedad (Cuadro 9.1).

²⁸⁴ Milne R. [Editorial], *Pharmaco Economics* 1992, 1(1):1.

²⁸⁵ Según Tovar F. Hay una "Economía de los Medicamentos" que se dedicaría al estudio de las particularidades de los medicamentos, que en tanto bienes transables, resultan diferentes de los servicios de salud, y contribuiría a entender las dimensiones económicas de las instancias de investigación, desarrollo, producción, registro, comercialización, prescripción y dispensación así como el consumo y adherencia de los pacientes a los tratamientos.

²⁸⁶ World Health Organization: *Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment*, Chapter 5: Making use of economic evaluation, 2003.

Cuadro 9.1
Tipos de análisis económico aplicado a la salud²⁸⁷

Tipos de análisis	Medición de la efectividad	Usos
Estudios descriptivos		
Estudios del costo de la enfermedad	Ninguno	Descripción de los costos relacionados a una enfermedad. Información de política y base para la evaluación económica.
Evaluaciones económicas		
Análisis costo efectividad		
Minimización de costos	No se mide ya que se asume que el efecto de las alternativas es idéntico.	Comparación de tratamientos para una misma indicación.
Costo-efectividad	Medida uni-dimensional específica para una enfermedad (ej. pacientes curados, años de vida salvados, tiempo libre de enfermedad).	Comparación de tratamientos para una misma indicación.
Costo-utilidad	Medida de resultado multidimensional combinando calidad de vida y esperanza de vida.	Comparación a través de indicaciones.
Análisis costo beneficio		
Costo-beneficio	Los beneficios para la salud se expresan en términos monetarios.	Se puede efectuar comparaciones entre diferentes sectores de la economía.

Estudios del costo de la enfermedad²⁸⁸

Esta clase de análisis se limita a cuantificar los costos totales atribuibles a una determinada enfermedad durante un periodo de tiempo concreto. Se evalúan los costos generados por una patología, usualmente desde su diagnóstico hasta su desenlace final. Cuando la enfermedad es crónica se miden los costos del manejo de la enfermedad durante un período de tiempo, normalmente un año. Sus resultados ayudan a conocer el consumo de recursos para el tratamiento y seguimiento de cada enfermedad y a valorar la verdadera dimensión de las consecuencias socioeconómicas de la enfermedad sobre la sociedad y el sistema sanitario. Por ejemplo, Vásquez y col.²⁸⁹ llevaron a cabo un estudio del costo quirúrgico de la hidatidosis pulmonar

²⁸⁷ Kobelt G: Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis, *Ann.Rheum.Dis.* 2007, 66:iii35.

²⁸⁸ Byford S, Torgerson DJ, Raftery J: Cost of illness studies, *BMJ* 2000; 320:1335.

²⁸⁹ Vasquez JC, Montesinos E, Peralta J et al.: Need for lung resection in patients with intact or ruptured hydatid cysts. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009, 57(5):295-302.

en el país. En otro estudio realizado en Colombia, Gonzáles y col.²⁹⁰ demostraron que el 47% del tratamiento de la diabetes tipo 2, lo constituye el costo de los medicamentos.

Análisis de minimización de costos

En esta clase de estudios²⁹¹ se comparan los costos de dos o más alternativas (ej. medicamentos) que presenten idénticos resultados clínicos, eligiéndose al final, aquella que presente un menor costo. Antes de aplicar este tipo de estudio, será necesario poder asegurar con total fiabilidad que la eficacia/efectividad de las opciones comparadas es exactamente equivalente, bien a través de ensayos clínicos controlados o bien con un metanálisis de estudios ya realizados (efectuados con una correcta metodología).

Si se asegura que los resultados o efectos de las alternativas son similares, entonces la comparación es simplemente de los costos. Mencionaremos un ejemplo, el estudio de Heaney y col.²⁹² al comparar diversos anticonvulsivantes para el inicio del tratamiento de convulsiones en pacientes epilépticos diagnosticados de novo, en 12 países de Europa, hallaron que el costo del tratamiento con lamotrigina es dos a cuatro veces mayor que con carbamazepina, valproato o fenitoína .

Análisis costo-efectividad

En este estudio²⁹³, los resultados sanitarios de las opciones evaluadas se van a medir en unidades físicas (años de vida ganados, muertes evitadas, vidas salvadas, casos curados, mg. de colesterol disminuidos, etc.), y los costos en unidades monetarias. Este tipo de análisis farmacoeconómico es el que más se emplea en el ámbito sanitario, aunque sólo nos sirve para comparar alternativas para las que los resultados clínicos evaluados se expresen en las mismas unidades físicas, esto es, fármacos del mismo grupo terapéutico: dos o más antihipertensivos, dos o más antibióticos, etc.

Es una técnica para comparar el valor relativo de las diversas estrategias sanitarias (incluyendo las farmacoterapéuticas). En su forma más común, una nueva estrategia se compara con la práctica actual (la "alternativa de bajo costo").

Se debe tener también en cuenta que el análisis costo-efectividad sólo es relevante para determinadas situaciones. En el Cuadro 9.2²⁹⁴ se expone las diferentes maneras

²⁹⁰ González JC, Walker JH, Einarson TR.: Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. Rev. Panam. Salud Pública. 2009, 26(1):55-63.

²⁹¹ R Robinson: Costs and cost-minimisation analysis. BMJ, 1993;307:726-728.

²⁹² Heaney DC, Shorvon SD, Sander JW et al: Cost minimization analysis of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy in 12 European countries. Epilepsia 2000, 41 (Suppl.5):S37-S44.

²⁹³ Gold M, Siegel J, Russell LB, Weinstein MC.: Cost Effectiveness in Health and Medicine. New York, Oxford Univ. Press, 1996.

²⁹⁴ Anónimo; Primer on Cost-effectiveness analysis. Effective Clinical Practice, 2000 (5)3:253.

en las que se podría comparar una nueva estrategia con una intervención ya existente. Se debe notar que este tipo de análisis sólo es apropiado si una nueva estrategia es más eficaz y más costosa (o también si es menos eficaz y menos costosa). Si la nueva intervención es menos costosa y más efectiva, se la adoptará inmediatamente. Si la nueva estrategia es menos efectiva y más costosa, no se la deberá usar ya que es obviamente, menos ventajosa que la actual.

Cuadro 9.2

Situaciones en las que el estudio costo-efectividad resulta relevante

Efectividad	Costos	
	Nueva estrategia es más costosa	Nueva estrategia es menos costosa
Nueva estrategia es más efectiva	Análisis costo-efectividad tiene relevancia	Adoptar la nueva estrategia
Nueva estrategia es menos efectiva	Nueva estrategia no debe ser adoptada	Análisis costo-efectividad tiene relevancia

Entonces, cuando se tiene una estrategia de intervención más efectiva pero más costosa, se tendrá en cuenta el resultado del análisis del costo-efectividad. ¿Pero cuál debiera ser el límite o punto de corte? En las decisiones del análisis costo-efectividad se requiere establecer un criterio común sobre el valor que la sociedad concede a los incrementos en los niveles de salud, cuestión compleja y muy variable entre países. Así, por ejemplo en Inglaterra y Gales, el NICE asigna a un año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY en inglés) adicional, un valor implícito de 20 000 a 30 000 £. Tanto este valor como la metodología empleada por el NICE han sido objeto de cuestionamiento por algunos expertos^{295 296}.

Este tipo de evaluación económica es uno de los más usados en el mundo. En nuestro país aún son escasos estos estudios a pesar de su gran utilidad para lograr una mayor eficiencia en los gastos de salud.

Pasos para conducir un análisis de costo-efectividad²⁹⁷

1. Definir el objetivo del análisis, por ej. decidir un fármaco de elección para un problema clínico.
2. Identificar las diferentes formas de alcanzar el objetivo, por ej. ¿se debe escoger un medicamento de bajo costo pero con una eficacia ligeramente inferior o un fármaco caro pero más eficaz?

²⁹⁵ Appleby J, Devlin N, Parkin D: NICE's cost effectiveness threshold (Editorial), *BMJ* 2007, 335:359.

²⁹⁶ Hoey R: Experts disagree over NICE's approach for assessing drugs, *Lancet* 2007; 370:643-644.

²⁹⁷ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees- A practical guide, 4.-Assessing new medicines, 2003.

3. Identificar y medir los costos de cada una de las alternativas farmacológicas.
4. Identificar y medir los beneficios (efectos o resultados clínicos) de cada opción.
5. Calcular e interpretar los beneficios de cada opción. El cociente costo / efectividad es el costo total del fármaco dividido por el número de unidades del resultado o efecto.
6. Realizar una prueba de sensibilidad sobre las conclusiones. Cuando los supuestos en el análisis (ej. salarios del personal de salud) son muy variados, se evaluará si cambiando estas estimaciones se cambia el resultado sobre qué fármaco es el más costo-efectivo. Sólo si la conclusión sobre el fármaco más costo-efectivo no se modifica variando los supuestos, la conclusión se debe considerar como firme y válida.

Análisis costo-utilidad

En este tipo de estudio se emplea, como medida usual, los años de vida ajustados por calidad²⁹⁸, los que toman en cuenta la cantidad y calidad de vida. La calidad de vida es evaluada por la preferencia o utilidad, para los pacientes, de los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. Para medir la utilidad, se emplean escalas de salud que van desde el valor 1 (salud ideal) hasta el 0 (muerte), existiendo incluso valores negativos que corresponden a los estados de salud que el paciente considera como peores que la propia muerte. Debido a la dificultad para valorar la calidad de vida, este método resulta controversial para el análisis comparativo de medicamentos²⁹⁹.

Análisis costo-beneficio

En este tipo de estudios, tanto los costos implicados como los resultados sanitarios, son medidos en unidades monetarias³⁰⁰ (nuevos soles, dólares, euros etc.). La ventaja de estos estudios, es que nos permiten elegir la alternativa que presenta una mejor relación beneficio/costo y un mayor beneficio neto global, aunque en muchas ocasiones va a ser muy difícil poder trasladar a términos monetarios, los beneficios que se obtienen en los distintos parámetros de salud. A diferencia del estudio de costo-efectividad, en el que medicamentos comparables son analizados por un mismo resultado o efecto, el análisis costo beneficio puede ser usado para comparar diferentes tratamientos con diferentes efectos o resultados. No obstante, estos análisis son muy complicados de realizar y requieren adoptar supuestos que pueden ser incorrectos³⁰¹.

²⁹⁸ Robinson R. Cost-utility analysis. *BMJ*. 1993;307(6908):859–862.

²⁹⁹ World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees- A practical guide, 4.-Assessing new medicines, 2003.

³⁰⁰ Robinson R, Op. cit.

³⁰¹ World Health Organization and Management Sciences for Health, Op cit.

Existen en la literatura internacional, numerosos reportes sobre evaluaciones económicas de los medicamentos, especialmente los de reciente introducción en el mercado. Es importante señalar que se debe adoptar una actitud crítica ante este tipo de reportes a fin de discernir cuidadosamente sobre su calidad y su aplicabilidad antes de considerarlos para decisiones sobre selección de medicamentos esenciales (ver el Cuadro 9.3). Si bien estos estudios pueden constituir un instrumento de referencia, aunado a otras consideraciones técnicas, no se debe dejar de lado, la reflexión y el buen criterio.

Cuadro 9.3

Desvíos potenciales del empleo de evaluaciones farmacoeconómicas

Fase	Cuestión principal	Cuestiones secundarias
Diseño	¿Cómo y porqué se seleccionan las unidades de análisis?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Por qué en un país y no en otro? • ¿Cómo se extrapolaron los datos? • ¿Por qué en una determinada población y no en otra? (sexo, edad, patología) • ¿Cómo se garantiza que no se montó un “engendro” que hace una mezcla inconsistente de datos de diferentes lugares y fuentes?
	¿Cuál es el método analítico utilizado?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué costos se miden? (directos e indirectos, médicos y no médicos) • ¿Cómo se los calcula? (por DRG, por día de internación, etc.) • ¿Qué resultados se miden? QALYs (¿se contempla preferencias de las personas?), AVPP, sobrevida, reducción de tasas, incidencia, etc. • ¿Cómo se los mide? • ¿Cuál es la tasa de descuento utilizada?
	¿Cuál es el horizonte temporal?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Desde cuándo y hasta cuándo se mantiene a la población bajo observación?
Ejecución	¿Cómo se garantiza que no se abandone la evaluación si los resultados son desfavorables?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cómo se sabe que se inició una evaluación y no fue abandonada porque la evidencia era desfavorable? • ¿Cómo se sabe si el mismo estudio que da un resultado en un contexto no da otro en otro contexto ligeramente diferente?
Difusión	¿Cómo se usan y difunden los resultados?	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Para fijar precios? (¿más bajos o más altos que los establecidos antes de la evaluación?) • ¿Para hacer propaganda entre financiadores institucionales? • ¿Para hacer propaganda a prescriptores? • ¿Para “presionar” a reguladores a no habilitar otros medicamentos?

Fuente: Tobar, Federico: *Elementos de economía de los medicamentos*, Buenos Aires, ISALUD, 2002.

El análisis del factor costo en el proceso de evaluación de medicamentos propuestos para su incorporación a la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales, es un procedimiento necesario como ha sido ya tratado en el capítulo 4. La evaluación debe tomar en cuenta no sólo el costo total del medicamento sino también los costos relacionados (material médico, tiempo del personal, días de hospitalización, etc.).

*Ejemplo de un análisis de minimización de costos:

Para ilustrar la importancia del aspecto económico en la atención sanitaria presentamos el siguiente caso que, lamentablemente, no es infrecuente en nuestros establecimientos de salud:

En un Servicio de Medicina de un hospital del Ministerio de Salud, un paciente que ha evolucionado en forma favorable de un infarto de miocardio va a ser dado de alta. Los médicos tratantes han considerado que el enfermo debe mantener una terapia farmacológica con un hipolipemiente, un agente betabloqueador y un antiagregante plaquetario. El médico residente del Servicio recuerda haber escuchado una conferencia –durante un Congreso Nacional– en la que el expositor procedente de un país industrializado y que había participado en un ensayo clínico multicéntrico- afirmaba que el *dopidogrel* era un excelente fármaco para la prevención secundaria del infarto miocárdico. Persuadido por esa aseveración, incluye este nuevo antiagregante plaquetario en la receta del alta. Explica a la familia del paciente que, como este fármaco no está en la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos, lo deben adquirir en una farmacia privada.

Al analizar este caso desde el punto de vista socioeconómico, es muy probable que se trate de un paciente promedio que acude a un hospital del Ministerio de Salud: generalmente un adulto sin algún tipo de seguro de salud (público o privado), quien a causa de la enfermedad, no podrá trabajar por un tiempo. Será, entonces, la familia la que deberá asumir los gastos del tratamiento. Teniendo en cuenta el costo de la terapia, será difícil que pueda sufragar un conjunto de medicamentos que incluya el *dopidogrel* (de costo elevado), existiendo la alternativa clásica de elección y que constituye un medicamento esencial: el ácido acetilsalicílico de bajo precio.

Resulta, entonces, contradictorio que el médico residente haya tratado de ofrecer lo mejor para el paciente, eligiendo el *dopidogrel* y, sin embargo, el paciente pudiendo haber recibido un fármaco esencial y asequible, se verá privado de los beneficios de la terapia antiagregante plaquetaria.

Para efectuar la evaluación económica comparativa, asumimos que la eficacia antiagregante plaquetaria de ambos fármacos es prácticamente equivalente^{302,303,304}. Luego definimos las dosis para la indicación de prevención secundaria: ácido acetilsalicílico 100 mg³⁰⁵ y *dopidogrel* 75 mg³⁰⁶. Procederemos, entonces, a un análisis de minimización de costos como se muestra en el Cuadro 9.4.

³⁰² CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348:1329-39.

³⁰³ Patrono C et al: Antiplatelet drugs. *Chest* 2008; 133:199S-233S.

³⁰⁴ IQWiG: Clopidogrel versus acetylsalicylic acid for the secondary prevention of vascular diseases. Final Report (Commission N°A04-01A) en: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Final_report_Clopidogrel_versus_ASA_for_secondary_prevention_of_vascular_diseases..pdf (consultado el 02.Nov.2009).

³⁰⁵ Raker RE, Bope ET: *Conn's Current Terapy* 2007. 2007 p.424, Saunders Elsevier

³⁰⁶ PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 2007. P.1153, Thomson PLM, Lima

Cuadro 9.4

Análisis comparativo de costos del tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico y clopidogrel
(para prevención secundaria del infarto miocárdico)

Esquema de tratamiento	Precio por tableta (S/.)	Costo mensual (S/.)	Costo de 6 meses (S/.)
Ac. acetilsalicílico 100mg/día	0.05 ¹	1.60	9.60
Clopidogrel 75 mg/día	1.13 ¹	35.60	213.60
Diferencia de costos		34	204

¹ Precios obtenidos del Observatorio de Precio de DIGEMID. Precios de venta al público 5 % adicional (Fecha: Noviembre 2009)

El costo del tratamiento con ácido acetilsalicílico es de menos de 10 soles para un período de 6 meses mientras que con clopidogrel el costo se eleva a 213.60 soles. La diferencia de más de 200 soles resulta significativa si se suman los gastos para los otros medicamentos, las consultas y exámenes auxiliares, lo que puede conducir a un incumplimiento del tratamiento médico por razones económicas.

El ejemplo que se acaba de presentar no se refiere a situaciones clínicas en las que el antiagregante plaquetario de elección es el clopidogrel o en las que se requiera la asociación de ambos fármacos.

***Ejemplo de un análisis de costo-efectividad:**

La giardiasis es una parasitosis muy frecuente y para la que existen diversos esquemas de tratamiento con grados de eficacia que difieren aunque no en forma muy significativa. Un metanálisis procedente de la Biblioteca Cochrane³⁰⁷ concluye, que la tasa más alta de erradicación del parásito se logra con el tinidazol en una dosis única. Dado que el medicamento más usado y de menor costo es el metronidazol³⁰⁸ se puede hacer un análisis de costo efectividad para comparar ambos esquemas de tratamiento en el adulto. La dosis única de 2g de tinidazol cura el 90 % de casos mientras que el metronidazol a una dosis de 500 mg cada 8 horas y por 5 días, logra una curación del 80% de pacientes.

El análisis económico comparativo puede ser efectuado por el Comité farmacoterapéutico de un establecimiento de salud averiguando antes, los precios de ambos fármacos. Si se accede al Observatorio de Precios de la DIGEMID se tendrá los siguientes resultados: el precio del metronidazol es de S/. 0.06 para la tableta de 500

³⁰⁷ Zaat JOM, Mank ThG, Assendelft WJJ: Fármacos para el tratamiento de la giardiasis (Revisión Cochrane traducida) disponible en la Biblioteca Cochrane Plus, 2006 N°1. Oxford, Update Software. Fecha de la última modificación: 10 Abr.1998. Consulta efectuada el 22 Oct.2009 en la página: <http://www.sepeap.org/archivos/pdf/10222.pdf>

³⁰⁸ Kiser JD, Paulson ChP: What's the most effective treatment for giardiasis? J.Fam.Prac. 2008; 57(4):270-2.

mg y de S/. 3.80 para la tableta de 500 mg. de tinidazol. Con estos datos podemos proceder de la siguiente manera:

1.- Cálculo del costo de cada tratamiento*

	Tinidazol	Metronidazol
Dosis	2000mg.	500mg. 3 veces/día = 1500mg.
Días de tratamiento	1	5
Costo del tratamiento	S/. 15.20	S/. 0.90

* Precios obtenidos del Observatorio de Precio de DIGEMID. Precios de venta al público 5 % adicional (Fecha: Noviembre 2009)

2.- Cálculo de la diferencia entre costos: costo del esquema con tinidazol menos el costo del esquema con metronidazol

$$\frac{\text{Costo}_{\text{Tinidazol}} - \text{Costo}_{\text{Metronidazol}}}{S/.15.20 - S/.0.90} = S/.14.30$$

3.- Cálculo de la diferencia de la eficacia (% de curación)

$$\text{Eficacia}(\text{tinidazol}) - \text{Eficacia}(\text{metronidazol}) : 0.9 - 0.8 = 0.1$$

4.- Análisis del costo efectividad: aplicación del análisis incremental entre el costo del tratamiento con tinidazol en cuanto al tratamiento con metronidazol respecto a su eficacia (curaciones logradas). Es el cociente entre la variación del costo y la variación de la eficacia.

$$\frac{\text{Variación del costo entre tinidazol y metronidazol}}{\text{Variación de la efectividad entre tinidazol y metronidazol}} = \frac{S/ 14.30}{0.1} = 143$$

5.- Interpretación

El análisis incremental muestra que para cada curación adicional a los curados con metronidazol, hay que gastar 143 soles con tinidazol. Otra forma de interpretar el resultado sería: para lograr una curación adicional usando tinidazol (en vez de metronidazol) en el tratamiento de la giardiasis, se debe gastar 143 soles.

Si los recursos económicos en vez de destinarlos al tratamiento con tinidazol se asignaran a la adquisición de metronidazol se podría curar muchos pacientes más.

*Bases de datos de estudios farmacoeconómicos

Se hallan disponibles algunas bases de datos conteniendo reportes sobre análisis económicos del uso de medicamentos, como por ejemplo, accediendo al portal web de The Health Technology Assessment (HTA) que forma parte del National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido: <http://www.hta.ac.uk/project/htapubs>.

asp se encuentran estudios económicos y evaluaciones de tecnologías para el NICE. Asimismo, las revistas especializadas en economía de la salud incluyen un buen número de este tipo de estudios.

*Análisis crítico de las evaluaciones farmacoeconómicas

Como ha sido referido antes, una de las principales fuentes de investigaciones farmacoeconómicas es la industria farmacéutica (para una estrategia selectiva de marketing). Sin embargo, hay numerosos estudios que revelan que las evaluaciones económicas propiciadas por las empresas farmacéuticas están generalmente sesgadas y los resultados sobre el costo efectividad de sus productos serían cuestionables^{309,310,311}.

Es por ello que resulta muy útil emplear algunas herramientas para un análisis crítico de este tipo de estudios. La lista de comprobación (checklist) propuesta por MF Drummond³¹² es una de las más conocidas y utilizadas. En el Anexo 6 se presenta esta lista y su aplicación en la evaluación de un estudio farmacoeconómico publicado en una revista médica local³¹³.

CASO ILUSTRATIVO* (continuación):

*Al retomar el caso ilustrativo (sobre la solicitud al comité farmacoterapéutico de un hospital, para autorizar el uso por fuera de petitorio de glucosamina y condroitina) al revisar la información de la guía clínica de osteoartritis del Real Colegio de Médicos del Reino Unido, en su anexo c³¹⁴ establece que la glucosamina y la condroitina no son costo-efectivas. La información que brinda el ensayo clínico GAIT (ver capítulo anterior) es muy útil pues permite desaconsejar el uso de este producto (eficacia cuestionable y riesgo de efectos adversos). Además, se debe tener muy en cuenta el gasto que significaría el empleo de este preparado: aproximadamente más de S/.400 mensuales (precio de dos de los productos de marca comercializados localmente, según el catálogo Kairos, Nov.2009). Conclusión final: por la información analizada, el Comité farmacoterapéutico del Hospital no debiera autorizar la compra del mencionado producto. A menos que se brinde evidencia de utilidad en nuevos estudios muy bien diseñados y conducidos. Se debe recordar, que para las exacerbaciones de osteoartritis, además de las intervenciones no farmacológicas, existen alternativas en la Lista (Petitorio) institucional, como paracetamol y varios antiinflamatorios no esteroideos.

³⁰⁹ Bell CM et al: Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ* 2006; 332: 699-703.

³¹⁰ Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL: Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in Oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453-7.

³¹¹ Baker CB, et al: Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br.J.Psychiatry* 2003; 183: 498-506.

³¹² Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd. Edition, Oxford University Press, 2005.

³¹³ Hinojosa, R y colab. A. Análisis del costo efectividad de dos inhibidores de la ECA en el manejo de la hipertensión arterial primaria: cilazapril (Inhibace TM) vs captopril (genérico) en un modelo institucional Diagnóstico 2005; 44(2):80-82.

³¹⁴ The National Collaborating Centre for Chronic Conditions funded to produce guidelines for the NHS by NICE Osteoarthritis National Clinical Guideline for Care and Management in Adults, Feb.27 2008, Appendix C: Details of the health economic cost-consequence table. <http://bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/3930f026-62cd-4b2d-9ed0-adc4045a610c.pdf> (Acceso el 10 Oct.2009).

Disponibilidad y selección de medicamentos esenciales para niños 10

“...las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas son muy diferentes lo que implica que las formulaciones de adultos no siempre resulten convenientes o contengan proporciones apropiadas de principios activos para la dosificación en niños”
(Subcomité de la OMS de Selección de Medicamentos Esenciales para Niños, 2007)

En tiempos antiguos los niños eran considerados, desde el punto de vista médico, como adultos pequeños y recibían escasa consideración. Los hospitales pediátricos surgieron recién en el siglo XIX tanto en Europa como Estados Unidos. La Pediatría inicia su desarrollo como especialidad en la segunda mitad del siglo XIX y la Neonatología en la primera mitad del siglo XX, ante la creciente evidencia de que los neonatos, lactantes y niños son diferentes entre sí y muy distintos de los adultos desde una perspectiva médica, conductual, social y cultural³¹⁵.

En 1891 Abraham Jacobi, considerado el padre de la Pediatría norteamericana, afirmaba que *“los niños no son hombres y mujeres en miniatura, con las mismas clases de enfermedades que los adultos pero en cuerpos pequeños ... ellos tienen su propio horizonte y rango independiente”*³¹⁶.

Los complejos cambios en la anatomía, fisiología, bioquímica y conducta del ser humano en el marco de su crecimiento y desarrollo determinan periodos bien diferenciados, los cuales son mostrados en el Cuadro 10.1.

Cuadro 10.1
Periodos de la vida de los niños

Etapas del crecimiento y desarrollo del niño	
a.	Recién nacidos prematuros
b.	Recién nacidos a término: 0 a 30 días
c.	Lactantes: 1 mes a 1 año
d.	Pre-escolares: 1 año a 5 años
e.	Escolares: 5 años a 10 o 12 años
f.	Adolescentes: mujeres de 10 años a 18 años y varones de 12 años a 18 años

³¹⁵ Yaffe SJ, Aranda JV: Neonatal and Pediatric Pharmacology en Therapeutic Principles in Practice, 3ª Ed., 2005.

³¹⁶ Developmental Pharmacology – Drug Disposition, Action and Therapy in Infants and Children. Gregory L. Kearns et al. N Engl J Med. 2003; 349:1157-1167.

Desarrollo de la farmacoterapia pediátrica

Con el desarrollo de la Medicina y la Farmacología, se ha hecho posible el tratamiento de diversas entidades nosológicas en la población general y consiguientemente, en la población pediátrica, lo cual unido a las mejoras en las condiciones de vida de las sociedades, ha permitido controlar muchas enfermedades y contribuir a aumentar las expectativas de vida (Cuadro 10.2).

Cuadro 10.2
Avances de la farmacoterapia pediátrica

Año	País/ Organización	Logros
1796	Inglaterra	Edgard Jenner inocula a un niño de 8 años un extracto de una pústula vacuna (viruela de vacas) de la mano de una lechera infectada → vacunación contra la viruela humana
1847	Inglaterra	John Snow usa éter como anestésico en niños de 4 a 16 años.
1884	Alemania	Karl Credé usa una solución de nitrato de plata en recién nacidos para prevenir la conjuntivitis gonocócica.*
1885	Francia	Louis Pasteur aplica 13 inoculaciones de un extracto de médula espinal de un conejo (muerto por rabia 2 semanas antes) a un niño de 9 años que sufrió mordedura de un perro con rabia →vacunación antirrábica.
1932	Alemania	Gerard Domagk descubre las propiedades antisépticas de la sulfamidocrisoidina; luego se usa en el tratamiento de infecciones en adultos y niños.
1941	EEUU	La penicilina (descubierta por Alexander Fleming en 1929) empieza a usarse para tratar infecciones en adultos y, posteriormente, en niños.
1955	EEUU	Comienza la vacunación masiva a niños de 5 a 8 años contra la polio con la vacuna oral elaborada por Jonas Salk.
1969	OMS	Erradicación de la viruela en el mundo (resultado de la vacunación).
1991	Perú	Se comprueba el último caso de poliomielitis documentado en el país (resultado de la vacunación) ³¹⁷ .
1997	Perú	Se notifica el último caso de sarampión documentado en el país (resultado de la vacunación).

**Aunque en el 2005 la OMS la retiró de su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales por la disponibilidad de otras alternativas farmacológicas más seguras (Ver Capítulo 4)*

Sin embargo, el uso de medicamentos en los niños ocasionó también, una serie de importantes eventos adversos (incluyendo muertes) que acentuaron el carácter singular de este grupo etario (Cuadro 10.3)³¹⁸. El principio hipocrático "primero no hacer daño" se torna, así, más importante en el uso de medicamentos en niños.

³¹⁷ Canseco GC: Lucha concertada contra la poliomielitis. Rev.Panam.Salud Pública 2002; 11(4):218.

³¹⁸ Yaffe SJ, Aranda JV: Neonatal and Pediatric Pharmacology en Therapeutic Principles in Practice, 3° Ed, 2005.

Cuadro 10.3

Ejemplos de eventos adversos graves por el uso de medicamentos en niños

Año	País	Evento
1901	EEUU	21 niños mueren de tétanos después de recibir una antitoxina diftérica obtenida de un caballo infectado con tétanos.
1937	EEUU	107 niños mueren al recibir elixir de sulfanilamida 10 %, que contenía 72 % de dietilenglicol.
1940	EEUU	Reportes de casos de niños con anemia aplásica asociados al uso de sulfanilamida.
1951	EEUU	Se determina que, en bebés prematuros, la fibroplasia retrolental (descrita en 1942) se debe al uso de oxígeno a altas dosis. Luego, en 1966, se asocia a la displasia broncopulmonar.
1956	EEUU	Mayor incidencia de kernicterus y mayor tasa de mortalidad en bebés prematuros que recibieron sulfonamida.
1959	EEUU	Síndrome de colapso cardiovascular-síndrome gris en 3 recién nacidos que recibieron cloranfenicol.
1957 – 1961	Europa y Canadá	Más de 10,000 bebés nacieron con focomelia (4,000 en Alemania). Sus madres habían recibido talidomida como sedante en el primer trimestre.
1971	EEUU	Se reporta 13 niñas con adenocarcinoma vaginal de células claras, asociado a que sus madres, durante el embarazo, recibieron dietilestilbestrol para disminuir el riesgo de aborto.
1973	EEUU	Se identifica el Síndrome alcohólico fetal en recién nacidos cuyas madres eran alcohólicas.
1982	EEUU	Síndrome de dificultad respiratoria muy grave (y muerte) en recién nacidos a quienes se les aplicó alcohol bencílico.
1985	EEUU	Recién nacidos de muy bajo peso presentaron un raro síndrome con ascitis y shock luego de recibir vitamina E.

Las experiencias adversas del uso de medicamentos en mujeres gestantes y neonatos, por mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos poco entendidos e impredecibles, han determinado que los pediatras y neonatólogos sean muy cautelosos en la prescripción de fármacos.

Durante mucho tiempo, la dosificación correcta de muchos medicamentos en niños ha sido una tarea complicada y frecuentemente empírica. La información sobre farmacoterapia pediátrica no estaba sistematizada y el primer texto sobre Farmacología en Niños apareció recién en 1979. Con el desarrollo de la Farmacología Clínica Pediátrica, se va enriqueciendo la información y configurando bases de datos específicos sobre la utilización de medicamentos en niños y en setiembre del 2005 apa-

rece el *British National Formulary for Children*³¹⁹, que ofrece información de alta calidad para el uso de medicamentos en niños y que es actualizada cada seis meses. Esta prestigiosa publicación del Reino Unido, al igual que su edición general ampliamente conocida, el *British National Formulary*, con seguridad se constituirá en texto básico de referencia con información fiable, práctica y actualizada sobre el uso de fármacos en Pediatría. En el año 2010, la OMS ha puesto a disposición de los profesionales de la salud, el primer Formulario Modelo para Niños³²⁰.

En las últimas décadas, la práctica de la Medicina ha experimentado un cambio cultural importante: las opiniones y decisiones terapéuticas deben estar sustentadas por una valoración de la evidencia (resultados de estudios clínicos, revisiones sistemáticas, metanálisis; ver Capítulos 7 y 8). Instituciones como, por ejemplo, la Colaboración Cochrane, se dedican a realizar análisis de las evidencias o pruebas existentes, siendo de gran utilidad para la práctica clínica. En el ámbito pediátrico la limitación principal es que la investigación farmacológica clínica sigue siendo escasa.

Investigación y desarrollo de medicamentos en niños

Un buen número de fármacos de gran importancia clínica, incluyendo medicamentos esenciales, no han sido aún investigados en niños o aprobados oficialmente para su uso en ellos. Por esta razón, en 1963 el Dr. Harry Shirkey afirmó que los niños son “huérfanos terapéuticos” ya que los niños enfermos estaban excluidos del beneficio de muchos medicamentos por la falta de investigación y desarrollo de productos farmacéuticos en este grupo etario.

En 1972 el Dr. Charles C. Edwards, consideró como una verdadera “crisis” la carencia de información sobre medicamentos para la práctica pediátrica, lo que determina que un gran porcentaje de medicamentos usados en lactantes y niños enfermos, sean prescritos en forma empírica.

Antes de 1979, era considerado no ético incluir a niños en los ensayos clínicos (definidos como experimentos) porque se consideraba que debían estar protegidos de cualquier riesgo. El avance de la epidemia del VIH SIDA sirvió para poner en evidencia la disparidad en el proceso de desarrollo de fármacos entre adultos y niños.

Como consecuencia de las tragedias con el uso de algunos medicamentos en niños, las agencias reguladoras de medicamentos suelen solicitar a las empresas farmacéuticas la realización de investigaciones más amplias y rigurosas antes de la comercialización de nuevos medicamentos. Como ha sido ya expuesto, los ensayos clínicos controlados son indispensables para establecer la eficacia y seguridad de las

³¹⁹ British National Formulary for Children (www.bnfc.org) de acceso libre previa inscripción.

³²⁰ WHO. Model Formulary for Children 2010. Based on the Second Model List of Essential Medicines for Children 2009.

indicaciones de uso de los medicamentos. En el caso de las investigaciones en niños se tiene que afrontar varias otras dificultades, como las siguientes:

- Obstáculos éticos, incluyendo las dificultades para obtener el consentimiento informado.
- Necesidad de no invasividad.
- Necesidad de micro-ensayos, ya que el volumen de muestras disponibles (como la sangre) es generalmente pequeño.
- Estratificación de la población pediátrica en cinco o seis grupos etarios.
- Dificultad en predecir efectos a largo plazo durante el proceso de maduración.
- Enfermedades raras, que dificulta la inclusión de pacientes y constituye un mercado limitado, poco atractivo para las empresas.
- Necesidad de pediatras expertos que valoren protocolos de investigación.
- Requisitos regulatorios estrictos.

Asimismo, son necesarios ensayos clínicos de efectividad para determinar si los resultados de los estudios se observan también en situaciones clínicas reales. En el Cuadro 10.4 se presentan algunos de los avances en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos para uso pediátrico.

Cuadro 10.4
Promoción de la investigación y desarrollo de medicamentos para niños

1960	EEUU	Fundación del Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (NICHD).
1990	EEUU	Taller sobre Desarrollo de Fármacos y Poblaciones Pediátricas auspiciado por el Instituto de Medicina, el NICHD, la FDA, la Academia Americana de Pediatría y la Industria Farmacéutica.
1994	EEUU	El NICHD establece la Red de Unidades de Investigación en Farmacología Pediátrica (7 centros y en 1999, 13 centros).
1997	EEUU	Dación de la Ley para Mejores Medicamentos en Niños. Exclusividad pediátrica: incentivos financieros (Congreso).
1997	Unión Europea	Establecimiento de la Agencia Europea para Evaluación de Productos Medicinales en Niños (EAEMP).
1998	EEUU	FDA : Reglamentación Pediátrica final.
2002	EEUU	Addenda a la Ley de Mejores Medicamentos para Niños (Congreso).
2003	Unión Europea	DEC-Net : Desarrollo del Registro Europeo de Ensayos Clínicos de Medicamentos para Niños.
2006	Unión Europea	Reglamento de Medicamentos para Uso Pediátrico. Ley de Investigación de Fármacos en Niños.
2007	Unión Europea	Proyecto TEDDY: Grupo de Trabajo para el Desarrollo de Fármacos en Niños.
2007-actualidad	OMS	-Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños. -Promoviendo la Seguridad de los Medicamentos en Niños. -Iniciativa Mundial "Medicamentos a la medida de los niños".

Las prioridades de investigación –sobre medicamentos y farmacoterapia pediátrica– identificadas por el Comité de Expertos de la OMS³²¹, son las siguientes:

- a. Estudios farmacocinéticos en neonatos, por ejemplo con amoxicilina oral.
- b. Efectos de la malnutrición sobre la farmacocinética.
- c. Medicamentos para la reanimación cardiopulmonar en neonatos.
- d. Determinación de la dosificación apropiada, tiempos de administración de medicamentos por vía oral en relación a la ingesta de alimentos.

Otras necesidades de investigación, de carácter más específico, son:

- a. Eficacia y seguridad del meropenem en neonatos.
- b. Eficacia y seguridad de inhibidores de proteasa en niños de < 10 kg peso.
- c. Uso de rifabutina y rifapentina para niños con VIH y coinfección con TB.
- d. Rol de la farmacoterapia en el manejo del dolor neuropático.
- e. Mejorar el acceso a medicamentos usados en cuidados paliativos (ej. opioides en el manejo del dolor).
- f. Tratamientos para la malaria en niños, incluyendo combinaciones a dosis fijas.
- g. Tratamiento más seguro para la enfermedad de Chagas.
- h. Acceso a las insulinas.
- i. Temas sobre la cadena de suministro, relevantes a los productos de la Lista Modelo.
- j. Efectos adversos retardados, especialmente sobre el desarrollo.
- k. Factores que modifican la relación dosis respuesta en niños.

Riesgos del uso de medicamentos en niños

El uso de medicamentos no autorizados para uso pediátrico o para indicaciones no aprobadas en niños, ha sido una práctica prevalente durante décadas, lo que implica riesgos para este grupo de pacientes y determina que la calidad de la farmacoterapia pediátrica esté en un nivel inferior, en lo concerniente a la eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados, comparado a la de los adultos. En la práctica clínica pediátrica esto implica:

- a. No encontrar información disponible sobre regímenes de dosificación efectivos y seguros (rango de dosis, intervalo de administración y duración de tratamiento).

³²¹ Unedited Draft Report of the 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 2009. Version 18 May 2009.
(www.who.int/selecion_medicines/committees/expert/17/WEBuneditedTRS_2009.pdf)

- b. Tener dilemas éticos en la elección entre utilizar medicamentos aún sin aprobación oficial cuando hay poca o ninguna información sobre su eficacia y seguridad, o privar al niño de un medicamento que podría ser eficaz aunque no esté aprobado para uso pediátrico.
- c. Informar a los padres que el medicamento prescrito para su hijo no está aprobado oficialmente en niños o en caso contrario, afrontar el conflicto con ellos cuando lean el inserto y se enteren de la situación.
- d. Con frecuencia no existe formulaciones de medicamentos o equipos de administración apropiados para niños.
- e. No tener información suficiente sobre posibles reacciones o interacciones medicamentosas adversas.

En consecuencia, y según estudios de la OMS, los niños están expuestos a una probabilidad tres veces mayor de errores de medicación y de efectos adversos potencialmente peligrosos que en los adultos. En el Cuadro 10.5 se muestra los principales factores de riesgo presentes en los niños, para las reacciones adversas a los medicamentos.

Cuadro 10.5

Factores de riesgo que predisponen a los niños a las reacciones medicamentosas adversas³²²

Fisiológicas

- Edad temprana: neonatos, prematuros y lactantes
- Cambios continuos en los parámetros de distribución de los fármacos, durante la maduración, en todos los grupos de edad

Concurrentes

- Mayor prevalencia de polifarmacoterapia, ej. en la unidad de cuidados intensivos pediátrica y neonatal
- Mayor tiempo de estancia hospitalaria, ej. niños con enfermedades congénitas o crónicas
- Condiciones clínicas graves, ej. niños con procesos neoplásicos

Iatrogénicas

- Utilización de medicamentos no autorizados o para indicaciones no aprobadas en niños, con escasa información sobre la dosificación adecuada
- Número insuficiente de profesionales especialistas o adecuadamente preparados para tratar a niños gravemente enfermos

Otros factores que dificultan el uso seguro de medicamentos en niños son:

- Los lactantes y niños pequeños están limitados para expresar sus molestias o quejas y las reacciones adversas pueden no ser identificadas.
- El seguimiento (control) a largo plazo es esencial ya que los niños representan una población con larga expectativa de vida y los medicamentos pueden

³²² Koren G et al: Use of healthy children as volunteers in drugs studies: the ethical debate, Clin.Pharmacol. Ther.2003; 73:147.

tener impactos específicos en el desarrollo y la maduración de los sistemas nervioso central, óseo o inmunológico y en las esferas sexual y conductual.

- En niños con enfermedades crónicas, susceptibles de tratamientos a largo plazo, la exposición a los fármacos va a ser más prolongada.
- Falta de formulaciones y/o dispositivos de administración de medicamentos adecuados para niños.
- No es infrecuente la exposición o ingestión accidental de sustancias medicinales en niños pequeños así como la ingestión, con fines suicidas, en adolescentes.
- Pueden presentar reacciones adversas que no han sido observadas en adultos, como las relacionadas a excipientes y determinados ingredientes.

Adicionalmente, en cuanto a la seguridad de la farmacoterapia pediátrica, tenemos en el país, las siguientes particularidades:

- Diversidad de grupos étnicos, con una composición genética distinta a la de los niños de los países desarrollados (en donde se efectúan muchos de los ensayos clínicos).
- Problemas de salud prevalentes (comorbilidades), como la malnutrición proteico energética, enfermedades infecciosas y parasitarias, anemia crónica, entre otros.
- Empleo frecuente de tratamientos tradicionales o alternativos, algunos peligrosos, por ejemplo, el uso de preparados con mentol y alcanfor³²³ así como del anís estrella³²⁴ pueden causar convulsiones en neonatos y lactantes pequeños.

En la última década se han reportado un número significativo de reacciones adversas que han afectado a niños, como por ejemplo, casos de intususcepción intestinal asociados a la vacunación contra el rotavirus, embriopatía por ácido retinoico, eventos cardiovasculares y psiquiátricos por metilfenidato, síndrome de abstinencia en neonatos cuyas madres recibían antidepressivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la fluoxetina, depresión con ideas suicidas en niños que recibían paroxetina y otros ISRS, reacciones neuropsiquiátricas y muertes inexplicables en niños que recibieron oseltamivir.

Errores de medicación en Pediatría

Los errores de medicación potencialmente dañinos pueden ser tres veces más frecuentes en la población pediátrica que en la adulta³²⁵. Esto es debido a que en Pe-

³²³ Alerta DIGEMID N° 44 – 2009. Se retira del mercado medicamentos inyectables con alcanfor. Octubre 2009. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/alertas/alertas/ALERTA%2044-09%20ALCANFOR.pdf>

³²⁴ Alerta DIGEMID N° 14 – 2004. Convulsiones en lactantes por el uso de anís estrellado. Mayo 2004. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/alertas/alertas/ALERTAS14-2004.pdf>

³²⁵ Buck ML: Improving pediatric medication safety, part I: Evaluating strategies to prevent medication errors,

diatría existe un alto riesgo de incurrir en errores por la necesidad de realizar cálculos de dosificación individual, basados en el peso, la edad, la superficie corporal del niño y su estado de enfermedad³²⁶.

En el proceso de atención de salud, los errores de medicación pueden producirse en las fases de prescripción, transcripción (historia clínica o receta), dispensación (farmacia) y administración (enfermería). En el caso de fármacos potentes, que debieran ser administrados a los niños en una pequeña fracción de la dosis del adulto, es muy fácil cometer errores en magnitud de 10 veces o más en la dosis por una equivocación en el cálculo o por una mala colocación del punto decimal.

La falta de estandarización de los productos farmacéuticos y la existencia de diversas formas farmacéuticas puede también causar confusión en los padres y conducir a errores graves en la medicación. Por ejemplo, si a un niño de 1 año (de unos 10 kg de peso) con fiebre, se le indica 1 cucharadita (5 ml) de paracetamol que, en jarabe corresponde a 120 mg (dosis correcta); si no se precisa bien la forma farmacéutica y si en la casa sólo se dispone de paracetamol en gotas (100mg/ml), del cual se procede a darle al niño, podría ocurrir que la dosis administrada sea 500mg (sobredosis) y, al repetirse varias veces al día podría provocarse toxicidad hepática severa.

Las preparaciones farmacéuticas para uso pediátrico

El escaso interés, que se tuvo por mucho tiempo, en el desarrollo de medicamentos pediátricos se traduce en una falta o insuficiente disponibilidad de formas de dosificación apropiadas para niños, por lo que incluso formulaciones para adultos son manipuladas para poder usarse en niños, con los consecuentes problemas en la precisión de las dosis y su biodisponibilidad.

Los lactantes y niños pequeños necesitan formulaciones líquidas para administración oral debido a que son incapaces de deglutir formas sólidas de dosificación y requieren dosis basadas en el peso corporal. Los lactantes menores de 6 meses no son capaces de ingerir alimentos sólidos o en purés. Los niños hasta los 6 a 8 años tienen ciertas dificultades para deglutir una tableta o cápsula. Forzar a niños pequeños a tragar comprimidos grandes puede ocasionar ahogo y asfixia. En Etiopía cuatro niños menores de 3 años fallecieron por esta causa, al tratar de deglutir comprimidos de albendazol en una campaña de desparasitación³²⁷.

Pediatric Pharmacotherapy Vol.14, N°10, Nov.2008.

³²⁶ Buck ML: Improving pediatric medication safety, part II: Evaluating strategies to prevent medication errors, *Pediatric Pharmacotherapy* Vol.14, N°11, Dec.2008.

³²⁷ Organización Mundial de la Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo de España: Promover la seguridad de los medicamentos para niños, 2007.

Los neonatos y lactantes también necesitan formulaciones intravenosas a concentraciones apropiadas para que pequeñas dosis puedan ser medidas con certeza y precisión antes de la administración³²⁸.

Una tarea que queda pendiente es la de establecer los criterios de adecuación de las formas de dosificación de medicamentos para niños así como de las tecnologías para su fabricación, considerando las condiciones de salud y las enfermedades prevalentes con alta carga de morbilidad (neumonía, diarrea, sepsis neonatal, prematuridad, tuberculosis, malaria, VIH-SIDA), en nuestros países incluyendo también las enfermedades huérfanas (ej. bartonellosis, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, etc.). Debe considerarse también los aspectos de aceptabilidad, buen sabor y tolerancia, los cuales son influidos por factores socioculturales.

En la reunión del Sub-Comité de Expertos de la OMS (para la selección y uso de medicamentos en niños) se precisaron algunas de las características deseables de las preparaciones farmacéuticas pediátricas³²⁹ (Cuadro 10.6):

Cuadro 10.6

Características deseables de las preparaciones farmacéuticas de uso pediátrico

- Mínima frecuencia de administración
- Mínimo impacto en la forma de vida
- Excipientes no tóxicos
- Administración fácil, conveniente, confiable, de buen sabor, con mínima manipulación previa al uso
- Peso y volumen bajos y transportables
- Fácil fabricación, estable en una diversidad de climas
- Costo accesible
- Comercialmente viable

Se llegó a la conclusión que lo más conveniente son las formas sólidas flexibles, que puedan dispersarse en la boca y / o que puedan servir para preparar líquidos orales.

Disponibilidad y acceso a medicamentos esenciales para niños

La mayoría de niños (y sus padres o cuidadores), sobre todo en países en desarrollo, tienen habitualmente, escaso o nulo acceso a tratamientos apropiados, efectivos y

³²⁸ Yaffe SJ, Aranda JV: Neonatal and Pediatric Pharmacology en Therapeutic Principles in Practice, 3° Ed., 2005.

³²⁹ Unedited Draft Report on the 17° Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 2009. Version 18 May 2009. (www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEBUneditedTRS_2009.pdf).

seguros. Muchos de los medicamentos autorizados no han sido desarrollados para niños y/o no están disponibles en formas farmacéuticas o concentraciones adecuadas para ellos y cuando lo están, con frecuencia no son recibidos por los niños que más lo necesitan³³⁰.

- Según estimaciones de UNICEF, en el 2007 murieron aproximadamente 10 millones de niños menores de 5 años, más de la mitad por enfermedades que se podrían tratar si hubiera acceso a medicamentos esenciales eficaces y seguros.
- El 20 % de estas muertes son a causa de la neumonía.
- En el 2007 se calculó que 420 mil niños menores de 15 años se infectaron con el VIH, de los cuales sólo un 15% pudieron recibir tratamiento (la cobertura es de 30% en adultos), mientras que 330 mil fallecieron por enfermedades relacionadas con el VIH-SIDA.
- Se calcula que anualmente mueren 1.9 millones de niños menores de 5 años por diarrea y sus complicaciones (deshidratación, sepsis, etc.), cuyo tratamiento es eficaz y relativamente sencillo.
- Se estima que el 40 % de los niños vive en países en donde el paludismo es endémico. Anualmente mueren un millón de niños por esta enfermedad, reportándose grandes dificultades para el desarrollo de nuevos fármacos y el acceso a tratamientos específicos.
- En el 2005 se estimó que había 1.1 millones de nuevos casos de tuberculosis en niños menores de 14 años (12 % del total de casos).
- Ante la falta de formulaciones pediátricas, los padres y los profesionales de salud utilizan fracciones de tabletas trituradas o de cápsulas disueltas en agua, con todos los riesgos que ello implica.
- Las escasas combinaciones de dosis fijas de antirretrovirales para niños son generalmente 3 veces más caras que las de los adultos.
- Los grupos terapéuticos con mayores limitaciones en cuanto a acceso y uso en niños son los analgésicos, antibióticos, antiasmáticos, sales de rehidratación oral, antirretrovirales, antituberculosos y antipalúdicos.

Selección de medicamentos esenciales para niños

Debido a la naturaleza dinámica del conocimiento científico, la información específica sobre un fármaco puede variar así como las prácticas médicas sobre las decisiones terapéuticas. La evaluación del perfil del beneficio vs. el riesgo con sus variables de eficacia, efectividad, seguridad, costo y conveniencia en los niños resulta más difícil,

³³⁰ Campaña Medicamentos a la Medida de los Niños. Organización Mundial de la Salud. Diciembre 2007. (www.who.int/childmedicines/es/index.html).

debido a que históricamente el mayor porcentaje de los medicamentos prescritos a niños no han sido estudiados ni autorizados para ese uso.

A nivel mundial, la selección de medicamentos se ha aplicado predominantemente para la población adulta pero en los últimos años se ha considerado como prioridad afrontar la necesidad de mejorar la terapéutica en los niños. De otro lado, el nuevo escenario de la evaluación de medicamentos ha expandido grandemente el conocimiento de la dosificación, eficacia y seguridad del uso de medicamentos en niños.

En el tercer milenio, la selección de medicamentos y el uso apropiado de los mismos en la terapéutica pediátrica, han sido reconocidos como altamente prioritarios, considerando los grandes cambios y avances en la farmacología pediátrica y neonatal, la expansión de los servicios de emergencia y cuidados intensivos pediátricos, el creciente número de recién nacidos de muy bajo peso tratados en las unidades de cuidados intensivos neonatales, el gran número de niños con VIH-SIDA, todo lo cual configura nuevos tipos de pacientes pediátricos y nuevos contextos de tratamiento. El desarrollo de nuevas vacunas (y de combinaciones de ellas) así como de diversos grupos terapéuticos (antivirales, antineoplásicos y psicotrópicos) constituye un desafío para el uso racional y eficiente de medicamentos en la atención pediátrica³³¹.

La selección de medicamentos esenciales para niños requiere una evaluación cuidadosa de la eficacia y la seguridad de los fármacos disponibles así como de los otros criterios ya tratados anteriormente (Capítulos 4 y 5) incluyendo la consideración de las prioridades de salud (principalmente, la carga de enfermedad) de la población pediátrica. En Octubre del 2007 un Comité de Expertos de la OMS definió la primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños³³², la que ha incorporado los avances en el conocimiento sobre farmacoterapia pediátrica y en Marzo del 2009 se ha preparado una nueva edición³³³.

Dicha lista, que deberá contribuir a que la terapéutica pediátrica sea cada vez más apropiada y segura, está orientada hacia los niños de hasta 12 años de edad y tiene dos componentes en cada uno de sus grupos terapéuticos: una lista central (con un número mínimo de medicamentos necesarios para atender los problemas prioritarios de un sistema de salud) y una lista complementaria (con los medicamentos necesarios para tratar las enfermedades prioritarias pero en las que se requieren medios diagnósticos o de monitoreo, cuidados y/o personal especializados). Incluye, además, una tabla con 21 medicamentos de uso restringido según la edad (Cuadro 10.7).

³³¹ Yaffe SJ, Aranda JV: Neonatal and Pediatric Pharmacology en Therapeutic Principles in Practice, 3° Ed., 2005

³³² World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines for Children, First List, Oct.2007

³³³ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines for Children, 2nd List, Mar.2009

Cuadro 10.7
Medicamentos con restricciones etarias³³⁴

Atazanavir	> 25 kg peso
Atropina	> 3 meses
Benzoato de bencilo	> 2 años
Betametasona (preparaciones tópicas)	En neonatos se prefiere la hidrocortisona
Cefazolina	> 1 mes
Ceftriaxona	> 41 semanas. Edad gestacional corregida
Clorfenamina	> 1 año
Diloxanida	> 25 kg peso
Doxiciclina	> 8 años (excepto para infecciones severas, ej. cólera)
Efavirenz	> 3 años o > 10 kg de peso
Emtricitabina	> 3 meses
Fluoxetina	> 8 años
Ibuprofeno	> 3 meses (excepto forma IV para ductus arterioso persistente)
Mefloquina	> 3 meses ó > 5 kg peso
Metoclopramida	No usar en neonatos
Ondansetron	> 1 mes
Saquinavir	> 25 kg peso
Sulfadiazina de plata	> 2 meses
Tetracaína	No usar en neonatos prematuros
Trimetoprima	> 6 meses
Xilometazolina	> 3 meses

Considerando la condición singular de los neonatos, con su alta carga de enfermedad y su alto riesgo de toxicidad farmacológica, se requiere elaborar un anexo de la Lista con la relación de fármacos esenciales específicos para neonatos. Se ha identificado, por ejemplo, 4 medicamentos de uso exclusivo en el periodo neonatal: citrato de cafeína, ibuprofeno parenteral, prostaglandina E1 ó E2 y surfactante pulmonar.

Sería conveniente que en base a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS, se elaborara en el país, un listado similar pero adaptado a nuestra

³³⁴ World Health Organization: WHO Model List of Essential Medicines for Children. 2nd List, March 2009 (unedited version – 30 Apr.2009) fuente: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

realidad, incluyendo los medicamentos más eficaces, seguros y costo-efectivos destinados a atender los problemas prioritarios de salud de los niños. En algunos estudios se ha constatado las serias dificultades que enfrentan tanto prescriptores como dispensadores, por la falta de formulaciones pediátricas adecuadas de medicamentos considerados como estratégicos, como por ejemplo, los antirretrovirales³³⁵. Los medicamentos esenciales para niños no necesariamente deberán estar en una lista aparte ya que podrían ser incorporados, en forma bien diferenciada, en cada uno de los grupos terapéuticos de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales.

Al mismo tiempo se deberá promover la oferta de dichos medicamentos mediante diversas estrategias que incluye la convocatoria a la industria farmacéutica para comprometerla a mejorar la disponibilidad, calidad, precio e innovación de los medicamentos esenciales para niños, evaluar la producción pública y/o la fabricación por encargo, entre otras. Se requerirá también, el desarrollo de guías clínicas de manejo y tratamiento pediátricas (basadas en la evidencia) para las enfermedades prioritarias de los niños, que pueda contribuir al uso apropiado de los medicamentos en los servicios de salud.

³³⁵ CARE Perú, Informe de Consultoría: Evaluación de la gestión del suministro de antirretrovirales en el contexto de la iniciativa TARGA del Ministerio de Salud. Midzuaray A, Cruzado R y Espinoza R. (equipo técnico), 2006.

Aplicación y evaluación de las listas nacionales de medicamentos esenciales 11

“Según la OMS, en la actualidad más de 150 países han adoptado listas de medicamentos esenciales; no obstante, diversos reportes revelan que tanto la disponibilidad como la asequibilidad de los medicamentos esenciales son aún limitados”
(La Situación Mundial de los Medicamentos, OMS 2004)

La utilización de listas de medicamentos esenciales en el país data del año 1959 (Cuadro 11.1). Los sucesivos programas de medicamentos esenciales a cargo del Estado (con diferentes denominaciones) tenían como base, un listado de medicamentos seleccionados y estaban orientados hacia un fin social: asegurar el acceso equitativo de la población, preferentemente de los sectores de bajos recursos, a los fármacos considerados como los más necesarios para atender los problemas prevalentes de salud. Para ello, junto a la implementación de listas restringidas de medicamentos de uso obligatorio en las instituciones públicas, se tuvo que adoptar medidas complementarias, como por ejemplo, la regulación de precios limitando la utilidad de las empresas fabricantes y las farmacias³³⁶.

Lamentablemente, los programas no tuvieron el éxito deseado debido a diversos factores, pudiéndose citar entre ellos, la falta de comprensión —de autoridades y profesionales de la salud— de la importancia del concepto de medicamentos esenciales así como la deficiente ejecución de las acciones necesarias para su adecuada implementación. Se debe añadir que en los procesos de elaboración y actualización de las listas nacionales de medicamentos esenciales, el procedimiento empleado era el de designar un grupo de destacados profesionales de diversas especialidades para que asumiese esa tarea de selección.

El débil compromiso de los profesionales de la salud (principalmente prescriptores) con los objetivos de los Programas de Medicamentos Esenciales, se traducía en niveles muy bajos de adherencia a las listas de medicamentos seleccionados. Ante esa situación crítica, en el año 1997 el Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos

³³⁶ Dr. Melitón Arce, Vice-Ministro de Salud: La implementación del concepto de medicamentos esenciales en el Perú: una visión panorámica. Conferencia en la Reunión Internacional “Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública”. Ministerio de Salud y OPS/OMS, Lima, Perú, Nov.2007.

y Drogas (DIGEMID) con la asistencia técnica de la OPS/OMS, decidió iniciar un proceso innovador para la actualización y aplicación de la Lista de Medicamentos Esenciales^{337,338}. Uno de los objetivos principales era que la lista se convirtiera en un instrumento técnico clave del Programa Nacional de Medicamentos Esenciales y que estuviese articulado a una serie de acciones para promover elevados niveles de cumplimiento entre los prescriptores y alcanzar el impacto esperado del uso de estos medicamentos estratégicos en el sistema de salud. Los elementos fundamentales del proceso fueron:

- a. Una cuidadosa planificación de las actividades a cargo de una comisión técnica. Esta comisión adoptó los criterios de selección de la OMS y dispuso que las decisiones estuviesen sustentadas en la literatura farmacoterapéutica críticamente evaluada. La opinión de los especialistas y expertos fue tomada en cuenta pero no tuvo carácter vinculante.
- b. Aplicación, por primera vez en el país, de un *mecanismo transparente y ampliamente participativo* (a través de los comités farmacoterapéuticos³³⁹ de los distintos niveles de atención que previamente habían sido capacitados en el tema de selección). Luego de un largo proceso, el Petitorio Nacional se aprobó en una reunión nacional con representantes de todos los comités.
- c. El contar, para el primer nivel de atención, con el exitoso Programa de Administración Compartida de Farmacias-PACFARM (sistema descentralizado de suministro de medicamentos financiados, principalmente, con fondos rotatorios) y de su necesidad de disponer de una lista actualizada de fármacos para afianzar el programa.
- d. Un enfoque integral: la lista como elemento básico de un *"sistema de petitorio"* (incluyendo entre sus componentes, la amplia difusión y promoción del documento en todas las regiones del país; reforzamiento de los comités farmacoterapéuticos; elaboración de una guía farmacoterapéutica como complemento del petitorio; implementación de normas legales para la adquisición de medicamentos no considerados en la lista y otras materias relacionadas con la aplicación del petitorio; diseño de un sistema de monitoreo y evaluación con indicadores; mecanismos para garantizar y monitorear la disponibilidad y asequibilidad de los fármacos del petitorio; capacitación y supervisión de prescriptores y dispensadores).

³³⁷ Álvarez S y colaboradores: El nuevo Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, una experiencia novedosa. Revista de Salud y Medicamentos, N° 48, pp.29-32, Dic.1999.

³³⁸ Ministerio de Salud-DIGEMID: Presentación de la Ministra de Salud, Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, Perú, 2005.

³³⁹ Ley 29459. Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Los Comités Farmacológicos se denominan actualmente Comités Farmacoterapéuticos.

Luego de aproximadamente 14 meses, el nuevo Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales fue aprobado en 1998 y actualizado en los años 2002 y 2005. Entre los documentos técnicos y legales que fueron generados para apoyar la implementación del Petitorio Nacional, merecen ser destacados la Resolución Ministerial para la conformación de comités farmacoterapéuticos (1999), el libro sobre los medicamentos esenciales con nombre genérico y sus alternativas de marca (2001, actualizado en el 2006) y la primera edición del Manual de Selección de Medicamentos Esenciales (2001).

Ahora bien, como se puede constatar en el Cuadro 11.1, desde la década de 1980 se utiliza en el Ministerio de Salud, el término de *Petitorio* (que según el Diccionario de la Lengua Española se aplica, en el ámbito de la Farmacia, para definir al “*cuaderno impreso de los medicamentos simples y compuestos de que debe haber surtido en las boticas*”, por lo que en la actualidad este término resultaría poco acertado. En otros países latinoamericanos se suele emplear las denominaciones de Cuadro Básico de Medicamentos, Listado Básico de Medicamentos, Lista Nacional de Medicamentos Esenciales, entre otras.

Cuadro 11.1
Aplicación de listas de medicamentos esenciales en el país

1959	Lista de medicamentos considerados como “esenciales” (con precios regulados).
1962	Programa de Medicamentos Sociales (lista de 53 productos).
1971	Programa de Medicamentos Básicos (lista de 200 productos de uso obligatorio en el sector público).
1980	Programa de Medicamentos Esenciales (con una lista inspirada en la Lista Modelo de la OMS. Esta lista fue actualizada en 1985, 1987 y 1989: “Petitorio Nacional de Medicamentos y Drogas”. Estas listas tuvieron una aplicación muy limitada.
1992	Lista de Medicamentos Esenciales (complementada con la Guía Farmacoterapéutica Nacional de 1993). 276 principios activos y 315 presentaciones farmacéuticas.
1997-1998	Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (resultado de un proceso participativo. En el 2000 se publicó el Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales). 338 principios activos y 488 presentaciones farmacéuticas.
2002	Actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 353 principios activos y 516 presentaciones farmacéuticas.
2005	Actualización del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 365 principios activos y 578 presentaciones farmacéuticas. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales con información sobre cada uno de los medicamentos de la lista (2008).
2008-2010	Primera edición del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (revisión de los Petitorios de Medicamentos del MINSa, EsSalud, Ministerio de Defensa y Ministerio del Interior en base a criterios técnicos). Aprobado con Resolución Ministerial N° 062-2010/MINSa el 26 de enero de 2010. 428 principios activos en 662 presentaciones farmacéuticas.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que ha sido una práctica corriente que aparte del Ministerio de Salud, las demás instituciones públicas del sector implementen sus propias listas de medicamentos sin tomar en cuenta, necesariamente, todos los criterios de la OMS para la selección de medicamentos esenciales. Con la decisión del actual gobierno de unificar las listas de medicamentos de las cuatro principales instituciones del sector público de salud, se ha llevado a cabo un proceso para integrar sus listados de medicamentos en el denominado *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)*.

Estrategias para la aplicación de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales

En el Cuadro 11.2 se muestra la relación de las acciones y estrategias que son necesarias para una eficaz aplicación de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales. Pasaremos, a continuación, a comentar algunas de ellas.

Cuadro 11.2

Elementos estratégicos del proceso de aplicación de la Lista (petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales

- Respaldo permanente de las autoridades.
- Normatividad legal y administrativa pertinente, incluyendo el procedimiento para la atención de solicitudes de medicamentos no contemplados en la Lista (Petitorio).
- Conformación de un equipo técnico para la promoción, el monitoreo y la evaluación.
 - Amplia divulgación.
- Búsqueda de apoyo de profesionales prestigiosos, líderes de opinión e instituciones vinculadas al sector salud y del ámbito académico.
- Mecanismos para asegurar la disponibilidad (y asequibilidad) de los fármacos de la Lista (Petitorio).
- Aplicación / incorporación de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales en los programas de educación de pre y postgrado de las Ciencias de la Salud y en la prestación farmacéutica de los seguros públicos de salud.
 - Fortalecimiento de los Comités farmacoterapéuticos.
- Acciones de capacitación para profesionales de la salud.
- Publicación y difusión de una guía farmacoterapéutica ("Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales").
- Armonización o vinculación de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales con las Normas de tratamiento (Guías Clínicas).
 - Regulación de la promoción farmacéutica en los establecimientos de salud.
- Utilización de Listas (Petitorios) por niveles de atención y de restricciones de uso.
 - Monitoreo (de niveles de adherencia) y evaluación de resultados.
- Revisión y actualización periódica de la Lista (Petitorio).
- Institución de una cultura de transparencia, participación y de selección de medicamentos basada en evidencias.

Es necesario contar con las normas legales y administrativas para una adecuada puesta en práctica de la lista. Uno de los aspectos que deben ser abordados, es el de la obligatoriedad del uso de la lista no sólo para las adquisiciones sino también para la prescripción, dispensación y utilización de medicamentos en los servicios de salud (ej. RM N°414-2005-MINSA). Otro asunto de alta importancia es el relacionado con el procedimiento para solicitar fármacos no considerados en la Lista (Petitorio) Nacional (ej. RM N°645-2006/MINSA).

El nombramiento de un equipo profesional que asuma las tareas de promover, apoyar, monitorear y evaluar la aplicación de la lista, es una medida que es altamente recomendable. Por lo general, este equipo estará conformado por funcionarios que han participado en la fase de elaboración o revisión de la lista.

Se ha comentado ya, que el asegurar la disponibilidad continuada, en el mercado nacional y en los establecimientos de salud, de todos los medicamentos esenciales de la lista, es un requisito importante para lograr los resultados esperados. En la realidad, sin embargo, la ausencia o la limitada oferta de un número significativo de estos fármacos, es un problema aún no resuelto (ver los cuadros 8 y 9 en el capítulo 1). En una evaluación efectuada en 1998 se estimó que un 23% de los fármacos del Petitorio Nacional no eran comercializados en el mercado nacional³⁴⁰. En algunos casos, no existe en el medio, alternativa farmacológica válida para el medicamento faltante. Esta situación continúa siendo pues, un importante reto para las autoridades de Salud, Industria y Comercio, más aún con la reciente Ley 29459 que establece, en su Artículo 27°, que los servicios públicos de farmacia están obligados a mantener reservas mínimas de productos farmacéuticos esenciales³⁴¹. Otro aspecto que resulta altamente preocupante es la limitada asequibilidad de algunos fármacos esenciales como, por ejemplo, los utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas (ver Capítulo 6).

El aporte de los comités farmacoterapéuticos, especialmente de hospitales e institutos, es considerable tanto en la etapa de elaboración o revisión de la Lista (Petitorio) Nacional como de la aplicación. Si bien ha habido avances en cuanto a su formación y desarrollo, es indispensable otorgarles más apoyo para un óptimo desempeño de sus funciones. Algunos de los aspectos que deben ser mejor atendidos son: facilidades de tiempo para los miembros, un acceso fluido a las fuentes de información, capacitación, acompañamiento y supervisión permanentes. Justamente, el objetivo principal del presente manual es constituir una herramienta técnica útil para los comités farmacoterapéuticos. A fin de evaluar el desempeño e impacto de los comités farmacoterapéuticos, la OMS y MSH han propuesto un conjunto de indicadores³⁴².

³⁴⁰ Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Análisis de los productos farmacéuticos con registro sanitario vigente al mes de diciembre de 1997. Lima, Perú. 1999.

³⁴¹ Ley N°29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Art.27, 26 Nov.2009.

³⁴² World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees- A practical guide, 2.-Structure and organization of a drug and therapeutics committee, 2003.

Otro asunto de particular relevancia y que es motivo de gran preocupación de las autoridades sanitarias es el relacionado con la promoción farmacéutica. Las estrategias publicitarias para posicionar los productos farmacéuticos en los servicios de salud son cada vez más agresivas e inadecuadas tanto a nivel de médicos y farmacéuticos como de los propios pacientes^{343,344} a pesar de existir diferentes recomendaciones^{345,346} y dispositivos legales^{347,348} para este tipo de actividades. Así, se ha descrito diversas técnicas que suelen ser empleadas por la industria farmacéutica para favorecer la adquisición e incorporación de sus productos en el petitorio farmacológico hospitalario, como por ejemplo, la modalidad conocida como “de siembra” del medicamento, entre otras³⁴⁹. Para enfrentar este serio problema se están proponiendo o implementando numerosas medidas como la de controlar, a través del comité farmacoterapéutico, el acceso de los representantes promocionales de los laboratorios farmacéuticos al personal de los servicios de salud³⁵⁰; prohibir mediante la legislación, de que las empresas proporcionen obsequios a los médicos³⁵¹; el lanzamiento de la Plataforma “No Gracias” en España (como parte del movimiento internacional “Nofreelunch” con filiales en EE.UU., Reino Unido, Italia y otros países) que tiene la finalidad de cambiar las relaciones entre la industria farmacéutica y los profesionales de la salud³⁵².

Por último, uno de los más difíciles desafíos es la institución firme y progresiva de una cultura de transparencia, participación y de aplicación de la Medicina Basada en Evidencias en las revisiones de la Lista (Petitorio) Nacional. La experiencia del Ministerio de Salud de 1997-1998 demostró que es posible incorporar los dos primeros principios. Resulta además, alentador, que en los últimos años y siguiendo el ejemplo de la OMS³⁵³, exista un gran interés en utilizar los principios y metodología de la

³⁴³ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, dificultades y retos, 2007.

³⁴⁴ Organización Mundial de la Salud: Fomento de la ciencia o de las ventas, Editorial, Boletín de Medicamentos Esenciales, N°31, 2002.

³⁴⁵ Organización Mundial de la Salud: Criterios éticos para la promoción de medicamentos, 1988.

³⁴⁶ Consumers International: Drugs, doctors and dinners. Conclusions and recommendations, 2007.

³⁴⁷ República del Perú: Ley General de Salud (Ley N°26842). Artículos 69,71,72, Jul.1997.

³⁴⁸ INDECOPI: Lineamientos sobre publicidad comparativa y publicidad de medicamentos y recursos terapéuticos naturales, Resoluciones 025 y 026-1998-CCD/INDECOPI, El Peruano 22 May.1998.

³⁴⁹ Solari J y Okamoto L: El comité farmacológico en el centro de los intereses de los médicos, pacientes, administradores e industria farmacéutica, Revista de Salud y Medicamentos N°16, marzo 2003, pp.5-7.

³⁵⁰ World Health Organization: The Selection and Use of Essential Medicines, WHO Technical Report Series 920, 3.8.2 Guidelines for Drugs and Therapeutic Committees, 2004.

³⁵¹ MedHeadlines: Unanimous vote bans gifts to doctors in Massachusetts, Boston Herald Apr.21 2008, reporte electrónico enviado por APUA-Español.

³⁵² www.nogracias.eu

³⁵³ World Health Organization: The Selection and Use of Essential Medicines, WHO Technical Report Series 920, Annex 1: The 13th WHO Model List of Essential Medicines, 2004.

Medicina Basada en Evidencias tanto para las Guías Clínicas³⁵⁴ como para las Listas (Petitorios) de Medicamentos³⁵⁵.

Evaluación de resultados de la utilización de las Listas (Petitorios) Nacionales de Medicamentos Esenciales

Los resultados de una adecuada aplicación de la Lista (Petitorio) Nacional de Medicamentos Esenciales deben traducirse en efectos beneficiosos en cuanto al acceso a estos bienes sanitarios y a los niveles de racionalidad en el uso. Se han propuesto diferentes procedimientos para la evaluación del uso de la Lista (Petitorio), como el que actualmente lleva a cabo la DIGEMID a través de un conjunto de indicadores de uso racional de medicamentos³⁵⁶. De nueve indicadores los siguientes tres están relacionados a la utilización de la Lista (Petitorio):

- **(Indicador 1):** Porcentaje de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y que no cuentan con la aprobación del Comité farmacoterapéutico
- **(Indicador 3):** Existencia de Petitorios de Medicamentos Esenciales por Niveles de Atención en las DISA/DIRESA
- **(Indicador 4):** Prescripción de medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales en establecimientos de salud

Otros dos indicadores, están relacionados, de modo indirecto: Porcentaje de Comités farmacoterapéuticos operativos y Prescripción de medicamentos en DCI en los establecimientos de salud. En el Cuadro 11.3, se expone los resultados de dos evaluaciones de los niveles de adherencia de los prescriptores al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales en consultorios del MINSA, en donde se puede constatar una mejoría en los resultados entre los años 1996 y 2005 utilizando la metodología de evaluación rápida de la situación farmacéutica nacional de MSH³⁵⁷. Este hecho positivo puede ser explicado por varias razones, siendo la más importante el rol del Seguro Integral de Salud (SIS) que aplica estrictamente, para fines de reembolso, el Petitorio Nacional. Por otro lado, en el Cuadro 11.4, se ha cuantificado en porcentajes, los medicamentos prescritos y efectivamente dispensados en consultorios del MINSA, lo que permite tener una idea aproximada de la disponibilidad de los fármacos del Petitorio en los establecimientos de salud evaluados (hay otros factores

³⁵⁴ Resolución Ministerial N°422-2005/MINSA. Aprobación de la Norma Técnica para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica.

³⁵⁵ EsSalud-Gerencia de Recursos Médicos: Presentación del Petitorio Farmacológico, Jul.2006.

³⁵⁶ Ministerio de Salud –Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas– Dirección de Acceso y Uso de Medicamento: Indicadores de uso racional de medicamentos, 2009.

³⁵⁷ Management Sciences for Health/Rational Pharmaceutical Management Project: Rapid Pharmaceutical Management Assessment: an indicator-based approach, MSH/RPM 1995.

que intervienen en estos resultados, como por ej., la capacidad económica de los pacientes para adquirir los productos recetados).

Cuadro 11.3

Niveles de adherencia al Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales en los consultorios del MINSa
(En % de los medicamentos prescritos)^{358,359}

	Hospitales	Centros de salud	Puesto de salud	Promedios
1996	45%	63%	65%	58%
2005	74%	92%	93%	89%
2009	89%	99%	99%	95%

Cuadro 11.4

Porcentaje de medicamentos prescritos y efectivamente dispensados en consultorios del MINSa^{358,359}

	Hospitales	Centros de salud	Puesto de salud	Promedios
1996	38%	57%	40%	45%
2005	59%	82%	85%	79%

Ahora bien, otro modo de cuantificar el grado de cumplimiento del Petitorio es el análisis de los stocks de productos farmacéuticos en los servicios de salud, cuya responsabilidad recae, principalmente, en los comités farmacoterapéuticos, dispensadores y administradores. En el Cuadro 11.5, se resume las existencias totales, en unidades y en valores, de los medicamentos no comprendidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del MINSa (2005)³⁶⁰. Algunas organizaciones internacionales han sugerido que debiera anticiparse un máximo de un 5 a 10% del presupuesto farmacéutico para tales adquisiciones³⁶¹.

³⁵⁸ DIGEMID. Situación de los Medicamentos en el Perú. Perú, 1997.

³⁵⁹ DIGEMID. Situación de los Medicamentos en el Perú. Perú, 2006. disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/urm/evasitmedicamentos.pdf>

³⁶⁰ Valorización de medicamentos en consumo dentro y fuera del Petitorio Nacional (fuente: base de datos –tipo de suministro SISMED, 2007 y 2008), proporcionada por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de la DIGEMID-MINSa.

³⁶¹ Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, 2da.Ed. 2002.

Cuadro 11.5

Cuantificación de las existencias de productos no incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del MINSa

	2007	2008
En unidades	16,264,548 (3% del total)	14,196,938 (6% del total)
En valores	S/.40,751,180 (17% del total)	S/.39,438,791 (16% del total)

Fuente: Base de Datos del SISMED, 2007 y 2008 (DIGEMID-MINSA)

Se debe precisar que algunos de los medicamentos no incluidos en el Petitorio han sido adquiridos de acuerdo a lo establecido en la R.M. N°645-2006/MINSA. No obstante, resulta preocupante que para el año 2008 el número de productos en stock no conformes con el Petitorio superaba los 400 (número aproximado 418), predominando las combinaciones no racionales a dosis fija. Se debe añadir que los fármacos pertenecientes a las Estrategias Sanitarias Nacionales estaban representados, en su mayoría, por antirretrovirales, vacunas y anticonceptivos.

Por otro lado, el Equipo de Uso Racional de Medicamentos de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de la DIGEMID efectúa, de modo regular, evaluaciones técnicas de las solicitudes de medicamentos no contemplados en el Petitorio Nacional. La mayoría de estas solicitudes no son justificadas debido a una sustentación débil o inaceptable. En el Cuadro 11.6 se muestra algunos ejemplos de los resultados de la evaluación de este tipo de solicitudes, debiéndose recordar que las decisiones de la DIGEMID sobre esta materia, tienen carácter vinculante.

Cuadro 11.6

Ejemplos de resultados de evaluación de solicitudes de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales³⁶²

N° Informe	Producto	Indicación	Conclusión	Observaciones
27-2007	Lopinavir200mg + Ritonavir50mg tabletas termoestables	Tratamiento antiretroviral	Aprobada	Ventaja económica. Menos tabletas por día. No requiere refrigeración
13-2008	Ambroxol jarabe	Mucolítico. Bronquitis	Denegada	Eficacia cuestionada
18-2008	Hioscina 20mg + metamizol 2.5g inyectable	Dolor cólico renal, gastrointestinal, biliar	Denegada	Combinación a dosis fija no justificada
19-2008	Complejo B tabletas, jarabe	Anemia. Suplemento vitamínico	Denegada	No necesario. No justificado como antianémico
23-2008	Rifamicina 1% spray	Antiséptico para quemaduras	Denegada	Falta de evidencias sobre su eficacia y seguridad
02-2009	Omeprazol 40mg inyectable	Hemorragia digestiva alta	Aprobada	Uso restringido, con protocolo de tratamiento
04-2009	Lansoprazol 30mg tabletas	Reflujo gastroesofágico. Gastritis aguda	Denegada	Hay alternativa en el Petitorio, y de menor precio
07-2009	Albúmina humana 20-25%	Shock séptico (niños)	Denegada	Hay alternativa en el Petitorio, y de menor precio
09-2009	Ketorolaco 10mg tabletas	Cefalea. Migraña	Denegada	No justificada. Hay alternativas más seguras
12-2009	Ketoprofeno 100mg/5ml inyectable	Dolor postoperatorio	Denegada	Hay alternativa en el Petitorio, más segura y de menor precio

³⁶² Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID-MINSA): Informes de evaluación de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, disponible en: www.digemid.minsa.gob.pe/daum (acceso: 7 Nov.2009).

Hay aspectos relacionados con la utilización de las Listas (Petitorios) Nacionales que no han sido analizados de modo sistemático, como: la medición (a través de encuestas) de la prescripción de productos con la expresa indicación al paciente de que debe adquirirlo en establecimientos farmacéuticos privados; el cumplimiento de los prescriptores a las restricciones de uso de los fármacos de las listas incluyendo las listas aprobadas para los distintos niveles de atención; el uso de medicamentos por fuera de las indicaciones autorizadas ("off label") y la aplicación de la lista para las donaciones de medicamentos.

Ahora bien, la comparación de las Listas (Petitorios) Nacionales de Medicamentos Esenciales con la Lista Modelo de la OMS resulta de interés ya que permite apreciar diferencias significativas en los contenidos de algunos grupos terapéuticos las que podrían estar o no justificadas (tener en cuenta que una pauta bien establecida por la OMS es que la Lista Modelo debe ser adaptada a las realidades de cada país).

Al efectuar esta comparación, de la Lista Modelo de la OMS (2005) con el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del MINSA (2005) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud (2006), en los grupos terapéuticos escogidos (Cuadro 11.7), se puede constatar que:

- el número de principios activos y presentaciones farmacéuticas de EsSalud superan a las de las otras dos instituciones;
- en cambio, para el subgrupo de tuberculostáticos, los medicamentos de la Lista Modelo son más numerosos, llamando también la atención las cuatro combinaciones a dosis fija para los de 1ra línea, productos diseñados para facilitar el cumplimiento del tratamiento por los pacientes;
- se observa un elevado número de agentes antineoplásicos en las listas del MINSA y de EsSalud (en la que se duplica el número de los fármacos de la Lista Modelo);
- el número de antihipertensivos es mayor en la lista de EsSalud en comparación al de la Lista Modelo. Se observa que mientras en esta última sólo se incluye a un calcio-antagonista, un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y ningún antagonista de receptores de angiotensina II (ARAI), en la lista de EsSalud se encuentran dos calcio-antagonistas, dos IECA y tres ARAII;
- los preparados tópicos antiinfecciosos para uso ocular son también más numerosos en los Petitorios del MINSA y de EsSalud;
- y, en el grupo terapéutico de los Psicofármacos las diferencias son notables tanto en ansiolíticos-hipnóticos como antidepresivos y antipsicóticos (debiendo resaltarse el hecho de que el número de neurolépticos atípicos en la Lista Modelo es de 0, en la del MINSA 2 y en la de EsSalud 5).

Cuadro 11.7

Análisis comparativo de grupos terapéuticos seleccionados de los Petitorios de Medicamentos del Ministerio de Salud (2005) y de EsSALUD (2006) con los de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (OMS, 2005)

	Lista Modelo de OMS (2005)		Petitorio Nac. Med. Es. MINSA (2005)		Petitorio Farmacológico EsSalud (2006)	
	Principios activos	Presentacs. Farmacs.	Principios activos	Presentacs. Farmacs.	Principios activos	Presentacs. Farmacs.
GRUPOS/ SUBGRUPOS TERAPEUTICOS	379	578	365	578	477	669
*Fármacos para tuberculosis	9 (4) ^{1/}	16	5	9	5	6
1° Línea	9	14	6	8	7	8
2° Línea						
*Antineoplásicos	24	33	36	49	48 ^{2/}	66
*Antihipertensivos	7	11	9	10	12	15
*Oftalmológicos (antiinfecciosos)	3	4	6 ^{3/}	7	8	9
*Psicofármacos:						
-Ansiolíticos e hipnóticos	1	2	3	4	4	6
-Antidepresivos	1	1	2	3	6	6
-Antipsicóticos	3	7	8	15	12	19

^{1/} Cuatro combinaciones a dosis fija

^{2/} Incluye tres inmunomoduladores

^{3/} Incluye solución de nitrato de plata (retirada de la Lista Modelo OMS)

Por otro lado, hay algunos subgrupos terapéuticos que han sido eliminados en la Lista Modelo y que son considerados en las listas del MINSA y EsSalud, como por ejemplo: antitusígenos y antiespasmódicos. Existen algunos otros subgrupos terapéuticos que no figuran en la Lista Modelo y son considerados en las listas nacionales como por ejemplo, los modificadores del metabolismo del calcio incluyendo los bifosfonatos.

Por último, hay un subgrupo terapéutico de la Lista Modelo que no ha sido incorporado en las listas nacionales: medicamentos usados en cuidados paliativos (aunque casi todos los fármacos comprendidos en este subgrupo están incluidos en otros subgrupos, como por ej. los analgésicos opioides).

Implementación de Listas de Medicamentos Esenciales en Países de Latinoamérica y el Caribe

En años recientes se han llevado a cabo experiencias interesantes sobre la elaboración y la utilización de Listas de Medicamentos Esenciales en países latinoamericanos y caribeños. En el Cuadro 11.8 se presenta algunas de ellas.

Cuadro 11.8
Experiencias sobre listas de medicamentos esenciales en países de latinoamerica y el caribe^{363,364}

*Listas Regionales de Medicamentos Esenciales	<i>Organización de Estados Caribeños del Este (OECS): siete Estados miembros aplican una Lista Regional de 462 medicamentos esenciales para compras conjuntas</i>
*Revisión de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales incorporando la Medicina Basada en Evidencias	<i>Guatemala: en el 2007 el Ministerio de Salud y el Instituto de Seguridad Social con el apoyo de diversas instituciones académicas y de Salud Pública, elaboraron su Lista Nacional de Medicamentos Esenciales mediante un proceso sistematizado y en base a la mejor evidencia disponible</i>
*Lista Nacional Única de Medicamentos Esenciales	<i>Caja Costarricense de Seguridad Social: con un Sistema de Formulario Terapéutico Abierto se alcanza una cobertura de prestación farmacéutica de más del 95% de la población</i>
*Listas Provinciales, Municipales e Institucionales de Medicamentos Esenciales	<i>Brasil: a partir de la Relación Nacional de Medicamentos Esenciales (RENAME) diversos Estados, Provincias, Municipios e Instituciones de Salud han implementado, en los últimos 10 años, sus listas de medicamentos esenciales</i>
*Aplicación de una lista limitada de medicamentos esenciales para la Atención Primaria de la Salud	<i>Argentina: en el Programa Remediar (financiado con recursos públicos) se utiliza una lista de sólo 47 medicamentos esenciales, escogidos de acuerdo a las prioridades sanitarias para la Atención Primaria de Salud de poblaciones de bajos recursos económicos</i>

Se debe puntualizar que no se cuenta con información, en el ámbito latinoamericano, de experiencias sobre la articulación, en forma habitual, de las normas o protocolos de tratamiento (guías para la práctica clínica) con las listas nacionales de medicamentos esenciales. Se desconoce también si en esta región se está utilizando, de modo sistemático y riguroso, las evaluaciones económicas en los procesos de selección de medicamentos esenciales.

³⁶³ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, dificultades y retos, 2007.

³⁶⁴ Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Memoria de la Reunión Internacional "Medicamentos Esenciales – 30 años contribuyendo a la Salud Pública", Lima, Perú, Nov.2007 (disponible en formato electrónico).

Comentarios finales

- Al efectuar un balance de lo avanzado y de las dificultades afrontadas en el ámbito de la selección y uso de medicamentos esenciales, un buen número de hechos y logros concretos permiten afirmar que se ha progresado de modo significativo. No obstante, hay muchas tareas aún no asumidas así como algunos problemas muy complejos que requerirán de gran esfuerzo y espíritu creativo para enfrentarlos. Por ejemplo: la evaluación de productos de costo muy elevado (tratados en el Capítulo 6) y protegidos por patente como los nuevos biológicos y los antirretrovirales de 2da línea y la selección de medicamentos en Institutos altamente especializados. Por otro lado, el fenómeno de la llamada “judicialización” de la salud y del uso de medicamentos –que constituye ya un grave problema en países vecinos como Brasil, Argentina, Colombia, Guatemala y otros– deberá ser abordado desde una perspectiva de racionalidad y equidad en el uso de los limitados recursos públicos.
- La implementación del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud (y el Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales) contemplado en la Ley 29459³⁶⁵, constituye un desafío extraordinario que, de tener éxito, permitirá no sólo ahorros sustanciales en las adquisiciones de medicamentos sino también promover mayores niveles de racionalidad y eficiencia en el uso de estos bienes sanitarios (ej. la unificación de los esquemas de tratamiento para enfermedades priorizadas). Se deberá tener en cuenta las diferencias en cuanto a la misión, estructura, funcionamiento, financiamiento y patrones culturales de las instituciones involucradas.
- El aspecto financiero para la adquisición y el uso de los medicamentos esenciales es un tema que deberá ser objeto de permanente análisis, planificación y evaluación en el marco de las Políticas Nacionales de Salud y de Medicamentos. Se deberá ir incorporando, de manera gradual, los análisis económicos y el enfoque estratégico de evaluación de nuevas tecnologías en salud.
- Otro reto pendiente es la evaluación del impacto de la utilización de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales sobre los niveles de accesibilidad a medicamentos y sobre la equidad, calidad y eficiencia de la atención de salud.

³⁶⁵ Ley N°29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, 26 Nov.2009.

Glosario³⁶⁶

1. **Análisis costo-efectividad (en intervenciones farmacológicas):** Se usa para comparar dos o más medicamentos que no son exactamente equivalentes en términos de dosis o efecto terapéutico pero que son usados para tratar la misma condición clínica. Para este análisis se requiere medir el costo por resultado (efecto) sanitario definido y mensurable (ej. años de vida ganados, muertes evitadas, casos curados, mg de colesterol disminuídos, etc) para cada uno de los medicamentos. El costo del medicamento debe incluir tanto los costos directos como los indirectos.
2. **Beneficio/riesgo, relación:** Refleja la relación entre el beneficio demostrado o esperado y el riesgo documentado o temido que pueden derivarse de una intervención terapéutica determinada. Constituye una manera de expresar un juicio sobre el posible papel de una intervención (ej. un fármaco) en la práctica clínica, basado en datos de eficacia y seguridad, relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad tratada.
3. **Buenas Prácticas de Prescripción:** Conjunto de decisiones y acciones que comprende, luego de precisar los problemas de un paciente, la consideración de las medidas no farmacológicas, la determinación de usar o no medicamentos y, en caso de ser éstos necesarios, una correcta selección de los fármacos, la elaboración de un correcto esquema de dosificación (de acuerdo a las características propias del paciente), seguidas de instrucciones claras y completas para facilitar un buen cumplimiento de las prescripción. Incluye, además, un seguimiento o monitoreo de la evolución del enfermo para, en caso de ser necesario, efectuar

³⁶⁶ Fuentes principales consultadas:

- Laporte JR: Glosario de términos utilizados en investigación clínica en: Principios Básicos de Investigación Clínica, Madrid 1993.
- Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos. Equipo de uso racional de medicamentos: Indicadores de uso racional de medicamentos, 2009.
- Ministerio de Salud – Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas: Compendio de Normas Legales. Perú 1998.
- World Health Organization – Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees – A practical guide, 2003.
- World Health Organization: How to develop and implement a national drug policy, 2nd Ed., 2001.
- Organización Mundial de la Salud: Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, 2002.

las modificaciones o ajustes correspondientes en el tratamiento. Y, para completar el concepto, el reconocimiento por parte del prescriptor, de los derechos del paciente.

4. **Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC):** Sistema de codificación de los medicamentos según su efecto farmacológico, sus indicaciones terapéuticas y su estructura química. En un 1er nivel incluye 14 grandes grupos los cuales se subdividen hasta en cuatro niveles más. El 2do y el 3er nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el 4to comprende subgrupos terapéutico, farmacológico, químico, y el 5to designa, en forma específica, cada fármaco o principio activo. Esta clasificación ha sido propuesta por el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología en Estadística sobre Medicamentos.
5. **Comités farmacoterapéuticos:** Conocidos también como Comités Farmacológicos, Comité de Farmacia y Terapéutica; son órganos técnicos que funcionan, principalmente en los hospitales (aunque no limitados a ellos) y que, conformados por médicos y farmacéuticos, tienen como funciones: participar en la aplicación y en la revisión de la Lista de Medicamentos Esenciales, promover y participar en la elaboración y aplicación de guías de práctica clínica, evaluar el uso de medicamentos e identificar problemas (ej. fallas en la calidad, utilización inapropiada, efectos adversos, entre otras).
6. **Concentración farmacéutica:** Es la cantidad de principio activo contenida en una unidad de dosificación. Por ej. tableta de 250mg de xxx; 100mg de xxx por 5ml de una suspensión; 500mg de xxx por ampolla inyectable de 1ml.
7. **Conflicto de intereses:** Según la OMS existe un conflicto de intereses si la persona (ej. integrante de un comité farmacoterapéutico o comisión nacional de selección de medicamentos esenciales) o su pareja (o familiar muy cercano) o la dependencia para la cual trabaja, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar, indebidamente, a la posición de esa persona en lo concerniente al asunto que se está considerando (ej. revisión del Petitorio o evaluación de una solicitud para la adquisición de un medicamento no considerado en el Petitorio). Existe un conflicto de intereses aparente cuando un interés que no necesariamente influiría en la persona podría dar lugar a que otros cuestionen su objetividad. Existe un conflicto de intereses potencial toda vez que una persona razonable se pregunte si debe o no informar acerca de un interés.
8. **Denominación Común Internacional (DCI):** Nombre común para los medicamentos recomendado por la OMS con el objeto de lograr su identificación internacional. Los medicamentos tienen un nombre químico y uno (o más) nombre(s) común(es) o genérico(s): ej. paracetamol (DCI) o acetaminofen (nombre adoptado en los EEUU).

9. **Eficacia:** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La demostración de que un fármaco es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (ej. la reducción de la presión arterial por un antihipertensivo no se traduce, necesariamente, en una disminución de la morbimortalidad).
10. **Efectividad:** Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada. Se debe tener en cuenta que los resultados de un ensayo clínico no necesariamente se pueden extrapolar a las condiciones de la práctica clínica habitual.
11. **Eficiencia:** Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.
12. **Ensayo (estudio) clínico:** Experimento cuidadosa y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes intervenciones (ej. administración de medicamentos y placebo) de modo simultáneo y aleatorio, y son también supervisados en forma simultánea. Debido a su diseño, el ensayo clínico es considerado el estándar de oro para evaluar la eficacia de los medicamentos. Los investigadores, promotores y monitores de los ensayos clínicos deben respetar las Buenas Prácticas Clínicas a fin de asegurar los derechos de los participantes y los resultados sean aceptados por las agencias reguladoras.
13. **Estudio observacional:** Estudio epidemiológico analítico en el que el investigador no determina la asignación de los sujetos a cada grupo, sino que se limita a registrar (observar) lo que ocurre en la realidad. Puede ser de cohortes, de casos y controles o transversal.
14. **Farmacocinética:** Conjunto de los procesos que ejerce el organismo sobre el fármaco: absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción. El estudio de estos procesos.
15. **Farmacodinamia:** Acciones que ejerce un fármaco sobre el organismo, a través de su interacción con receptores más o menos específicos. Estudio del mecanismo de acción de los fármacos.
16. **Farmacovigilancia:** La OMS define «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.
17. **Forma farmacéutica:** Forma o estado físico en que se presenta un producto farmacéutico para su administración, ej. tableta, cápsula, jarabe, crema, inyectable, etc.

18. **Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales:** Documento que provee información farmacológica y terapéutica objetiva y fiable de cada uno de los medicamentos de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales para promover un uso apropiado de ellos.
19. **Guía Clínica (Guía de Práctica Clínica):** Conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los profesionales médicos y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas para un problema de salud o una condición clínica específica.
20. **Lista Modelo de Medicamentos Esenciales:** Es la lista de medicamentos considerados como esenciales elaborada (y revisada regularmente, cada dos años) por el Comité de Expertos sobre Selección y Uso de Medicamentos Esenciales de la OMS. La primera lista fue establecida en 1977. Luego de un período de evaluaciones y consultas, se introdujeron a partir del 2002, importantes modificaciones en la forma cómo se actualiza la lista: basada en la evidencia, transparencia en las decisiones, mejora en la definición de las prioridades sanitarias). Desde el año 2007 se cuenta, además con una Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños. Estas listas deben ser consideradas como referenciales siendo responsabilidad de cada país elaborar sus propias listas.
21. **Medicamentos esenciales:** Son los que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población. Se seleccionan teniendo en cuenta su pertinencia para la salud pública, pruebas de eficacia y seguridad, y su eficacia comparativa en relación con el costo. Los medicamentos esenciales deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas de dosificación apropiadas, con calidad garantizada e información adecuada, a un precio que los pacientes y la comunidad puedan pagar. La determinación de los medicamentos que se consideran esenciales es responsabilidad de cada país.
22. **Medicamentos genéricos:** A nivel internacional el término de medicamento genérico se aplica a los productos que se fabrican y comercializan luego de que el período de protección de patente del producto original (innovador) ha caducado. Los productos genéricos pueden, entonces, comercializarse con un nombre común (genérico) o con un nuevo nombre comercial, a precios significativamente menores.

Según la OMS, un "producto genérico" es un producto farmacéutico multifuente que pretende ser intercambiable con el producto de referencia. Usualmente es fabricado sin una licencia de la empresa innovadora y es comercializado después de que la patente y otros derechos de exclusividad han expirado.

23. **Medicamentos de marca:** Son aquellos productos farmacéuticos que se comercializan bajo un nombre de marca o fantasía elegido por la empresa farmacéutica.
24. **Medicina basada en evidencias:** Práctica de la Medicina que integra la pericia clínica de cada médico (dominio del conocimiento y juicio adquirido por la experiencia) con las mejores pruebas (evidencias) clínicas externas disponibles obtenidas en investigaciones sistemáticas, tomando en consideración los valores del paciente. También ha sido definida como la utilización consciente y juiciosa de las mejores pruebas provenientes de la investigación clínica para la toma de decisiones en el cuidado de cada paciente.
25. **Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales:** Es la denominación utilizada en el Perú para la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales. Los objetivos de la formulación y aplicación del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales son promover el acceso equitativo de la población a estos bienes sanitarios asegurando su disponibilidad permanente en los servicios de salud e impulsar la eficiencia en el gasto farmacéutico y el uso racional de medicamentos. En enero del 2010 se ha aprobado el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (MINSa, EsSalud, Ministerio de Defensa y Ministerio del Interior).
26. **Política Nacional de Medicamentos:** Es un documento oficial que contiene un compromiso con un fin y una guía para la acción. Expresa y prioriza los objetivos del gobierno –a mediano y largo plazo– para el sector farmacéutico e identifica las principales estrategias para alcanzarlos. Abarca tanto al sector público como privado. El país cuenta, desde Diciembre del 2004, con una Política Nacional de Medicamentos.
27. **Principio activo (Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser utilizada en la fabricación de un producto farmacéutico como una sustancia terapéuticamente activa.
28. **Producto biológico:** Los productos biológicos están definidos como productos farmacéuticos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos; empleo de células eucariotas; extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales; productos obtenidos por ADN recombinante ó hibridomas; y la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.
29. **Revisiones sistemáticas y metanálisis:** Según la clasificación de Haynes, corresponden al tipo de síntesis. Son revisiones que resumen la evidencia respecto a una pregunta específica, en forma estructurada, explícita y sistemática. Se detalla el

método empleado para buscar, seleccionar, analizar y sintetizar la evidencia. Cuando los resultados de los estudios individuales se combinan cuantitativamente usando métodos estadísticos, se obtiene un metanálisis.

30. **Riesgo:** Es la probabilidad de un fármaco de ocasionar daño (expresado usualmente como porcentaje o un cociente). El término seguridad se aplica en situaciones en las que los beneficios superan a los riesgos.
31. **Uso racional de medicamentos:** Propugnado por la OMS (a partir de la Conferencia de Expertos en Nairobi, 1985), este concepto implica que los pacientes reciban los medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, a una dosificación que satisfaga sus requerimientos individuales, por un período adecuado y al costo más bajo para ellos y para su comunidad.

Anexos

- Anexo 1:** Modelo de solicitud para la inclusión de un medicamento en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. Ministerio de Salud.
- Anexo 2:** Modelo de solicitud para la adquisición de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. Ministerio de Salud.
- Anexo 3:** Modelo de formato para la evaluación de los reportes de estudios clínicos farmacoterapéuticos.
- Anexo 4:** Guía para la lectura crítica de literatura médica
- Anexo 5:** Cuestionario de preguntas para la valoración crítica de artículos sobre revisiones sistemáticas y metanálisis
- Anexo 6:** Guía para evaluar un reporte de ensayo clínico sobre terapia o prevención
- Anexo 7:** Lista de comprobación para evaluar estudios económicos sobre intervenciones sanitarias (Drummond)

Anexo 1

MODELO DE SOLICITUD PARA LA INCLUSIÓN DE UN MEDICAMENTO EN EL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DEPENDENCIA

DISA HOSPITAL INSTITUTO ESPECIALIZADO NOMBRE

DISA a la que corresponde (cuando se trate de hospitales):

II. MEDICAMENTO SOLICITADO

Denominación Común Internacional (DCI) ²	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria ³	Costo Diario ⁴	Duración de Tratamiento ⁵	Costo del Tratamiento ⁶

III. MOTIVO (requiere de por lo menos un criterio fundamental)

A. CRITERIOS FUNDAMENTALES

- 1. Medicamento -de eficacia y seguridad demostrada- para cubrir un vacío terapéutico importante⁷
 - 2. Mayor eficacia⁸ e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento⁹ a la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional
 - 3. Mayor seguridad^{8,10} e igual eficacia e igual o menor costo de tratamiento⁹ a la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional
 - 4. Menor costo e igual eficacia e igual seguridad a la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional
- Para los criterios 2,3 y 4, especificar la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional a sustituir

B. CRITERIOS COMPLEMENTARIOS

- 5. Conveniencia (mayor adherencia al tratamiento facilidad de uso, etc). Especificar:
- 6. Disponibilidad (o mayor disponibilidad) del producto en el mercado nacional

IV. INDICACIONES¹¹

A

B

C

V. RESTRICCIÓN DE USO PARA EL MEDICAMENTO PROPUESTO: No Si Especificar

VI. SUSTENTO TÉCNICO (de carácter obligatorio)

- a. Adjuntar información epidemiológica en relación a la enfermedad o situación clínica que motiva el uso del medicamento solicitado.
- b. Adjuntar información completa obtenida de fuentes independientes y de reconocimiento prestigio en relación a eficacia, seguridad o costos, que sustenten el medicamento solicitado para las indicaciones propuestas (ver anexo N°3) (tomar como referencia la metodología desarrollada en el Curso Taller de Selección de Medicamentos - DIGEMID efectuado del 27 al 29 de junio del 2000). Además, en el caso de existir otras alternativas, al medicamento propuesto dentro de un grupo farmacoterapéutico, documentar la evaluación del beneficio/costo del medicamento solicitado frente a las otras del grupo.
- c. Cuando se trate de solicitud de exclusión sin sustitución, adjuntar la fundamentación técnica correspondiente.

VII. COMENTARIO DEL COMITÉ FARMACOLÓGICO

.....

.....

Firma
Presidente del Comité Farmacológico
 Nombre:
 N° Registro Colegio Profesional

Firma
Secretario del Comité Farmacológico
 Nombre:
 N° Registro Colegio Profesional

- (1) Si en caso se desee la exclusión sin sustitución, ampliar los ítem I, II y VI (c).
- (2) En caso de una asociación a dosis fija consignar todos los principios activos.
- (3) Si es pertinente considerar el rango de dosificación.
- (4) Considerar el precio actual de venta al público.
- (5) En el caso de procesos que requieran de un tratamiento de largo plazo colocar el término "crónico"
- (6) En el caso de procesos que requieran de un tratamiento crónico calcular el costo mensual.
- (7) En el caso de que el nuevo principio activo solicitado para cubrir un vacío terapéutico forme parte de un grupo, proponer la alternativa que obste la mejor relación beneficio/costo. Tomar en consideración la severidad del cuadro clínico o enfermedad, así como su frecuencia y la urgencia para el uso del medicamento. Este criterio podrá aplicarse a nuevas formas farmacéuticas y/o concentraciones de principios activos.
- (8) Se tomará en cuenta los estudios clínicos de fase IV.
- (9) En casos excepcionales se podrá considerar un costo algo mayor teniendo en cuenta el impacto clínico o terapéutico del incremento de la eficacia y/o seguridad.
- (10) Incluyendo un menor potencial de interacciones medicamentos clínicamente relevantes.
- (11) Detallar la situación clínica específica y/o consideración especial para su uso, de acuerdo con el motivo. De ser pertinente considerar el grado de severidad o estadio clínico.

Nota: De ser necesario incluir mayor información, utilizar hoja adicional
 Favor ceñirse al presente formato de solicitud y completar toda la información requerida a fin de que la CTPCF pueda evaluar la solicitud

Anexo 2

SOLICITUD DE MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES (PNME)

I. DATOS GENERALES

Fecha:

1. Establecimiento:

Institución / DISA

2. Datos del solicitante⁽¹⁾:

Nombres y apellidos:

Nº Colegiatura

Profesión / Especialidad:

Servicio / Departamento

II. MEDICAMENTO SOLICITADO⁽²⁾

Denominación Común Internacional (DCI)	Concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración	Dosis diaria ³	Costo diario ⁴	Duración del tratamiento ⁵	Costo del tratamiento ⁶

III. MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS EN EL PETITORIO⁽⁷⁾⁽⁸⁾

SI NO

Existen medicamentos alternativos en el PNME:

Denominación Común Internacional (DCI)	Concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración	Dosis diaria ³	Costo diario ⁴	Duración del tratamiento ⁵	Costo del tratamiento ⁶

IV. MOTIVOS DE LA SOLICITUD

Para los siguientes supuestos contemplados, marcar el caso que corresponda:

- a) Reacción adversa que determine la suspensión del medicamento en el paciente e inexistencia de otra alternativa en el PNME⁽⁹⁾
- b) Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME.
No se obtuvo la respuesta clínica esperada luego de.....(minutos) (horas) (días) (semanas) de tratamiento⁽¹⁰⁾.....
- c) Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
- d) Contraindicaciones a todas las alternativas de que se disponen en el PNME⁽¹¹⁾
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad caracterizada por:.....
- Gestación de..... trimestre Lactancia materna Niños de..... años
- Interacción medicamentosa clínicamente relevante con⁽¹²⁾:.....
- Otros (especificar).....
- e) Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME
- f) Inexistencia comprobada en el mercado farmacéutico de algún medicamento, concentración o forma farmacéutica, considerada en el PNME
- g) Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa, terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME; y
- h) Situación de monopolio para un medicamento, que afecte significativamente su costo

Para los supuestos contemplados en las alternativas f), g) y h) se deberá solicitar autorización previa a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

V. JUSTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

1. Diagnóstico y/o condicio(nes) clínica(s) asociada(s) ¹³ con la solicitud del medicamento	CIE10:	Nº casos reportados semestre (*)	Cantidad necesaria semestre (*)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Indicación(es)¹⁴

3. El medicamento solicitado se encuentra dentro de alguna guía/protocolo de uso institucional:
 sí no *de ser afirmativa la respuesta adjuntar copia*

4. Población Objetivo:

Neonatal Niño Adolescente Adulto Geronte Gestante

5. El medicamento solicitado será de uso:

Hospitalario Ambulatorio Ambos usos

6. Sustento técnico:

Adjuntar informe técnico basado en la evidencia científica el cual deberá incluir datos de eficacia, seguridad, conveniencia, costo; con referencia a bibliografía independiente, de reconocido prestigio como estudios clínicos controlados, meta-análisis o revisiones sistemáticas. En caso de existir otras alternativas al medicamento solicitado dentro de un grupo farmacoterapéutico se deberá realizar una evaluación comparativa frente a los otros medicamentos considerados en el PNME.

 Firma y sello del Profesional Solicitante (**)

*En el caso de las Intervenciones Sanitarias definidas por la Dirección General de Salud de las Personas el número de casos y la cantidad mínima necesaria será hasta 01 año

** En el caso de las Intervenciones Sanitarias definidas por la Dirección General de Salud de las Personas la firma corresponderá a los Coordinadores Técnicos

- (1) En el caso de que la solicitud sea efectuada por más de un profesional consignar solamente el nombre de uno de ellos.
- (2) Si se trata de esquemas combinados, consignar los datos solicitados para cada uno de los medicamentos. Podría darse el caso que un esquema combinado incluya un medicamento considerado en el petitorio.
- (3) Si es pertinente, considerar el rango de dosificación.
- (4) Considerar el precio de venta al público actual.
- (5) En el caso de procesos que requieren de un tratamiento de largo plazo colocar el término "crónico".
- (6) En el caso de procesos que requieren de un tratamiento crónico, calcular el costo mensual.
- (7) Medicamento que por el(los) motivo(s) señalado(s) en el ítem IV no puede ser usado. Esta información no es aplicable para la alternativa "c" del mencionado numeral.
- (8) Si se trata de esquemas combinados, consignar los datos solicitados para cada uno de los medicamentos.
- (9) Cada caso detectado debe reportarse a través de la hoja amarilla del Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos (CENAFIM).
- (10) En caso de antibióticos consignar la(s) bacteria(s) a tratar y adjuntar información pertinente del laboratorio de microbiología sobre la ecología y el patrón de sensibilidad de las bacterias aisladas en el establecimiento.
- (11) Implica un alto riesgo de efecto adverso que imposibilita el uso del (los) medicamento(s) del petitorio.
- (12) Solamente para aquellos casos en los que no puede(n) emplearse otra(s) alternativa(s) del petitorio para el(los) medicamento(s) con el(los) que se produce(n) la(s) interacción(es).
- (13) Se refiere a una segunda condición (o más) necesaria para ofrecer el tratamiento. En relación al ejemplo anterior: "espasmo bronquial asociado".
- (14) Especificar la enfermedad o situación clínica para la cual se indica el tratamiento. De ser pertinente considerar el grado de severidad o estadio clínico. Por ejemplo, para el caso del bromuro de ipratropio, una de las indicaciones podría ser: "enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sintomática".

EVALUACIÓN DEL COMITÉ FARMACOLÓGICO
EVALUACIÓN N° _____

I. DATOS GENERALES

Fecha:

Establecimiento:

DISA

II. MEDICAMENTO EVALUADO

Denominación Común Internacional (DCI)	Concentración	Forma farmacéutica

2. Por los motivos:

- a
 b
 c
 d
 e
 f
 g
 h

III. DECISIÓN DEL COMITÉ FARMACOLÓGICO

- APROBADA
 DENEGADA
 ELEVAR A DIGEMID (Sólo para las alternativas f, g y h)

IV. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN:

1. Cantidad del medicamento autorizado por su adquisición:

2. Condiciones en las cuales se autoriza el uso:

(Ejemplo: protocolo a guía de tratamiento, indicaciones precisas, restricciones para su uso, seguimiento clínico del (los) paciente(s), evaluación del consumo)

a)

b)

c)

 Firma y sello del Presidente

 Firma y sello del Secretario

Anexo 3

ALGUNAS FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS*

En el siguiente cuadro se incluye ejemplos de recursos de MBE disponibles. Algunos de ellos son de acceso libre (*fuente: <http://www.aafp.org/imp/20040200/51maki.html>)

FUENTES SOBRE MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS			
Nombre	Descripción	Costo	Editorial / Patrocinador
Revistas			
<i>ACP Journal Club</i> http://www.acpjcc.org	Revista bimestral que analiza el contenido de más de 100 revistas clínicas y resume los artículos encontrados	\$78 / año incluido la versión impresa y el acceso online.	American College of Physicians
<i>American Family Physician</i> http://www.aafp.org/afp	Revista clínica de publicación bimensual que contiene elementos basados en evidencia, principalmente orientados al paciente.	Acceso libre online	American Academy of Family Physicians
<i>Bandolier</i> http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier	Revista mensual, que incluye revisiones sistemáticas y meta-análisis de reciente publicación en PubMed y la Biblioteca Cochrane. Incluye un resumen de las que se consideran interesantes y relevantes.	Acceso libre online; £72 por año para la versión impresa	Producido por "Pain Research at Oxford University" con múltiples patrocinadores
<i>The Journal of Family Practice</i> http://www.jfponline.org	Revista de revisión clínica mensual que contiene elementos basados en evidencia, principalmente orientados al paciente.	Suscripción libre	Dowden Health Media
Sumarios de evidencia			
<i>Clinical Evidence</i> http://www.clinicalevidence.com	Compendio de revisiones sistemáticas procedentes del Cochrane, Medline y otras fuentes actualizadas cada seis meses.	Médicos de atención primaria pueden recibir copias gratis de Clinical Evidence Concise con acceso al texto completo online y en CD-ROM a través de The United Healthcare Foundation http://www.unitedhealthfoundation.org/registration.cfm	BMJ Publishing Group

<i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i> http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm	La colección más extensa de revisiones sistemáticas.	Acceso gratuito (online) a los resúmenes. Costo de £140 para el acceso (online) de textos completos.	The Cochrane Collaboration
<i>SUMSearch</i> http://sumsearch.uthscsa.edu/	Dispositivo de búsqueda que recoge información clínica, basada en la evidencia, de MEDLINE, DARE y National Guideline Clearinghouse.	Acceso online libre	The University of Texas Health Science Center
<i>TRIP Database (Turning Research Into Practice)</i> http://www.tripdatabase.com	Dispositivo de búsqueda que recoge información clínica, basada en la evidencia, de MEDLINE, DARE, National Guideline Clearinghouse y muchos otros sitios web basados en la evidencia.	Acceso libre para la versión básica online. subs@tripdatabase.com	Gwent, Wales
<i>The York Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)</i> http://www.york.ac.uk/inst/crd/darehp.htm	Colección de resúmenes de revisiones sistemáticas.	Acceso online libre.	Centre for Reviews and Dissemination, University of York
Guías de práctica clínica			
<i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</i> http://www.icsi.org/knowledge/	Guías para servicios preventivos y manejo de enfermedades. Desarrollado por ICSI.	Acceso online libre.	Institute for Clinical Systems Improvement
<i>National Guideline Clearinghouse</i> http://www.guidelines.gov	Base de datos general sobre guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Acceso online libre.	The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> http://www.sign.ac.uk/	Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.	Acceso online libre.	SIGN

Anexo 4

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA. INSTRUMENTO AGREE (VERSIÓN REDUCIDA)

Guía:

Evaluador:

ALCANCE Y OBJETIVOS						
	Muy de acuerdo	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
1. Los objetivos generales de la guía están específicamente descritos	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
2. Los aspectos clínicos cubiertos por la guía están específicamente descritos	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
3. Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS						
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
6. Los usuarios diana (público objetivo) de la guía están claramente definidos	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
7. La guía ha sido probada entre los usuarios diana (público objetivo)	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
RIGOR DE LA ELABORACIÓN						
8. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia científica	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
9. Los criterios para seleccionar la evidencia científica se describen con claridad	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias científicas en las que se basan	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
CLARIDAD Y PRESENTACIÓN						
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
18. La guía está apoyada con herramientas para su aplicación	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
APLICABILIDAD						
19. Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
20. Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
21. La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar la monitorización o la auditoría	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
INDEPENDENCIA EDITORIAL						
22. La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo
23. Se han registrado los conflictos de interés de los miembros del grupo de desarrollo	Muy de acuerdo					Muy en desacuerdo

• EVALUACIÓN GLOBAL

- ¿Recomendarías esta guía para su uso en la práctica?
- Muy recomendada
- Recomendada (con condiciones o modificaciones)
- No recomendada
- No se sabe

Anexo 5

CUESTIONARIO DE PREGUNTAS PARA LA VALORACIÓN CRÍTICA DE ARTÍCULOS SOBRE REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS

GUÍAS	COMENTARIOS
A.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
<i>Preguntas de eliminación</i>	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	
<i>Preguntas de detalle</i>	
3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?	
4. ¿Se ha hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos? <i>Ver: guía para la selección de artículos con mayores probabilidades de proporcionar resultados válidos*</i>	
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer esto?	
B.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?	
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?, ¿han sido interpretados con sentido común?	
7. ¿Cuán precisos son los resultados?	
C.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?	
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en mi medio?	
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	

*GUÍA PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS CON MAYORES PROBABILIDADES DE PROPORCIONAR RESULTADOS VÁLIDOS

Tratamiento:

¿Se ha realizado de forma aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?

¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el ensayo clínico y se los ha considerado a la conclusión del mismo?, ¿se ha realizado un seguimiento completo?

¿Se han analizados los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, según análisis por intención de tratar?

Diagnóstico:

¿Existió una comparación ciega, independiente, con un patrón de referencia adecuado?

¿Incluyó la muestra de pacientes a un espectro adecuado de pacientes a los cuáles en la práctica clínica se aplicará el examen diagnóstico?

Efectos perjudiciales de intervenciones y/o exposiciones:

¿Se han utilizado grupos de comparación similares en cuanto a otros factores determinantes del efecto diferentes a la exposición?

¿Se han valorado de la misma forma en todos los grupos de comparación las exposiciones y los efectos?

¿El seguimiento ha sido suficientemente largo y completo?

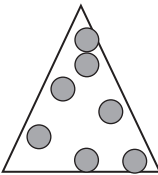
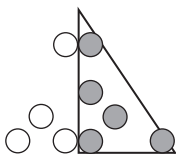
Pronóstico:

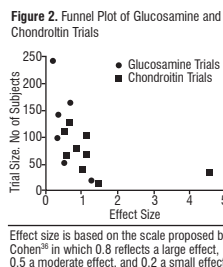
¿La muestra de pacientes está bien definida y es representativa de pacientes en un momento similar del curso de la enfermedad?

¿El seguimiento ha sido suficientemente largo y completo?

APLICACIÓN DEL CUESTIONARIO DE PREGUNTAS EN UN METANÁLISIS*

(*Ref: McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT: Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283:1469-75)

GUÍAS	COMENTARIOS
A.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
Preguntas de eliminación	
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	Si
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?	Si
Preguntas de detalle	
3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?	<p><i>Limitado a la búsqueda de artículos publicados y de resúmenes de congresos. Se configura un "Funnel Plot" (embudo invertido) asimétrico. Hay sesgos (figura 2)</i></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>"Funnel Plot" con todos los estudios</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>"Funnel Plot" con estudios faltantes (círculos en blanco)</p> </div> </div> <p>El no incluir estudios hace que el metanálisis sea sesgado</p>
4. ¿Se ha hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos? <i>(*Ver: guía para la selección de artículos con mayores probabilidades de proporcionar resultados válidos)</i>	Si
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer esto?	Si <i>"La heterogeneidad mejoró al retirar un estudio". No es razonable combinar</i>
B.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?	
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?, ¿han sido interpretados con sentido común?	
7. ¿Cuán precisos son los resultados?	
C.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?	
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en mi medio?	
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	



Anexo 6

GUÍA PARA EVALUAR UN REPORTE DE ENSAYO CLÍNICO SOBRE TERAPIA O PREVENCIÓN

PREGUNTAS CLAVE	COMENTARIOS
1.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
<i>Criterios Primarios</i>	
¿Se han asignado de manera aleatoria los tratamientos?	
¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio para las conclusiones? Se refiere a los 2 preguntas siguientes:	
- ¿Se ha realizado un seguimiento suficientemente largo y completo?	
- ¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?	
<i>Criterios Secundarios</i>	
¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado, a los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?	
¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?	
Aparte de la intervención experimental, ¿Se ha tratado a los grupos de forma similar?	
2.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?	
¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?	
¿Cuál ha sido la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?	
3.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?	
¿Puedo aplicar los resultados para la asistencia de mis pacientes?	
¿Se han considerado todas las variables de evaluación de resultados clínicamente relevantes?	
Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles efectos nocivos y costes del mismo?	

APLICACIÓN DE LA GUÍA. (A) EVALUACIÓN DEL ESTUDIO VIGOR*

*Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. : Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528

Resumen del estudio VIGOR: Ensayo clínico doble ciego, randomizado y controlado en pacientes con artritis reumatoide (AR) para evaluar los eventos gastrointestinales (GI): perforación, obstrucción por úlcera, hemorragia digestiva alta o aparición de úlcera gástrica o duodenal asociados al uso de rofecoxib o naproxeno.

PREGUNTAS CLAVE	COMENTARIOS
1.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
<i>Criterios Primarios</i>	
¿Se han asignado de manera aleatoria los tratamientos?	<i>Se asignaron aleatoriamente a 8076 pacientes con AR: rofecoxib (50 mg/día) o naproxeno (500 mg/2veces al día)</i>
¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio para las conclusiones? Se refiere a los 2 preguntas siguientes:	
¿Se ha realizado un seguimiento suficientemente largo y completo?	<i>La mediana del seguimiento fue de 9 meses. Sin embargo, en el protocolo se consideró una evaluación a los 12 meses.</i>
¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?	<i>Si</i>
<i>Criterios Secundarios</i>	
¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado, a los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?	<i>Si</i>
¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?	<i>Si, puede verse en la tabla 2 de la publicación</i>
Aparte de la intervención experimental, ¿Se ha tratado a los grupos de forma similar?	<i>Si</i>
2.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?	
¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?	<i>Respecto al tratamiento de la AR, no hubo diferencias (tabla 3 de la publicación). Las diferencias en los eventos GI altos (tabla 4 de la publicación) aparentemente fueron favorables a rofecoxib con una disminución de 50% de efectos adversos. *El infarto de miocardio (IMA) se presentó en 0.4 % de los pacientes con rofecoxib siendo mayor que en el grupo de naproxeno 0.1%. RR = 5. Ello significa que el riesgo de IMA para el grupo de rofecoxib fue de 5 veces más que el del grupo de naproxeno</i>

<p>¿Cuál ha sido la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?</p>	<p><i>Respecto al tratamiento de AR, no hubo diferencias, los intervalos de confianza no son significativos (tabla 3 de la publicación).</i> <i>El Riesgo Relativo de eventos gastrointestinales altos (tabla 4 de la publicación), 0.5 (IC 95% : 0.3 - 0.6). no incluyen al 1 (es protector). Pero el riesgo de infarto de miocardio fue de cinco veces más (RR = 5 IC95%: 1.43 - 10) en los pacientes con rofecoxib que con naproxeno, resultando significativo.</i></p>
<p>3.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?</p>	
<p>¿Puedo aplicar los resultados para la asistencia de mis pacientes?</p>	<p><i>Los datos deben utilizarse con cuidado. Podrían aplicarse a cualquier paciente con artritis reumatoidea no erosiva</i></p>
<p>¿Se han considerado todas las variables de evaluación del resultado clínicamente relevante?</p>	<p><i>No, ya que el infarto de miocardio, se presentó 5 veces más en los que recibieron rofecoxib comparado con los que recibieron naproxeno</i></p>
<p>¿Compensan los probables beneficios del tratamiento, los posibles efectos nocivos y costes del mismo?</p>	<p><i>No, dado que es un medicamento que si bien disminuye a la mitad los eventos gastrointestinales, su uso se asocia a un riesgo inaceptablemente alto de infarto de miocardio. Además tiene un costo muy superior comparado al de otras alternativas.</i> <i>Nota: En septiembre del 2004 el rofecoxib fue retirado del mercado</i></p>

APLICACIÓN DE LA GUÍA. (B) EVALUACIÓN DEL ESTUDIO GAIT*

*Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006; 354:795-808

Resumen del estudio GAIT: estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que se compara celecoxib vs. glucosamina / condroitin sulfato. Evalúa la eficacia y seguridad de ambos productos para el tratamiento del dolor de la osteoartritis de rodilla.

PREGUNTAS CLAVE	COMENTARIOS
1.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
Criterios Primarios	
¿Se han asignado de manera aleatoria los tratamientos?	<i>Se asignó aleatoriamente 1583 pacientes con osteoartritis sintomática para recibir: (a) 1500 mg de glucosamina al día, (b) 1200 mg de condroitina sulfato diario, (c) ambas, glucosamina y condroitina sulfato, (d) 200 mg de celecoxib al día o (e) placebo</i>
Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio para las conclusiones? Se refiere a los 2 preguntas siguientes:	
¿Se ha realizado un seguimiento suficientemente largo y completo?	<i>El seguimiento fue por 24 semanas. La tasa de retiro fue de un 20%, similar en todos los grupos.</i>
¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?	<i>Si</i>
Criterios Secundarios	
¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado, a los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?	<i>Si</i>
¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?	<i>Si, puede verse en la tabla 1 de la publicación, son similares</i>
Aparte de la intervención experimental, ¿Se ha tratado a los grupos de forma similar?	<i>Si</i>
2.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?	
¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?	<i>Se logró una disminución en el índice de WOMAC en un 20% a las 24 semanas en: -Placebo 60.1 % -Glucosamina 64.0% -Condroitina Sulfato 65.4 % -Glucosamina + Condroitina Sulfato 66.6 % -Celecoxib 70.1 % (p=0.008).</i>
¿Cuál ha sido la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?	<i>- No hay diferencia entre el placebo, la glucosamina, la condroitina sulfato, o ambos, por lo que no se calculó los intervalos de confianza. - El celecoxib difiere de los anteriores</i>
3.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?	
¿Puedo aplicar los resultados para la asistencia de mis pacientes?	<i>Los datos deben utilizarse con cuidado. La información puede ser utilizada para pacientes con osteoartritis de rodillas.</i>
¿Se han considerado todas las variables de evaluación del resultado clínicamente relevante?	<i>Se han tomado en cuenta los efectos adversos. No se encontró diferencias significativas.</i>
¿Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles efectos nocivos y costes del mismo?	<i>Dado que la pregunta de fondo era evaluar glucosamina, condroitina sulfato o ambos y teniendo en cuenta que su eficacia no difiere del placebo, no se justificaría utilizar estos productos.</i>

Anexo 7

LISTA DE COMPROBACIÓN PARA EVALUAR ESTUDIOS ECONÓMICOS SOBRE INTERVENCIONES SANITARIAS (Drummond)

GUÍAS	COMENTARIOS
A.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
<i>Crterios Primarios</i>	
<p>1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?</p> <p>1.1. ¿Examinó el estudio tanto los costes como los efectos del (de los) servicio(s) o programa(s)?</p> <p>1.2. ¿Incluyó el estudio una comparación entre alternativas?</p> <p>1.3. ¿Se hizo explícito el punto de vista adoptado en el análisis y se situó el estudio en un contexto concreto de toma de decisiones?</p>	
<p>2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)?</p> <p>2.1. ¿Se omitió alguna alternativa importante?</p> <p>2.2. ¿Se consideró (debería haberse considerado), la alternativa de no hacer nada?</p>	
<p>3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?</p> <p>3.1. ¿Se hizo mediante un ensayo clínico controlado aleatorio? Da ser así, ¿reflejaba el protocolo del ensayo lo que ocurre en la práctica ordinaria?</p> <p>3.2. ¿Se estableció la efectividad revisando los estudios clínicos?</p> <p>3.3. ¿Se utilizaron datos de observación o asunciones para establecer la efectividad? En ese caso, ¿cuáles son los potenciales sesgos en los resultados?</p>	
<i>Evaluación de Costos y Consecuencias</i>	
<p>4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?</p> <p>4.1. ¿Fue el rango suficientemente amplio para la pregunta de investigación en cuestión?</p> <p>4.2. ¿Cubrió todos los puntos de vista relevantes? (Se incluyen entre ellos el comunitario o social, así como el de los pacientes y las terceras partes pagadoras. Dependiendo del análisis concreto, otros puntos de vista podrían también ser relevantes).</p> <p>4.3. ¿Se incluyeron los costes de capital, además de los de funcionamiento?</p>	
<p>5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)?</p> <p>5.1. ¿Se dejó de medir alguno de los elementos previamente identificados? De ser así, ¿significa ello que no tienen ningún peso en el análisis subsiguiente?</p> <p>5.2. ¿Hubo alguna circunstancia especial (por ejemplo, uso conjunto de recursos) que hiciera difícil la medición? ¿Se trataron de forma adecuada estas circunstancias?</p>	

<p>6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?</p> <p>6.1. ¿Se identificaron claramente las fuentes de todos los valores? (Entre las posibles fuentes se hallan los valores del mercado, puntos de vista y preferencias de los pacientes o los clientes, puntos de vista de los políticos y opiniones de los profesionales sanitarios)</p> <p>6.2. ¿Se utilizaron valores de mercado para aquellos cambios que implicasen recursos ganados o perdidos?</p> <p>6.3. En ausencia de valores de mercado (por ejemplo, el trabajo voluntario) o éstos no reflejaban los valores reales (cesión de un solar a un precio inferior al de mercado), ¿se efectuaron ajustes para aproximarse a los valores de mercado?</p> <p>6.4. ¿Fue la valoración de las consecuencias apropiada para la pregunta planteada (es decir, se seleccionó el tipo o tipos de análisis idóneo(s) -coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad)?</p>	
<p>7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?</p> <p>7.1. ¿Se «descontaron» los costes y consecuencias que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales?</p> <p>7.2. ¿Se aportó alguna justificación de la tasa de descuento aplicada?</p>	
<p>B.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?</p>	
<p>8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?</p> <p>8.1. ¿Se compararon los costes adicionales (incrementales) de una alternativa y cada una de las demás con los efectos adicionales, beneficios o utilidades producidos?</p>	
<p>9. ¿Se tomó en cuenta la Incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?</p> <p>9.1. Si los datos sobre costes y consecuencias eran estocásticos, ¿se efectuaron los análisis estadísticos adecuados? .</p> <p>9.2. Si se hizo un análisis de sensibilidad, ¿se justificaron (para los parámetros clave del estudio) los rangos de los valores?</p> <p>9.3. ¿Fueron los resultados del estudio sensibles a las modificaciones en los valores (dentro del rango asumido para el análisis de sensibilidad, o dentro del intervalo de confianza en torno al ratio entre costes y consecuencias)?</p>	
<p>C.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?</p>	
<p>10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?</p> <p>10.1. ¿Se basaron las conclusiones del análisis en algún índice o razón global entre costes y consecuencias (por ejemplo, la razón coste-efectividad)? De ser así, ¿se interpretó dicho índice inteligentemente, o de forma mecanicista?</p> <p>10.2. ¿Se compararon los resultados con los obtenidos por otros que investigaron la misma cuestión? De ser así, ¿se tomaron en cuenta posibles diferencias en la metodología de estudio?</p> <p>10.3. ¿Discutió el estudio la aplicabilidad de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes/clientes?</p> <p>10.4. ¿Aludió el estudio o tuvo en cuenta, otros factores importantes (por ejemplo, la distribución de los costes y consecuencias, o temas éticos relevantes) en la elección o decisión considerada?</p> <p>10.5. ¿Discutió el estudio cuestiones de puesta en práctica, como la viabilidad de adoptar el programa «preferido» dadas las restricciones financieras o de otro tipo, y la posibilidad de reubicar cualquier recurso liberado en otros programas que valieran la pena?</p>	

APLICACIÓN DE LA LISTA DE COMPROBACIÓN DE DRUMMOND PARA LA EVALUACIÓN CRÍTICA DE UN ESTUDIO FARMACOECONÓMICO*

(*Hinojosa R y col.: Análisis farmacoeconómico de dos inhibidores de la ECA en el manejo de la hipertensión arterial primaria: cilazapril vs captopril. Diagnóstico 2005; 44:80-82)

GUÍAS	COMENTARIOS
A.- ¿Son válidos los resultados del estudio?	
<i>Crterios Primarios</i>	
1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse? 1.1. ¿Examinó el estudio tanto los costes como los efectos del (de los) servicio(s) o programa(s) 1.2. ¿Incluyó el estudio una comparación entre alternativas? 1.3. ¿Se hizo explícito el punto de vista adoptado en el análisis y se situó el estudio en un contexto concreto de toma de decisiones?	<i>Se compara cilazapril y captopril para el tratamiento de hipertensión arterial</i>
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre sí (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)? 2.1. ¿Se omitió alguna alternativa importante? 2.2. ¿Se consideró (debería haberse considerado), la alternativa de no hacer nada?	<i>Debió compararse con enalapril (por su dosificación similar al cilazapril) no captopril</i>
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios? 3.1. ¿Se hizo mediante un ensayo clínico controlado aleatorio? Da ser así, ¿reflejaba el protocolo del ensayo lo que ocurre en la práctica ordinaria? 3.2. ¿Se estableció la efectividad revisando los estudios clínicos? 3.3. ¿Se utilizaron datos de observación o asunciones para establecer la efectividad? En ese caso, ¿cuáles son los potenciales sesgos en los resultados?	<i>Sólo se toma algunos datos de la literatura. No hay modelo completo en base a ECAs</i>
<i>Evaluación de Costos y Consecuencias</i>	
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa? 4.1. ¿Fue el rango suficientemente amplio para la pregunta de investigación en cuestión? 4.2. ¿Cubrió todos los puntos de vista relevantes? (Se incluyen entre ellos el comunitario o social, así como el de los pacientes y las terceras partes pagadoras. Dependiendo del análisis concreto, otros puntos de vista podrían también ser relevantes). 4.3. ¿Se incluyeron los costes de capital, además de los de funcionamiento?	<i>El punto de vista es de EsSalud. No está explicitado cómo se establecen.</i>
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)? 5.1. ¿Se dejó de medir alguno de los elementos previamente identificados? De ser así, ¿significa ello que no tienen ningún peso en el análisis subsiguiente? 5.2. ¿Hubo alguna circunstancia especial (por ejemplo, uso conjunto de recursos) que hiciera difícil la medición? ¿Se trataron de forma adecuada estas circunstancias?	<i>No se dan detalles para la evaluación</i>

<p>6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?</p> <p>6.1. ¿Se identificaron claramente las fuentes de todos los valores? (Entre las posibles fuentes se hallan los valores del mercado, puntos de vista y preferencias de los pacientes o los clientes, puntos de vista de los políticos y opiniones de los profesionales sanitarios)</p> <p>6.2. ¿Se utilizaron valores de mercado para aquellos cambios que implicasen recursos ganados o perdidos?</p> <p>6.3. En ausencia de valores de mercado (por ejemplo, el trabajo voluntario) o éstos no reflejaban los valores reales (cesión de un solar a un precio inferior al de mercado), ¿se efectuaron ajustes para aproximarse a los valores de mercado?</p> <p>6.4. ¿Fue la valoración de las consecuencias apropiada para la pregunta planteada (es decir, se seleccionó el tipo o tipos de análisis idóneo(s) -coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad)?</p>	No
<p>7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?</p> <p>7.1. ¿Se «descontaron» los costes y consecuencias que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales?</p> <p>7.2. ¿Se aportó alguna justificación de la tasa de descuento aplicada?</p>	No
<p>B.- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?</p>	
<p>8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?</p> <p>8.1. ¿Se compararon los costes adicionales (incrementales) de una alternativa y cada una de las demás con los efectos adicionales, beneficios o utilidades producidos?</p>	Sí, resultando S/. 7332
<p>9. ¿Se tomó en cuenta la Incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?</p> <p>9.1. Si los datos sobre costes y consecuencias eran estocásticos, ¿se efectuaron los análisis estadísticos adecuados? .</p> <p>9.2. Si se hizo un análisis de sensibilidad, ¿se justificaron (para los parámetros clave del estudio) los rangos de los valores?</p> <p>9.3. ¿Fueron los resultados del estudio sensibles a las modificaciones en los valores (dentro del rango asumido para el análisis de sensibilidad, o dentro del intervalo de confianza en torno al ratio entre costes y consecuencias)?</p>	No. No hay análisis de sensibilidad
<p>C.- ¿Son útiles los resultados del estudio para la asistencia de mis pacientes?</p>	
<p>10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?</p> <p>10.1. ¿Se basaron las conclusiones del análisis en algún índice o razón global entre costes y consecuencias (por ejemplo, la razón coste-efectividad)? De ser así, ¿se interpretó dicho índice inteligentemente, o de forma mecanicista?</p> <p>10.2. ¿Se compararon los resultados con los obtenidos por otros que investigaron la misma cuestión? De ser así, ¿se tomaron en cuenta posibles diferencias en la metodología de estudio?</p> <p>10.3. ¿Discutió el estudio la aplicabilidad de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes/clientes?</p> <p>10.4. ¿Aludió el estudio o tuvo en cuenta, otros factores importantes (por ejemplo, la distribución de los costes y consecuencias, o temas éticos relevantes) en la elección o decisión considerada?</p> <p>10.5. ¿Discutió el estudio cuestiones de puesta en práctica, como la viabilidad de adoptar el programa «preferido» dadas las restricciones financieras o de otro tipo, y la posibilidad de reubicar cualquier recurso liberado en otros programas que valieran la pena?</p>	<p>10.1 Para interpretar se acumuló costes.</p> <p>10.2 No</p> <p>10.3 No</p> <p>10.4 No se comenta que sucedería si la comparación fuese con el enalapril (IECA disponible como medicamento genérico)</p> <p>10.5 Si se discute</p>

Bibliografía recomendada

1. Ministerio de Salud: Política Nacional de Medicamentos, diciembre 2004
2. World Health Organization: The world medicines situation, Chapters 1-5, 7. 2004
3. Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS: Selección de Medicamentos Esenciales, junio 2002
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS): Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, Dificultades y Retos, 2007
5. WHO Technical Report Series 946, The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2007 (including the 15th Model List of Essential Medicines), 2007
6. WHO Technical Report Series 950, The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, October 2007 (including the Model List of Essential Medicines for Children), 2008
7. Management Sciences for Health: La Gestión del Suministro de Medicamentos, Capítulos 3 (Economía de la gestión del medicamento), 10 (Gestión de la selección de medicamentos) y 11 (Pautas o protocolos de tratamiento y guías farmacológicas). 2da.Ed. en español 2002
8. World Health Organization and Management Sciences for Health: Drug and Therapeutics Committees, a practical guide: 3.Managing the formulary process; 4.Assessing new medicines, 2003
9. Organización Mundial de la Salud: Acceso equitativo a los medicamentos esenciales: un marco para la acción colectiva, Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, marzo 2004
10. World Health Organization: Report of the 17th Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, versión 12 February 2010
11. World Health Organization: WHO Model Formulary for Children 2010.

12. World Health Organization: *Drugs and Money – Prices, affordability and cost containment*, 2003
13. Anónimo: *Gasto en medicamentos e innovación terapéutica*, *Butlletí Groc* 17:13, 2004
14. Anónimo: *Evaluación de la eficacia de los tratamientos*, *Butlletí Groc*, 21:9, 2008
15. World Health Organization: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 39th Report, Annex 5: Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products*, 2005
16. Relman A. & Angell M: *America's other drug problem*, *The New Republic*, Dec.16 2002 (disponible en versión electrónica)
17. Anónimo: *Antiguos fármacos disfrazados de novedad*, *Butlletí Groc*, 20:1, 2007
18. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID-MINSA): *Informes de evaluación de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales*, disponible en: www.digemid.minsa.gob.pe/daum
19. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID-MINSA): *Centro Nacional de Farmacovigilancia: Alertas DIGEMID*, disponible en: www.digemid.minsa.gob.pe/alertas/
20. Solari J y Okamoto L: *El comité farmacológico en el centro de los intereses de los médicos, pacientes, administradores e industria farmacéutica*, *Revista de Salud y Medicamentos* N° 16, Marzo 2003, pp.5-7
21. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*. 2nd edition. London, Churchill Livingstone, 2000
22. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al.: *GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ*. 2004; 328:1490
23. Chinnock P, Siegfried N, Clarke M: *Is Evidence-Based Medicine relevant to the Developing World?*, *PLoS Med*, 2005; 2(5):e107
24. Haynes B: *Of Studies, Syntheses, Synopses, Summaries, and Systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based health care decisions*, *Evidence-Based Nursing* 2007; 10:6-7
25. The AGREE Collaboration. *AGREE Instrument Spanish version*, en la dirección electrónica: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf>

26. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' Guides to the Medical Literature: II – How to use an article about therapy or prevention. A.- Are the results of this study valid? JAMA 1993; 270:2598-2601
27. Laporte JR: Principios básicos de investigación clínica. Madrid, 1993
28. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Capítulos 2 y 3. 2da. ed. en español, Barcelona, Díaz de los Santos, 2001
29. International Society of Drug Bulletins: Newsletter, en <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/newsletter.php>

Selección de Medicamentos Esenciales

Se terminó de imprimir en diciembre de 2010
en los talleres gráficos de SINCO editores
Jr. Huaraz 449 - Breña • Teléfono 433-5974
• sincoeditores@yahoo.com

