



Aportes

Farmacología y Terapéutica hoy: nuevos desafíos

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y TERAPEUTICA
FACULTAD DE MEDICINA UDELAR
PROF. DRA CAROLINA SEADE.
PROGRAMA USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS
COORDINADOR RESPONSABLE: PROF. AGDO. DR GUSTAVO TAMOSIUNAS.

Ante todo, queremos agradecer a Revista Noticias, la posibilidad de llegar a todos los colegas, para difundir los diferentes aspectos vinculados al área del medicamento. El Departamento de Farmacología y Terapéutica recibió con mucho agrado este nuevo desafío y estamos trabajando con mucho entusiasmo, esperando estar a la altura de las necesidades de nuestra sociedad, de nuestro tiempo actual y de las expectativas generadas en torno a este proyecto. Esperamos que sea de ayuda, para un mejor uso de los medicamentos, para establecer un contacto fluido entre colegas y que nos permita crear una verdadera Red Interactiva del Medicamento, que sirva como vehículo para permitir la actualización y formación continua con el fin de cumplir con la misión de los medicamentos, es decir de ser un bien social.

A lo largo de este ciclo sobre medicamentos, nos iremos ocupando de los diferentes aspectos vinculados principalmente a su utilización en la clínica. Nuestro **objetivo**

general es brindar un verdadero servicio de extensión universitaria docente dirigido a los médicos, así como a estudiantes de medicina avanzados, y en un sentido más amplio a todo aquel que participe en el equipo de salud.

En las diferentes entregas iremos disecando, analizando, reflexionando sobre problemas que se vinculan con el uso del medicamento. Plantearemos diversas secciones, según los grandes temas de la farmacología clínica, de los cuales abordaremos en principio los siguientes capítulos:

1. análisis crítico de la literatura científica
2. reporte de casos sobre reacciones adversas
3. alertas y señales sobre efectos o probables efectos de medicamentos
4. correo de lectores y consultas terapéuticas
5. revisiones de fármacos y grupos terapéuticos; consensos
6. direcciones electrónicas de interés
7. bases racionales de la terapéutica.

8. fármaco - economía
9. ética del medicamento

A medida que avancemos con las próximas entregas, seguramente incluiremos otros capítulos de gran interés, pero es nuestra firme convicción que al menos con cada encuentro le dispensemos un espacio a estos capítulos.

Nuestro **objetivo específico en la presente entrega** es dar una visión panorámica de la farmacología clínica, y sobre algunos de los principales problemas vinculados al medicamento.

En futuras entregas iremos profundizando todos y cada uno de ellos.

1- Objetivos y ámbito de la farmacología clínica

Actualmente, tanto a nivel nacional como internacional, el medicamento es considerado un bien social y las consecuencias derivadas de su uso, un problema serio de salud pública. Se ha reconocido desde hace tiempo, tanto por parte de autoridades sanitarias, como de organizaciones internacionales como la OMS, que el impacto que tienen los medicamentos sobre la salud de la población es muy profundo. Preocupan desde los beneficios potenciales que puedan lograr, los riesgos que resultarán por sus efectos adversos, las iatrogenias derivadas de su uso irracional, así como de las consecuencias económicas derivadas de su utilización.

Es un problema que no respeta fronteras, motivo por el que los comentarios que realizaremos no están restringidos a los países pobres, también los más desarrollados tienen graves problemas económicos, sociales y de salud, derivados de un uso irracional e irresponsable de los mismos.

Es por eso, que la farmacología clínica tiene como principal objetivo el desarrollo de actividades tendientes al uso racional del medicamento. Estas actividades consisten entre otras, en implementar servicios de informa-

ción de medicamentos, consultas terapéuticas, fortalecer los comités de ética de hospitales y demás centros asistenciales de salud, participar en investigaciones en las diferentes fases del desarrollo del medicamento, monitorizar su uso luego de su aprobación por autoridades sanitarias de los respectivos países, así como sus efectos en la población a través de programas de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia .

Promover, asesorar y trabajar activamente en la realización de ensayos clínicos controlados, así como en la implementación de políticas de vademécum a través de los comités de terapéutica, son otros de los objetivos.

2- Uso racional del medicamento

Cuando hablamos de uso racional de los medicamentos, nos referimos a los diferentes aspectos que están involucrados en él; es decir, a la utilización (incluyendo prescripción y monitorización) del medicamento adecuado para un paciente en particular, a las dosis, intervalos- dosis y por el tiempo adecuado, de medicamentos de comprobada eficacia y seguridad aceptables, a un costo accesible, de calidad adecuada y que se disponga y dispense en tiempo y condiciones establecidas por normas vigentes de buenas prácticas farmacéuticas.

Como vemos claramente, existen múltiples niveles en donde puede aparecer un uso irracional y por tanto son múltiples los sitios en los que se debería actuar. (A su vez cada uno de estos niveles tiene múltiples causas que pueden llevar a un uso irracional).

3- Cadena del medicamento

El medicamento atraviesa por diferentes etapas hasta que llega al paciente que es el destinatario (usuario) final. En estas etapas participan variados actores que serán en última instancia quienes determinarán si un medicamento es empleado o no en

forma adecuada, racional y responsable. Por tanto, los efectos finales sobre la población dependerán del interjuego entre ellos. Se le ha dado el nombre de cadena del medicamento a estas diferentes etapas que van desde el registro hasta su empleo por el usuario final. Las etapas, o eslabones de esta cadena, son:

- 1- REGISTRO Y COMERCIALIZACION
- 2- ELECCION Y DISTRIBUCIÓN
- 3- PRESCRIPCIÓN
- 4- DISPENSACION
- 5- USOS Y EFECTOS

Los diferentes actores que participan y pueden actuar sobre estos eslabones son a su vez:

- 1- AUTORIDADES SANITARIAS
- 2- SISTEMAS DE ATENCIÓN EN SALUD
- 3- INDUSTRIA FARMACÉUTICA
- 4- UNIVERSIDADES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS
- 5- MÉDICOS, FARMACÉUTICOS Y EQUIPO DE SALUD EN GENERAL
- 6- USUARIOS

Queremos hacer dos reflexiones en este momento. La primera es que, como se desprende del concepto de cadena del medicamento, los responsables de su uso son muchos y cada uno actúa (o debería hacerlo) desde su lugar de acción. Todos interactuamos, ya que estamos interconectados y ejercemos retroalimentaciones (positivas y negativas) que repercutirán de una forma u otra en el sistema. Por esto, hay que abordar el tema desde una perspectiva de la complejidad según nos enseña Edgar Morin y del que nos ocuparemos en otra oportunidad con cierto detalle. Parafraseando una recomendación de la OMS: diríamos que, para alcanzar un uso racional, responsable de los medicamentos debemos pensar globalmente y actuar localmente. Pensemos en toda la cadena y actuemos sobre "nuestro eslabón".

La segunda reflexión es que como

es sabido, para aumentar la resistencia de una cadena hay que buscar el o los eslabones más débiles, y centrarnos en repararlos a ellos; de lo contrario la cadena sufrirá y se romperá. A manera de ejemplo, no siempre el problema es contar con el último medicamento registrado.

A veces (demasiadas veces diría) el eslabón más débil se encuentra en otro lado.

Por otra parte queda claro que las responsabilidades están repartidas. No decimos esto para “aliviar la carga” al médico, sino para que pensemos globalmente a la hora de prescribir. Volveremos sobre esto en otra oportunidad.

4- En busca del eslabón

De lo anterior surge de un modo más claro aunque esquemático, que nuestro objetivo consiste en buscar el eslabón débil, estudiar posibles formas de aumentar su resistencia y actuar dentro del o los ámbitos de acción de que disponemos como comentábamos en la sección anterior.

Pensamos que el aumentar la resistencia de la cadena redundará en beneficio para los pacientes, y la sociedad en su conjunto. Todos queremos lo mejor para los pacientes, sin embargo muchas veces no lo logramos en buena medida. Por un uso irracional, inadecuado, irresponsable y muchas veces tendencioso de los medicamentos. Ya vimos que la responsabilidad del uso del medicamento es compartida por múltiples actores.

Una vez determinado el lugar de acción (eslabón) estudiaremos las causas que actúan a ese nivel y que es lo que podemos mejorar, recordando que, para complejizar aún más, no debemos olvidar que un medicamento tiene varias caras: la científica técnica, la política y la económica. No haremos por ahora comentarios sobre las vertientes económica y política (nos referimos a políticas de salud) pero sí en relación a la primera, la científica técnica.

5- La oferta del medicamento: mucho más no es igual a mucho mejor

Una de las causas que contribuyen a un uso irracional, es la exagerada e injustificada oferta de medicamentos de que disponemos. Exagerada porque contamos con un número mayor de medicamentos de los que necesitamos. No nos referimos, por el momento, a ningún número mínimo y mágico de medicamentos con que deberíamos contar. Lo que decimos es que es imposible recordar todas las características (necesarias para su utilización en terapéutica), de todos los medicamentos disponibles en nuestro país. Sólo a título de ejemplo, contamos con 5 inhibidores de la bomba de protones en 30 presentaciones comerciales. Contamos con 8 benzodiazepinas en 80 presentaciones. Este tema, aparentemente poco importante, cobra valor cuando nos encontramos frente al paciente y debemos seleccionar y prescribirle un medicamento.

FRENTE A dicha oferta, a la hora de elegir entre las diferentes presentaciones de los medicamentos que prescribiremos, no pocas veces basaremos nuestra elección en consideraciones diferentes a las científicas técnicas.

Lo injustificado de la oferta, viene dado porque existe una cantidad significativa de todos los medicamentos que disponemos, que están en alguna de las siguientes categorías: placebos genuinos, placebos terapéuticos, duplicaciones innecesarias, presentaciones con dosificaciones insuficientes, presentaciones con asociaciones fijas irracionales, presentaciones no bio-equivalentes, medicamentos de marketing, de venta libre, etc.

Placebos genuinos les llamamos a aquellos que carecen de efecto farmacológico, son inertes de este punto de vista y son de gran utilidad a la hora del diseño de los ensayos clínicos controlados, pero de escaso/nulo va-

lor en la terapéutica.

Mucho más frecuentes son aquellos medicamentos que si bien tienen efectos farmacológicos, no han demostrado su eficacia terapéutica. Se trata de un tema muy amplio y apasionante del que nos iremos ocupando más adelante en forma detallada. Hablamos de aquellos fármacos que o bien están aprobados para otras indicaciones, o se ha inferido su papel en la terapéutica desde algunos de sus efectos pero no se han llevado a cabo estudios serios, o bien se prescriben por pretender ejercer efectos preventivos, protectores o reparadores aludiendo a participar de procesos fisiológicos aun no bien conocidos; en fin la lista es extensa. Dado el alcance que puede tener este grupo, que además genera expectativas entre médicos y pacientes nos ocuparemos de ellos en próximas entregas.

Las duplicaciones innecesarias llamados también medicamentos “yo también” (“*me too*”) son aquellos medicamentos que difieren entre sí muy poco, pertenecen a un mismo grupo farmacológico y no tienen otra justificación más que el confundir sobre “... cuál era aquella diferencia que me habían comentado existía con...”. También nos ocuparemos de ellos.

Los productos con dosificaciones insuficientes resultan claros, ocupan un lugar en la terapéutica pero no a tales concentraciones o dosificaciones. Por tanto, estamos dando medicación activa que no llega al umbral de desplegar efectos.

Las asociaciones fijas de medicamentos son, en contadas ocasiones, de gran interés, pero muchas veces son injustificadas e irracionales. Como a veces no tenemos oportunidad de fijarnos y analizar la composición y concentración de componentes de dicho medicamento, y “parece marchar bien” lo prescribimos, aumentando de manera innecesaria el riesgo del paciente con escaso beneficio.

En el próximo número le dedicaremos un artículo especial a tales aso-

ciaciones.

Nos detendremos también en otra oportunidad a revisar temas tan importantes como medicamentos y medios de comunicación (y publicación), medicamentos salud y publicidad, ética de la evidencia o pirotecnia del medicamento. Sin embargo, debe quedar claro desde ya, que este tipo de sesgos, es cada vez más estudiado a nivel internacional y lamentablemente ha cobrado muchas vidas.

Sobre los medicamentos de venta libre hay mucho para opinar, desde si es necesario que existan, si tienen que haber más de ellos, cómo se controlan, etc. Desde el punto de vista de la terapéutica médica, muchas veces son un problema más que una solución, ya que en el mejor de los casos tienen poco efecto. Pero son muchas veces fuente de interacciones medicamentosas, de potenciación de efectos adversos, de refractariedad a otros tratamientos prescritos, de confusión y de falta de cumplimiento terapéutico.

Dada la importancia del tema también nos ocuparemos de ellos en próximas ediciones.

6- La decisión terapéutica como proceso

Decíamos al principio, que la farmacología clínica, especialidad de claro apoyo a la clínica, tiene por objeto el mejor uso de los medicamentos. El mejor uso significa tomar en cuenta los aspectos de eficacia, seguridad y costos a la hora de prescribirlos. Ahora bien, la decisión terapéutica es un proceso activo y “complejo” que involucra bucles de retroalimentación permanente que incluyen esquemáticamente las etapas de selección ↔ prescripción ↔ monitorización.

Cada una de estas etapas a su vez tiene sub-etapas, lo que lleva al proceso a ser muy dinámico y sometido a múltiples interacciones y personas que participan del mismo. A veces estamos persuadidos a que el acto médico

de prescribir la mejor terapéutica es algo muy íntimo entre el paciente y nosotros, pero participan también en mayor o menor grado según el caso farmacéuticos, familiares, colegas, etc...

Resulta de gran utilidad conceptual, aludir una vez más al concepto de cadena del medicamento, para comprender que en el proceso terapéutico también está formada por múltiples eslabones, y cuando sea necesario aumentar su resistencia (uso racional), debemos diagnosticar cuál es el eslabón más débil de la misma para reforzarlo: en caso contrario, la cadena se romperá. Nos parece muy importante este concepto, al cual pocas veces damos la importancia que merece.

Lamentablemente no pocas veces, pensamos que nuestro acto médico, termina en la receta y muchas veces allí comienzan los problemas (algunos ejemplos fueron mencionados más arriba).

El bucle selección, prescripción, monitorización, interactúa como mecanismo de retroalimentación, que puede ser positivo o negativo. Como tantos mecanismos de retroalimentación, sus diferentes eslabones pueden reforzar, fomentar, optimizar el sistema o entorpecerlo. A su vez, del conocimiento de los diferentes aspectos que regulan cada etapa derivará una consolidación del sistema. Vayamos a algunos comentarios breves sobre cada etapa de este proceso terapéutico.

La selección

Según la Organización Mundial de la Salud, la selección de medicamentos es un proceso **continuo, multidisciplinario y participativo** que pretende asegurar el acceso a los fármacos más necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario, teniendo en cuenta la eficacia, seguridad, calidad y costo, e impulsar el uso racional de los mismos. Este proceso debe corresponder a una estrategia

sanitaria global.

La definición de la OMS es muy clara y completa y vale la pena reflexionar sobre ella. Brevemente y a modo de resumen: La noción de proceso continuo es de gran jerarquía, ya que no se agota en la publicación de un listado de medicamentos, sino que allí recién se inicia el proceso. La participación de diferentes actores enriquece y aumenta la probabilidad de éxito, ya que esto no puede ser producto de la actividad de unos pocos “iluminados”. Hay que hacer participar a la mayor cantidad de personal posible con el objetivo de divulgación, vencer resistencias, iniciar procesos activos de enseñanza aprendizaje, comprometer al personal y a la vez hacerlo más real (que puede atentar con su viabilidad). El otro aspecto de la definición es que permita el acceso a la mayor cantidad de pacientes que lo requieran. Destacamos acá que equidad no significa igual para todos sino darle lo justo a quién lo necesita. Por último, y quizás más importante, debe enmarcarse en una política de medicamento y sanitaria global.

La prescripción

El acto de prescribir en realidad es muy complejo, sirve de nexo entre médico y paciente. Entran las expectativas de curación del paciente y las de modificar el curso de una enfermedad del médico. Por eso es que debemos ser muy cuidadosos con la elaboración de ella y asegurarnos de que el paciente entendió nuestro objetivo y podrá colaborar para llevarlo adelante. Sin embargo, y pese a la aparente facilidad que esto aparenta en la práctica, olvidamos “algunos detalles”. Por ejemplo, al prescribir, debemos colocar en la receta entre otras cosas, nombre del producto y forma farmacéutica. Es decir, si prescribimos atorvastatina, pondremos si es en comprimidos de 10, 20 o 40 mg; si prescribimos diltiazem especifiquemos si es el de liberación estándar o programa-

da; con letra legible; con claras instrucciones ya que de lo contrario muy probablemente caigamos en prescripción irracional con resultados terapéuticos impredecibles. Por ejemplo, si el paciente se olvida de un comprimido una vez, debe tomar doble al otro día?, cuando el medicamento para la presión arterial logró controlarme las cifras, puedo abandonarlo?, los preparados de liberación programada pueden fraccionarlos? Estas y otras preguntas similares no son teóricas, son habituales cuando nos interesamos por lo que hacen nuestros pacientes. Si no explicitamos adecuadamente nuestras prescripciones y por escrito, todos los datos pertinentes, quien le dispense el medicamento se lo preguntará al paciente abriéndose entonces las posibilidades “terapéuticas”: el paciente recuerda y el farmacéutico (o quien se encuentre detrás del mostrador) accede y le entrega lo que el paciente recuerda, o le aconseja, sobre lo que el médico seguramente quiso prescribir. Puede darse una verdadera mesa redonda sobre “su” prescripción, o pueden consultarlo a Ud. En el mejor de los casos (...) por teléfono, o la secretaria o enfermera de su consultorio y Ud.

Sin contar con la historia clínica dirá lo que “debe hacerse”. El hecho de que no sean tan frecuentes dichas consultas es porque se “solucionaron” antes, como se pudo.

De esta manera el éxito de la terapéutica comienza a ser más azaroso que científico, y más basado en la interpretación que en la evidencia. Nos detuvimos un momento en estos ejemplos tan simple porque es pan de todos los días. En la práctica existen estas “mesas redondas” en todo el país todos los días y se generan a propósito de una prescripción irracional. Generan todo tipo de discusiones en donde las creencias populares y lo que le hizo bien al vecino son habitualmente citadas como fuente bibliográfica seria.

Nosotros podemos reducir estos problemas, podemos aumentar la re-

sistencia de la cadena; podemos comenzar a prescribir en forma más correcta.

La monitorización

Todos los tratamientos deben ser monitorizados. Monitorizar significa vigilar, controlar si el tratamiento instituido, tiene el efecto esperado. Los efectos esperados son tanto los terapéuticos así como los adversos. Debemos averiguar la tolerabilidad de los medicamentos prescritos y la adhesión al tratamiento. Esto último es de gran importancia: debemos asumir que el cumplimiento es una variable más en el proceso terapéutico. En realidad preferimos el término adhesión más que cumplimiento, ya que muchas veces el problema es que no se comprendió la prescripción, no se toleró un efecto adverso, no se pudo comprar la medicación y no necesariamente no “obedeció”. Si sabemos que aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión arterial o dislipemias no cumple con el tratamiento, uno se pregunta una vez más: adónde está la evidencia?, y recordamos la importancia de conocer la brecha entre eficacia y efectividad para reducirla a la mínima expresión.

La monitorización debe valorarse con criterios clínicos y paraclínicos y acorde con los objetivos propuestos y mediante evaluación de los parámetros pertinentes. En próximas entregas nos ocuparemos más de estos aspectos de la terapéutica.

7- Epistemología del medicamento o de qué evidencia hablamos cuando hablamos de evidencia

Nos referimos a que en el proceso de prescripción razonada, debemos individualizar la terapéutica para nuestro paciente, basándonos en la mejor evidencia disponible. Ahora bien, si nos basamos en los grandes ensayos clínicos (tomémoslos por ahora como gold estándar) para nuestra terapéu-

tica, nos encontramos que muchos de nuestros pacientes no cumplirían con los criterios de selección del estudio en cuestión, nuestra monitorización seguramente no es tan minuciosa, la “paraclínica” no siempre nos acompaña a lo largo del proceso terapéutico, las interacciones medicamentosas son más significativas, la adhesión al tratamiento menor, el acceso a toda la medicación en cuanto a calidad y cantidad no siempre están asegurado. Un poco más sutilmente, la pregunta que fue formulada y que motivó un diseño experimental con su protocolo, no siempre coincide con la que nos formulamos nosotros a la hora de medicar en el consultorio.

Además, del punto de vista metodológico, ¿Son confiables los resultados de todos los ensayos clínicos? ¿Estamos capacitados para extraer las conclusiones válidas que resultan de ese estudio? ¿Disponemos de toda la evidencia sobre ese tema? ¿Qué tan sesgados son nuestros juicios?. Estas son algunas de las preguntas que deberíamos hacernos para acercarnos a la medicina basada en la evidencia.

Por otro lado, las conclusiones de un estudio son tanto más válidas cuanto más nos acerquemos a la población, pero al acercarnos a la individualidad la estadística pierde fuerza.

Por eso de alguna manera medicina basada en la evidencia significa también individualizar la terapéutica, aplicar tales conocimientos que surgen de los ensayos clínicos y estudiar la posibilidad de extrapolación a nuestra población.

Adelantémonos a expresar que es un gran avance basar nuestros juicios en la evidencia científica y no en lo que nos parece, o lo que a un profesor, experto o como a veces se llaman los líderes de opinión, lo digan. Es muy importante haber entrado en esta etapa de la medicina pero no podemos recibirla sin espíritu crítico, sin reflexionar, sin atrevernos a dudar y a estar en permanente actitud atenta, vigilante. Especialmente nos estamos

refiriendo al concepto de medicamento como bien social.

Otro aspecto que reduce el valor de los estudios son los sesgos de publicación. Existe la tendencia a publicar lo positivo, y cuando los resultados no resultan como esperábamos no se presentan. Este hecho sesga el conocimiento ya que podemos sobreestimar el valor de un tratamiento si no disponemos de aquellos trabajos que no pudieron demostrar sus bondades.

8- De la evidencia a la asistencia: cuál es la efectividad de los medicamentos de eficacia conocida

Como ya vimos la eficacia la obtenemos a través de los múltiples ensayos clínicos que nos acercan a lo que sería teóricamente mejor para los pacientes (que participaron del ensayo...). Pero desde ese nivel a nuestro paciente en particular dista un largo camino que nos aleja de ella (la evidencia). Este camino es la diferencia entre eficacia comprobada en los ensayos clínicos y la **efectividad real** alcanzada en la clínica de todos los días. Este un tema de gran preocupación para nosotros, ya que en la era de la medicina basada en la evidencia, no tenemos evidencia de lo que realmente ocurre con los pacientes; y como ya vimos, la diferencia, el eslabón más débil, puede ser nuestra prescripción; puede ser nuestra selección; puede ser nuestra monitorización; puede ser la adhesión al tratamiento; puede ser la falta de información adecuada al paciente; puede ser la información que disponemos sobre los medicamentos que prescribimos, información esta que debe ser completa, objetiva, no tendenciosa, no sesgada, actualizada. Pero también la diferencia entre eficacia y efectividad tiene que ver con prescribir el último medicamento registrado, aplicar el último ensayo clínico, que puede traer incluso datos preliminares publicados en algún simposio, o pueden ser los pri-

meros datos de algún mega ensayo que aparece en Internet, que aunque muy auspiciosos (publicado hace minutos, casi "on line"), pueden sesgar en forma muy importante nuestro juicio. No decimos esto en forma peyorativa, ni estamos en contra de estar actualizado pero hay que darles el valor (epistemológico) que tienen. Volviendo al ejemplo de la cadena del medicamento, decíamos hoy de ubicar el eslabón más débil, y lo que quiero decir, es que no siempre (o quizás deberíamos decir casi nunca) el eslabón es el que comentábamos recién. En último lugar. Es decir, la terapéutica que instrumentemos raras veces dependerá de tales informaciones parciales, que muchas veces al completar el estudio, o durante las revisiones sistemáticas no confirman tales bondades. Por el contrario, tenemos que estar más cerca de nuestros pacientes, conocer lo que realmente les sucede, y seguramente comencemos a comprender mejor la filosofía que hay detrás de las políticas de vademécum o del séptimo reporte del Joint National Comitee para diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial, o de la lentitud para aprobar un nuevo "yo también", o del retiro de plaza de un placebo caro. No confundamos al medicamento como bien social, del medicamento como medio de consumo masivo.

9- Los efectos adversos: el invitado de piedra o la otra cara de la moneda

Cuando un sujeto recibe un medicamento, en realidad debemos pensar en lograr un equilibrio entre los beneficios y sus riesgos. De hecho usaremos el medicamento si los beneficios justifican los riesgos (y el paciente está dispuesto a correrlos). Es inevitable pues que los medicamentos presenten efectos adversos. Desconocer esto, es como olvidarse de una de las caras de la moneda: cruz y cara. Efectos beneficiosos sí, pero a un costo: los efectos adversos.

El simple acto de medicar puede originar efectos adversos (efecto nocebo), aunque de este tipo de efectos no nos ocuparemos en esta oportunidad.

Aunque lo dicho parece de Perogrullo, reiteradas veces lo olvidamos, especialmente con medicamentos nuevos, más selectivos o de última tecnología.

Sin embargo los efectos adversos pueden expresarse con cualquier medicamento, incluso los más "viejos" medicamentos pueden llegar a mostrar efectos hasta el momento desconocidos. Desde nuestra profesión lamentablemente tenemos tendencia a mirar una cara de la moneda (los beneficios) pero la otra cara, la sufren los pacientes. Sólo con rofecoxib, de reciente y triste notoriedad, cuántos eventos isquémicos se podrían haber EVITADO?!

En el tema del medicamento como muchas veces decimos: se encuentra lo que se busca, se busca lo que se sabe y si no se sabe... **DEBEMOS ESTAR ALERTAS**. Si recordáramos esto, mucho daño evitaríamos. El sentido de la primera parte de la frase es que si no buscamos los efectos adversos, muchas veces no los encontraremos. Es que estos personajes no tienen marketing, nada de publicidad, son los invitados de piedra: nadie los quiere, pero están allí. Pero ¿qué es lo que buscamos? Lo que conocemos, según se desprende del perfil farmacológico del o los medicamentos en cuestión. Podrán aparecer otros tipos de efectos desconocidos, podrán haber poblaciones más sensibles, grupos de riesgo para algunos efectos, pero los efectos derivados del perfil farmacológico no los podemos desconocer, debemos esperarlos porque tarde o temprano, si los buscamos estarán. Lo que ocurre es que, de la interacción del medicamentos con su receptor o receptores (sitio de unión de ligandos endógenos) surgirán una determinada cantidad de efectos. Algunos serán considerados beneficiosos y usados como terapéuticos, y

otros indeseables o adversos. El hecho de que ocurran ambos tipos de efectos es una cuestión de dosis (recordar las viejas curvas dosis respuesta que estudiábamos en facultad), de relación de dosis, o dicho de otra manera: a qué dosis aparecen tales efectos y a qué dosis aparecen los otros. Por eso es que decimos: en la búsqueda del medicamento más adecuado debemos tomar en cuenta la relación riesgo beneficio.

Un medicamento puede ser más eficaz que otro, pero ¿cuál es la relación con sus efectos adversos? ¿A qué dosis aparecen? ¿Cómo debemos monitorizarlos? ¿Y qué tanto conocemos de tales efectos?

Existe otro tipo de efectos adversos dosis -independientes, o derivados de dosis acumulativas, llamado a veces cronotoxicidad.

Los efectos adversos incluso graves, que pueden aparecer tras la administración de un medicamento no son patrimonio exclusivo de los nuevos medicamentos. Incluso medicamentos "viejos" de uso masivo (recordemos el síndrome de Reye vinculado al ácido acetil salicílico o la hepatotoxicidad del paracetamol o el ácido clavulánico), pueden presentarlos. Pero es en los medicamentos de última generación en los que estamos particularmente ausentes de información; de allí la delicadeza de la situación. Un medicamento nuevo, tiene mucho camino para recorrer y tenemos mucho para aprender de él, ya que tiene más promesas de virtudes que certezas de efectos y gran incertidumbre sobre su tolerabilidad y seguridad. Esta incertidumbre nos acompañará tanto más, cuanto más "joven" el medicamento. Con suerte, unos pocos miles de pacientes, durante un corto intervalo de tiempo, y sólo en condiciones bien establecidas, recibieron el medicamento a la hora de su registro. Una vez que se aprueba su venta, será sometido a numerosas y muchas veces "nuevas situaciones", con interacciones farmacológicas, en pacientes con diferentes patologías

asociadas. Usando la metáfora de un niño recién nacido, diremos que si bien pudo nacer en las mejores condiciones, y aunque provenga de "buena familia" sólo el paso del tiempo permitirá mostrarnos si desarrollará todas sus aptitudes; y recordemos que por más defectos que tenga, "sus padres" difícilmente lo admitirán. Las semejanzas con la "llegada de un nuevo medicamento" son notorias.

Recordemos algunos medicamentos de eficacia demostrada y que tuvieron que ser bien retirados, o recomendados su precaución en poblaciones especiales, o reducidas las dosis sugeridas. Qué ocurrió con el mibefradil, rofecoxib, la nomifensina, la nimesulida, la cerivastatina, la rosuvastatina, el captopril, la nifedipina sublingual, el ketorolac, la talidomida, la cimetidina, o el ácido acetil salicílico en pediatría, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, el uso de antiarrítmicos antes del estudio CAST, o de la lidocaína en la prevención de arritmias ventriculares en el infarto de miocardio; la lista sería muy extensa.

Pusimos ejemplos de medicamentos que en la proximidad de su salida al mercado ("lanzamiento"), debieron ser discontinuados, o luego de un largo uso, fue necesario reducir las dosis por su toxicidad, o suprimir una conducta terapéutica que "parecía tan racional" (pero no demostrada). Lamentablemente estas conductas a veces se mantienen porque muchos "líderes de opinión" las refuerzan con su práctica.

Los programas de farmacovigilancia (nacionales e internacionales) permiten detectar precozmente muchos de estos efectos, a través de alertas, señales, o información sobre medicamentos, por lo que es una herramienta de la farmacología clínica de gran utilidad. En cada entrega habrá un capítulo destinado a estos problemas vinculados con el medicamento.

Por todo esto que hemos estado reseñando en este apartado, parece

difícil entender la tan frecuente pregunta en el momento del retiro de un medicamento: ¿pero no estaba suficientemente estudiado cuando fue aprobado? La respuesta es: ¡NO!. Nunca están suficientemente estudiados, y menos aún en el momento de su aparición en el mercado, y no es un engaño, por algo la fase IV se inicia en el momento en que el producto es aprobado para su comercialización, conociéndose como de "post marketing". Es que debemos estar alertas. Ese es el cambio que debemos hacer como profesionales de la salud. Es un cambio en la actitud frente a los medicamentos que debemos realizar: debemos tener una actitud alerta, y no aceptar en forma automática, acrítica irreflexiva, más allá de quién lo diga, frases tales como ausencia de efectos adversos, o aún: "menos que el placebo".

A la hora de considerar los efectos adversos, debemos tomar en cuenta el objetivo terapéutico, ya que, como decíamos en otra sección corremos el riesgo de quedarnos sin evidencias y nuevamente a la intemperie a merced del empirismo "puro" y de aquellas viejas recomendaciones: "a mi me marcha bien".

Es el caso de la atorvastatina y la decisión de usar bajas dosis en días alternos, para evitar la elevación de transaminasas hepáticas, o la extensión de los resultados de protección en diabéticos, a otras poblaciones. Probablemente, tales efectos preventivos de eventos isquémicos, incluso aparentemente independientes de niveles de LDL, serían en el mejor de los casos difíciles de demostrar y de cualquier modo motivo de estudio mediante ensayos adecuados.

Por último, y asociando al tema de los efectos adversos el de la selección y oferta de medicamentos, es mucho más grave cuando el medicamento en cuestión es de dudosa eficacia, de eficacia no demostrada, o se trata de una duplicación innecesaria sin mayores ventajas con relación a sus "semejantes".

10- El costo del medicamento: ¿quién lo paga?

Desde mediados del siglo pasado, el costo de los medicamentos cada vez está incidiendo más en los sistemas de salud. La preocupación por este aspecto debe sumarse a la de los otros dos ya comentados: eficacia y seguridad. De manera que a la hora de seleccionar un medicamento debemos considerar la ecuación RIESGO/COSTOS/BENEFICIO. Recordemos que cuando nos referimos a costos debemos tomar en cuenta TODOS los costos: directos e indirectos u ocultos. La diferencia entre un tratamiento A o B puede significar menores controles paraclínicos o internaciones, o la necesidad de cuidados de enfermería, aunque la diferencia de precios del producto nos indique otra cosa.

En los países desarrollados el gasto en salud está creciendo incluso a mayor velocidad que otros servicios, generando una desviación del presupuesto. Sin embargo, la salud de la población no parece aumentar proporcionalmente al aumento de los costos sanitarios (Kernick DP. *BMJ* 1998; 317: 197-199), y ya Hiatt HH. (*N Engl J Med* 1975; 293: 235-241) en 1975 nos advertía sobre el hecho de que las ganancias marginales de unos pocos, atenta contra el bienestar de muchos.

Tanto médico como paciente y, por extensión, toda la sociedad, debe usar en forma adecuada los recursos que son limitados. A veces, los pacientes dudan y opinan "por algo cuestan más; "Doctor, deme el mejor". Hablando de medicamentos lo más caro no es siempre lo mejor, y reitera-

das veces pagamos más por menos. Pero además, como venimos reflexionando, no se trata de ver cual es el mejor, debemos evaluar la pertinencia de contar con determinados medicamentos de eficacia comprobada pero que exista una razón sanitaria que justifique su empleo, y por tanto un esfuerzo del conjunto de la población para lograrlo.

El tema es muy delicado y complejo, y toca numerosos intereses, que muchas veces son ajenos a la salud. De cualquier manera el médico debe comenzar a familiarizarse con esta dimensión económica del medicamento, la farmacoeconomía, a la hora de prescribir y pensar globalmente (lograr la mayor eficacia y seguridad al menor costo posible).

Es necesario realizar evaluaciones económicas en salud pública ya que como sabemos los presupuestos son limitados, por lo que debemos brindar la mejor cobertura de salud asumiendo tal limitación. Pero cuando decimos realizar evaluaciones económicas no significa realizarlo en un acto administrativo que reduzca los medicamentos o tratamientos "caros", que si bien resulta práctico y se obtienen resultados casi inmediatos, pueden reducir el nivel de atención sanitaria y al no comprender la medida, tanto médicos como pacientes no logran retroalimentar positivamente el sistema.

Para la evaluación deben seguirse una serie de pasos como: formulación adecuada de la pregunta sobre la situación clínica que se analizará (cuál es la terapia más eficiente en el infarto de miocardio, el angor inestable, el cáncer de próstata o la diabetes tipo

II), luego enumerar las diferentes intervenciones que han demostrado su eficacia, obtener la mejor evidencia disponible al respecto, identificar para cada tratamiento los costos (directos, indirectos, intangibles), medir luego costos y efectos en forma apropiada, expresarlos en términos de índices costo/efecto (minimización de costos, costo-beneficio, costo-efectividad, costo-utilidad, etc).

Dada la importancia de estos aspectos plantearemos algunos ejemplos con los que discutir y analizar resultados.

Por último, si bien comentábamos que demasiadas veces se prefiere las medidas administrativas a las educativas, éstas últimas aunque más tardíamente alcanzan resultados más sólidos y comprometidos consiguiendo reforzar la cadena.

Hemos revisado brevemente diferentes aspectos vinculados al medicamento, que iremos particularizando y profundizando en futuras entregas.

Lo haremos bajo diferentes formas: discutiendo un trabajo científico, un nuevo medicamento, alguna alerta, recomendaciones de consensos o respondiendo consultas vuestras. Realizaremos un trabajo en equipo y contaremos con la colaboración de numerosos colegas muchos de ellos docentes actuales de la Universidad de la República. Esperamos que este ciclo sea provechoso para todos y especialmente redunde en beneficio de nuestra sociedad, apostando de esta manera a cumplir con los objetivos básicos del quehacer universitario.

Dr. G. Tamosiunas