

Variables intermedias y clínicas en la medida de la eficacia de un medicamento

¿Beneficia al **paciente** o sólo a sus análisis?

Supongamos que le dijéramos a un paciente: "Este medicamento que le receto le va a bajar el colesterol; eso sí, no se ha demostrado que le reduzca el riesgo de tener un infarto". O bien: "Este nuevo antibiótico que le mando es activo frente a muchos más microbios que el antiguo pero no le puedo asegurar que vaya a curarle mejor su infección". O: "El medicamento nuevo que va a tomar a partir de ahora no ha probado ser más eficaz para curar su enfermedad que los más antiguos; ahora bien, tiene unos parámetros farmacocinéticos muy superiores".



SUPUESTAS VENTAJAS

Pues esa es la realidad sobre las supuestas ventajas de muchos medicamentos: A menudo se fundamentan sólo en resultados de **variables intermedias** (*surrogate* en la terminología anglosajona): parámetros analíticos, medidas de tensión arterial, alteraciones subclínicas detectadas en diagnóstico por imagen, espectro antibacteriano o actividad antitumoral *in vitro*, etc., sin que se hayan podido demostrar beneficios frente a otros fármacos en las **variables clínicas finales, orientadas al paciente** (incidencia de un episodio cardiovascular, mortalidad, aumento de

índice de curación o supervivencia, etc). En algunos casos, en los ensayos clínicos diseñados para evaluar comparativamente la eficacia del fármaco ni siquiera se han considerado estas variables clínicas como medida de los resultados. En muchos, si el ensayo medía tanto unas como otras y no se ha encontrado diferencias en las variables clínicas, ello se obvia y se resaltan las diferencias en las variables intermedias.

A veces ni eso: simplemente se cifran las ventajas del medicamento en **características farmacológicas** (potencia, especificidad por re-

ceptores, parámetros farmacocinéticos) sin que se haya probado que ello se correlacione, de nuevo, con un beneficio clínico real para el paciente. Así, se señala que un nuevo antisecretor es superior a los existentes en tratamiento de reflujo gastroesofágico a partir de estudios que lo que han medido es el pH gástrico en voluntarios sanos; se hacen sinónimas, cuando no lo son, potencia y eficacia o se intenta presentar una innovación farmacológica (como la obtención de enantiómeros puros) como una innovación clínica.

pasa a pág. 2

EN ESTE NÚMERO DESTACAMOS:

1 Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios

2 Alerta de Farmacovigilancia
Riesgos aterotrombóticos de coxibs y AINE

3 Fichas de control de publicidad de la Dirección General de Farmacia

4

Variables intermedias y clínicas...

viene de pág. 1

¿Significa esto que no tengan ningún valor las variables intermedias, analíticas, etc? Por supuesto que lo tienen, y tanto más cuanto más se haya probado que existe una correlación entre su medida y la evolución de una enfermedad, la posibilidad de complicaciones, etc. De hecho, la práctica médica basa en gran parte el seguimiento de un paciente en el de la evolución de parámetros bioquímicos, hematológicos, etc. Pero a la hora de evaluar si un medicamento aporta beneficio real y superior al de otros agentes en el tratamiento de una enfermedad, no deberíamos sólo conformarnos con los resultados en esos parámetros, sino centrarnos en los que verdaderamente importan al paciente.

Y ello debe tenerse en cuenta también cuando en un consenso o una guía sobre el tratamiento de una enfermedad se asignan a las distintas terapias recomendaciones y grados de evidencia. Es lo que propone el consenso SORT, publicado en 2004¹ y asumido por varias publicaciones científicas: **sólo deberían asignarse los grados 1 y 2 de evidencia a estudios que se centren en variables clínicas o finales**; los estudios centrados en variables intermedias no deberían recibir un grado de evidencia superior a 3, incluso aunque se traten de ensayos clínicos de alta calidad o metaanálisis. Parece lógico no conceder el mismo grado de evidencia a un estudio que mide exclusivamente reducciones en el colesterol que a otro que mide disminución en morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Porque de lo que se trata no es de (sólo) mejorar unas cifras en un análisis, sino de curar, mejorar o aumentar la calidad de vida del paciente.

1.- Ebell MH, Slwek J, Weiss BD & al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004; 69: 548-556.

Ley de Garantías y Productos Sanitarios

A mediados del año que acaba de terminar se publicó en el Boletín Oficial del Estado y entró en vigor la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta norma sustituye a la Ley del Medicamento de 1990 como norma básica de regulación de los medicamentos de uso humano y de los productos sanitarios.

La Ley establece el marco legislativo general sobre todo lo relacionado con el medicamento, desde su investigación clínica hasta su prescripción y dispensación, pasando por su evaluación, autorización y registro, fabricación, etc. Regula además, como recuerda en su artículo 2, la actuación de los fabricantes, prescriptores, dispensadores... de medicamentos.

En este número de "Actualidad del Medicamento" y en los sucesivos, comentaremos los diversos aspectos de la nueva Ley que tengan

una aplicación más directa en la atención de los medicamentos de Atención Especializada. Comentaremos los cambios significativos respecto a la legislación anterior.

DESAPARICION DEL CONCEPTO DE "ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA"

Uno de estos cambios es la desaparición del concepto de "especialidad farmacéutica".

La Ley establece el marco legislativo general sobre todo lo relacionado con el medicamento, desde su investigación clínica hasta su prescripción y dispensación, pasando por su evaluación, autorización y registro, fabricación, etc.

NOVEDADES EN EL HOSPITAL

ALTAS

Los siguientes medicamentos han sido incluidos en la Guía Farmacoterapéutica por acuerdo de la Comisión de Farmacología de julio y 25 de septiembre de 2006:

DALTEPARINA

Heparina de Bajo Peso Molecular con una indicación específica para la prevención secundaria de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes oncológicos. Comercializado como Fragmin®, en presentaciones de 2500 y 5000 UI.

MORFINA SULFATO en SOLUCION ORAL

A las presentaciones actuales de morfina se añade esta en forma de solución oral, a concentración de 2 mg/mL en frascos de 100 mL, con el nombre registrado de Oramorph®.

OMALIZUMAB

Anticuerpo monoclonal. Registrado con el nombre de Xolair® para tratamiento de asma alérgico grave. Su dispensación se lleva a cabo de manera individualizada por paciente con un impreso de prescripción específico.

TINZAPARINA

Heparina de Bajo Peso Molecular, de la que ya existen presentaciones en la Guía Farmacoterapéutica de 20.000 y 50.000 UI/mL. Se incluyen en este módulo las presentaciones de 20.000 UI/mL en jeringas prellenadas de 0,25 mL, 0,35 mL y 0,5 mL.

Uso Racional de Productos Sanitarios

ecta a la utili-
mentos en
o que supon-
ivos con res-
terior.

**CEPTO DE
CEUTICA"**
s la despari-
'especialidad

farmacéutica" para referirse al medicamento "concreto" fabricado por la industria con un nombre y presentación determinados. Este concepto sí era recogido en la Ley del Medicamento de 1990 y, de acuerdo con él, mientras "omeprazol" era un medicamento, un omeprazol que se comercializara como "Stomacol" 20 mg E/56 cápsulas (nombre ficticio) sería una especialidad farmacéutica. En la nueva ley de 2006, por el contrario, y adaptándose a la normativa europea, sólo se habla ya de medicamento.

PUBLICACION DE RESULTADOS DE ENSAYOS CLINICOS

Otra novedad, recogida en el artículo 62 de la Ley, es que se establece que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá publicar, por propia iniciativa, los resultados de los ensayos clínicos cuando no lo haya hecho el promotor del estudio en los plazos establecidos, cuando dichos resultados aporten nueva información sobre la eficacia o seguridad del medicamento.

n

o

o,

farmacia y Terapéutica, en sus reuniones de 13

TIPRANAVIR

so Molecu-
staban pre-
s presenta-
UI/mL. Las
omento son
de 10.000
recargadas
y 0,45 mL.

Nuevo agente antirretroviral inhibidor de proteasa, cuyo nombre comercial es Aptivus® y que está indicado para pacientes con infección VIH altamente pretratados y con múltiples resistencias virales.

ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA

Riesgos de tipo aterotrombótico de coxibs y AINE tradicionales

Dos recientes Notas Informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), informan sobre los nuevos datos sobre los **riesgos cardiovasculares de los AINE tradicionales y los coxibs.**

La más reciente, la **Nota 2006/10** de 26 de octubre de 2006 recoge datos procedentes de diferentes fuentes (metaanálisis de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos observacionales, datos procedentes de las compañías fabricantes, etc)

Las conclusiones que se extraen del análisis de estos datos son:

- **Coxibs:** Los datos siguen indicando un **mayor riesgo aterotrombótico** (de IAM, ictus, etc) en comparación con pacientes no tratados, mayor aún en términos absolutos para pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

- **Diclofenaco:** Las **dosis de 150 mg/día** se han asociado con un **aumento de riesgo** de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos coxibs.

- **Ibuprofeno:** La administración de la dosis máxima autorizada en la actualidad, **2400 mg/día**, puede asociarse con un **aumento de riesgo**, sin que este se incremente cuando se utilizan dosis iguales o inferiores a 1200 mg/día.

- **Naproxeno:** Dosis de 1000 mg/día se relacionarían con menor riesgo de episodios aterotrombóticos que los coxibs, pero **no puede hablarse hoy por hoy de un efecto "protector"**.

- **Otros AINE:** Lo limitado de los datos no permite en este momento establecer conclusiones sobre la ausencia o no de incremento de riesgo.

A partir de estas conclusiones, la AEMPS está trabajando en una adaptación de las correspondientes Fichas Técnicas y prospectos. Además, en la Nota incluye una serie de **recomendaciones a los prescriptores:**

- El balance global **beneficio-riesgo de los AINE continúa siendo positivo**, siempre que se usen en las condiciones autorizadas.

- Se deben utilizar a las **dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible** para controlar los síntomas.

- Su **prescripción debe realizarse:**

- De acuerdo con el perfil de seguridad de cada uno de ellos que recoge su Ficha Técnica autorizada.

- En función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

Recomendando, por su parte, a los pacientes:

- Que **no suspendan ni cambien** sus actuales tratamientos con AINE **sin consultar con el médico** que se los recetó.

- Que en el caso de AINE autorizados para dispensación **sin receta** sigan las recomendaciones de los correspondientes **prospectos** y consulten en su caso con su farmacéutico.

Recuerda asimismo la Nota la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

Lectura crítica de la literatura promocional sobre medicamentos

Fichas de control de publicidad de la Dirección General de Farmacia

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid tiene entre sus funciones el control de la publicidad dirigida a profesionales sanitarios que realizan los Laboratorios Farmacéuticos ubicados en la Comunidad. Su objetivo es garantizar la calidad de la información promocional que reciben médicos y farmacéuticos

Con el fin de informar de las piezas publicitarias revisadas en las que se han encontrado contenidos incorrectos, la Dirección General elabora y distribuye entre los profesionales unas "Fichas de Control de Publicidad de Medicamentos" en las que se recogen los motivos por los que se ha propuesto su retirada, destacando sobre la propia imagen de la publicidad los mensajes considerados inadecuados.

Las fichas se han venido distribuyendo a Gerencias, Servicios de

Farmacia, etc. en formato papel y a través del correo electrónico. En el momento actual pueden ser consultadas por cualquier profesional a través de la intranet de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>) en la pestaña "Publicaciones".

Se muestran algunos ejemplos:

