

# CAPITULO INTRODUCTORIO

## HACIA EL USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS

*Héctor O. Buschiazzi, Martín Cañas*

### Introducción

Los fármacos constituyen una herramienta importante en la práctica médica actual y han contribuido a la prevención, recuperación y rehabilitación de la enfermedad. En muchos casos, por un lado, el impacto de los medicamentos en la salud pública no se ha determinado claramente, y por otro, variables no farmacológicas han incidido de manera apreciable sobre el proceso salud-enfermedad. En el primer caso, por ejemplo, antes de la introducción de los primeros antituberculosos alrededor de 1950, la mortalidad por tuberculosis venía disminuyendo sin medicación y solamente por haber mejorado las condiciones socioeconómicas y laborales, desde principios de siglo en Inglaterra y Gales (1). Análogamente, el descenso de la morbilidad y mortalidad debida a la hipertensión en los EE.UU., estaría asociada a factores como: dieta, estrés y estilo de vida, y no solamente al uso de fármacos antihipertensivos (2). En el segundo caso, una medida sencilla como el suministro de agua potable y la difusión de medidas higiénicas básicas, ha permitido en muchas regiones del mundo disminuir claramente la morbimortalidad por enfermedades infectocontagiosas.

Para otros casos, el impacto de los medicamentos sobre la enfermedad ha sido claro. Con la introducción de la Penicilina, se vieron rápidamente sus beneficios en el manejo de la sepsis y no hicieron falta ensayos clínicos para demostrarlo (1).

La manera de enfrentar el proceso salud-enfermedad ha cambiado a lo largo de la historia del hombre y ha estado determinado por factores culturales,

económicos, políticos, científicos y sociológicos. En la actualidad, los medicamentos ocupan, quizás exageradamente, un lugar importante en la medicina Occidental para el mantenimiento de la salud.

Desafortunadamente, desde diversos sectores de la sociedad (médicos, políticos, industria farmacéutica y usuarios) se ha asociado al influjo ilimitado de medicamentos como símbolo de salud (3), como ocurre en muchos países incluyendo el nuestro, con más de 15.000 especialidades medicinales autorizadas en el mercado. Este concepto, puede estar influenciado por factores como la economía de mercado, el auge del consumismo, la cultura, el surgimiento de las Obras Sociales como subsidiarias de medicamentos y las incesantes presiones de la industria farmacéutica.

La explosión farmacológica tuvo su acmé en la década del '50 y '60. Las patentes de productos químico-farmacéutico aumentaron de menos de 250 en 1930 a más de 6000 en 1960 (1). Algunos ejemplos son la introducción de las sulfamidas en 1936, la fenitoina en 1938, la penicilina en 1941, el cloranfenicol en 1948 y la isoniacida en 1951 (1). En la actualidad se comercializan en Argentina cerca de 2000 principios activos y unas 15000 formas farmacéuticas (4). Como se verá más adelante, la gravitación del rubro medicamentos en el sector salud corresponde al 20-30% del gasto total en salud (4). Desafortunadamente, una apreciable proporción de los fármacos no tienen utilidad terapéutica demostrada y/o contienen combinaciones irracionales. En 1991 el Director General de la OMS afirmó que se gastaron 1000 millones de dólares en antidiarreicos, antitusígenos y medicamentos

**Fundación Femeba**

[www.femeba.org.ar/fundacion](http://www.femeba.org.ar/fundacion)

para el resfrío, los cuales no tienen eficacia demostrada (1).

El gran número de medicamentos trae no solo una pesada carga económica, especialmente para los países en desarrollo, sino que impacta en los recursos humanos y técnicos de su estructura sanitaria. Así, la "jungla terapéutica" del mercado de los medicamentos representa una desventaja administrativa en lo que respecta a la adquisición, control, calidad, almacenamiento, distribución y dispensación de los mismos. Además, atenta contra la posibilidad de un manejo racional por parte de los prescriptores. A menudo, el médico se enfrenta a la decisión de elegir entre una amplia gama de posibilidades terapéuticas y esto requiere de conocimientos sólidos para evaluar la mejor relación beneficio/riesgo para cada caso. A fines del siglo pasado Osler dijo "el que sabe de sífilis sabe de medicina" (5). Hoy podría expresarse "el que sabe del uso racional de los medicamentos sabe de medicina".

## **FASES DEL DESARROLLO DE UN FARMACO**

### **A- Fase preclínica**

Consiste en la evaluación de un fármaco en diversas especies animales y en sistemas in vitro. La realización de estas pruebas son imprescindibles para proceder al ensayo en humanos.

Estos estudios permiten conocer las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas en las especies estudiadas. Se determina su toxicidad general y sobre órganos particulares, la teratogenicidad y las propiedades carcinógenas. Es obvio que todos los resultados de los estudios en animales no son extrapolables al hombre, ya que existe una respuesta variable a los fármacos entre las diversas especies (6). Sin embargo, algunas orientaciones sobre el perfil tóxico específico en un determinado

órgano y su relación con la dosis, pueden ser útiles para los estudios en humanos.

Es común considerar la aparición de cualquier efecto tóxico serio en animales como una razón válida para no administrar la droga en humanos. Esto conduce a equivocaciones, ya que algunos efectos adversos son especie-específicos (7).

Las reacciones alérgicas o determinadas genéticamente, generalmente no se detectan en las pruebas tradicionales de toxicidad. Así, la primera dosis de un medicamento en humanos conlleva un riesgo que debe considerarse (7).

### **B- Fase Clínica**

Es la fase en que se llevan a cabo ensayos clínicos en el hombre. Esta tarea es realizada por farmacólogos e investigadores clínicos.

El ensayo clínico es el estudio de referencia mediante el cual se juzgan los beneficios de un tratamiento y se ha convertido en una fase estándar de la investigación clínica cuando es viable y ético.

El ensayo clínico controlado es un estudio prospectivo en humanos en el que se compara una o varias intervenciones con un control y donde el objetivo es determinar qué tratamiento es más eficaz.

Una vez que se ha determinado que se quiere estudiar, debe estimarse el tamaño de la muestra. Con esto, el investigador calcula cuántos pacientes es necesario seleccionar para tener una probabilidad razonable de demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre el nuevo tratamiento y el placebo o el tratamiento estándar. En general, cuanto menor sea la diferencia que se pretende observar entre el grupo control y el de estudio, mayor será el número de pacientes requeridos (7, 8).

Aunque el estudio sea viable, puede que no sea ético realizarlo. Por ejemplo, si los voluntarios se someten a riesgos importantes y el probable beneficio que reciben no es sustancial.

Para la selección de los pacientes se definen criterios de inclusión y exclusión. Los voluntarios elegidos deben dar su consentimiento y recibir una explicación de los riesgos conocidos. Pueden abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier razón (8).

El siguiente paso del ensayo clínico es asignar aleatoriamente (al azar) los pacientes seleccionados al grupo control (A) o al grupo tratamiento (B). Esta es la característica distintiva de los ensayos clínicos aleatorios y es un instrumento poderoso para evitar el "sesgo" (error) de selección en la asignación. Existe tal error cuando la forma en que difieren los grupos A y B puede influir en la diferencia del resultado. Cuanto menor número de pacientes tengan los grupos hay mayor posibilidad que el azar genere diferencias en ellos. En cambio, si el número es más grande la asignación aleatoria tiende a equilibrar entre los grupos las muchas variables que podrían influir en el resultado. Si existen diferencias importantes entre los grupos se deben tomar en cuenta en el análisis mediante un proceso de ajuste.

El ensayo controlado puede tener o no otra característica peculiar: el diseño a "doble ciego". Esto significa que ni el investigador ni el paciente saben que tratamiento (A o B) o medicamento recibe el individuo. A "simple ciego" es cuando lo ignora solamente el paciente.

Esta técnica tiene el propósito de controlar diferentes factores psicológicos que sesguen los resultados. Puede haber preferencias concientes o inconcientes, expectativas, deseos, temores, y otras condiciones presentes en el investigador y/o en el paciente que influyan sobre la diferencia de los resultados. Además, esto permite que el énfasis puesto en el seguimiento de los pacientes del estudio sea semejante tanto para los del grupo control como el de tratamiento. A veces, la técnica a doble ciego es infructuosa. Por ejemplo, el sabor o los efectos adversos de los

medicamentos son indicios para el paciente y/o el médico. El enmascaramiento doble también contribuye a controlar el "efecto placebo". Esto es, un proceso biológico que produce efectos objetivos y subjetivos en los individuos que creen estar recibiendo un tratamiento efectivo, obteniendo beneficios terapéuticos medibles.

El seguimiento y cumplimiento del protocolo de estudio debe ser lo más estricto y semejante posible para ambos grupos. Deben anotarse las deserciones y sus causales. Un método para tratar las pérdidas en el seguimiento consiste en suponer lo peor de aquellos que han desertado.

Otro problema que puede ocurrir es que un paciente se desvíe del protocolo, esto es, que reciban tratamientos no previstos en el diseño. En estos casos, en general, se recomienda que las personas continúen participando en la investigación y se analicen como fueron asignadas originalmente (7, 8).

Para analizar los resultados que se obtienen en el ensayo clínico, se aplica el análisis estadístico. Básicamente se investiga la probabilidad ( $p$ ) o nivel de significación estadística de que la hipótesis nula sea verdadera. La hipótesis nula establece que no existe diferencia entre las respuestas del grupo A y B.

En la mayoría de los estudios de investigación médica, se considera que el valor  $p$  de 5% o menos es suficiente para rechazar la hipótesis nula. Esto significa, en forma indirecta, que hay un 5% o menos de probabilidades de que la hipótesis nula sea verdadera y que los resultados se debieron al azar. Así, indirectamente la hipótesis nula es falsa y en consecuencia hay una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo A y B. Se advierte que cuando  $p$  es 5% se está admitiendo que hay error tipo I o llamado falso positivo (se rechaza la hipótesis nula cuando en realidad es verdadera).

También puede ocurrir el error inverso, es decir, aceptar una hipótesis nula

cuando en realidad es falsa. Es el error tipo II o falso negativo.

El error tipo I puede suceder cuando se repiten varias veces las pruebas estadísticas en el mismo conjunto de datos con el propósito de establecer si existe una diferencia estadísticamente significativa. Si las pruebas se repiten, el nivel de significación estadística se debe disminuir (7). El error tipo II puede ocurrir cuando el número de pacientes estudiados es pequeño (8).

Para realizar el rechazo de la hipótesis nula se debe seleccionar la prueba estadística apropiada para el tipo concreto de datos que se tienen.

Los estudios en humanos se dividen en las siguientes cuatro fases:

#### Estudios de fase I

Se realizan en voluntarios normales y el objetivo es determinar la seguridad inicial, los efectos biológicos, el metabolismo y los parámetros cinéticos del fármaco (6).

Debido a que es difícil estimar la dosis inicial, una regla común es comenzar con 1/10 a 1/5 de la dosis máxima tolerada (en mg/kg) por la especie animal más sensible, asumiendo un peso promedio en los adultos de 70 kg. (7).

Los participantes de la fase I se hospitalizan y se los vigila minuciosamente. Se les realiza examen físico diario, electrocardiogramas, encefalogramas y pruebas de función hepática, renal y hematológicas.

#### Estudios de fase II

Consisten en hacer ensayos clínicos en pacientes seleccionados que padecen la enfermedad o problema para el que se propone el nuevo fármaco. Generalmente es un número pequeño de individuos (decenas) y el objetivo es determinar la eficacia, rango de dosis, y seguridad del medicamento. También se debe evaluar la eliminación del fármaco, ya que los pacientes pueden

metabolizarlo distinto de los sujetos sanos (7).

Los ensayos clínicos de la fase II se clasifican en tempranos y tardíos. Los primeros, sirven para estudiar el potencial terapéutico y los efectos colaterales. Si es posible, se determina el rango de dosis. Los segundos, se utilizan para estudiar la eficacia sobre la enfermedad y para comparar el perfil de seguridad y eficacia con otros medicamentos utilizados con propósitos similares.

#### Estudios de fase III

Los ensayos clínicos de fase III son el estudio clave para la aprobación de un fármaco en países que cuentan con una política fuertemente restrictiva para la autorización de las drogas. Son realizados por los investigadores clínicos.

Para determinar la eficacia de un fármaco, idealmente, se debe planear un ensayo clínico controlado (con grupo control) de distribución aleatoria (inclusión del paciente en uno u otro grupo al azar) y a doble ciego (tanto el investigador como el paciente ignoran que tratamiento recibe el individuo). Para mayores detalles véase antes.

En general, la determinación de la eficacia es más fácil de obtener que el perfil de seguridad del medicamento.

el ensayo clínico controlado incluye en condiciones ideales a cientos de pacientes y dura de semanas a unos pocos meses (tabla 1).

Es fundamental que el médico comprenda que aún cuando el diseño del ensayo clínico sea cuidadoso, la información que se obtiene de los efectos beneficiosos y de los efectos adversos a largo plazo del fármaco, es limitada. Las razones estriban en que el ensayo clínico es una situación experimental controlada, en la que:

- los pacientes, generalmente, no toman otros medicamentos,
- se excluyen otras patologías,

- se utilizan dosis fijas,
- y se vigila cuidadosamente el cumplimiento de la prescripción.

Otra gran limitación es que los efectos adversos de baja incidencia no aparecen a menos que los pacientes expuestos sean muy numerosos. En general un evento adverso que tiene una incidencia de 1 en 100 administraciones puede ser detectado si el ensayo involucró a 360 pacientes o más. En consecuencia, si la incidencia de un efecto no deseado es de 1 en 500 administraciones (o menor de 0,4%) generalmente sólo se detectará en la etapa de comercialización del medicamento (tabla 2) (9). En esta fase, llamada fase IV, una amplia y heterogénea población es expuesta al fármaco.

En las tres últimas décadas, se le ha concedido importancia creciente al estudio de esta fase, ya que proporciona mayores conocimientos acerca de los efectos beneficiosos no previstos y de los efectos adversos de un medicamento. En la actualidad, muchos países (incluido Argentina) realizan una vigilancia sistemática e intensiva de la utilización de los medicamentos en la población. Esta disciplina de la Farmacología clínica se denomina Farmacovigilancia (véase más adelante).

## **LA APROBACION DE LOS FARMACOS**

Muchos países cuentan con una legislación para la aprobación de los medicamentos. La preocupación de los gobiernos por contar con un sistema regulatorio se basa en el resguardo de la salud de la población entregando fármacos eficaces y seguros.

En Estados Unidos (1, 6) el triste episodio de 100 muertos, debido al consumo de dietilepílglicol como disolvente, obligó a la Administración de Alimentos y Drogas (FOA) a enmendar el acta Federal de Alimentos y Drogas de 1906. La modificación se refería

principalmente a la veracidad del prospecto de los productos y la toxicidad de ellos.

La aparición epidémica de un problema congénito raro, a principio del '60 en Europa, causado por la talidomida, un hipnótico nuevo sin ventajas sobre otros ya existentes (1). Este lamentable hecho y el desenmascaramiento del trust de los medicamentos por parte de una Comisión Investigadora del Senado de Estados Unidos, llevó al surgimiento de la llamada enmienda Harris - Kefauver del Acta de Alimentos, Drogas y Cosméticos. (10)

A partir de esta Legislación, la aprobación de un fármaco que ha cumplido los requisitos solicitados por la FDA en las fases preclínica y clínica, lleva en promedio 8 a 9 años (6, 7) (Cuadro 1).

Esto ha encarecido el costo para el desarrollo de los medicamentos, pero sin duda ha contribuido a que la población disponga de fármacos relativamente seguros y eficaces.

Debido al surgimiento del SIDA y a la necesidad de contar rápidamente con medicamentos útiles para problemas que ponen en peligro la vida, la FDA ha dispuesto nuevas medidas, como un sistema de "revisión prioritaria" de los estudios de fármacos para estos casos y permitir que pacientes con enfermedades que amenazan la vida, reciban medicamentos en fase de investigación, si no se dispone de otra alternativa farmacológica y la toxicidad de la droga no es aceptable. (1, 6)

Cuando un nuevo fármaco demuestra eficacia y seguridad para un problema médico determinado, es registrado y, previa aprobación de la información del prospecto del envase, es autorizado para su venta. el hecho que un medicamento ya cubra un problema terapéutico dado, no es obstrucción para que se apruebe otro nuevo, de eficacia y seguridad similar, para el mismo problema. Se ha informado que no más de una droga de las aproximadamente 20 que aprueba por año la FDA, tiene un alto valor terapéutico. Análogamente, que de todas las



drogas nuevas lanzadas al mercado en 1988 por las 15 compañías más grandes, el 89% fueron consideradas de poca o ninguna contribución a las terapias existentes (11).

En los países nórdicos (1), especialmente Noruega además de los requisitos de seguridad y eficacia, la legislación contempla la llamada cláusula de necesidad y la regla de los 5 años. Mediante la primera se rechazan nuevos productos aunque sean adecuados, si la necesidad para un problema terapéutico ya está cubierta por otro. Con la segunda, se exige la justificación de cada fármaco en el mercado cada 5 años. Con esta medida se pueden retirar productos que son obsoletos.

## **FARMACOVIGILANCIA**

Se la ha definido como el capítulo de la Farmacoepidemiología que se ocupa del estudio de los efectos adversos y beneficios de los medicamentos en la etapa de comercialización cuando son usadas por el conjunto de la población o subgrupos especiales de pacientes (1, 9).

El objetivo de la Farmacovigilancia es la evaluación permanente de los medicamentos vendidos con el fin de detectar y cuantificar nuevos efectos beneficiosos y adversos. El desarrollo de esta disciplina ayuda a evaluar el valor terapéutico real de un fármaco y aporta conocimientos para la utilización racional de los medicamentos.

El hecho que un fármaco nuevo tenga un uso extensivo, posibilita el descubrimiento de efectos indeseables raros, al conocer el perfil de toxicidad crónica, las interacciones con medicamentos previamente desconocidas, esquemas de dosificación más apropiados y usos potenciales nuevos. En los países desarrollados con políticas restrictivas, el fabricante tiene la obligación de comunicar cualquier información nueva sobre la eficacia o seguridad de un fármaco de reciente

comercialización. Las autoridades regulatorias tienen el derecho de suspender el registro, si se conoce falta de eficacia o toxicidad inaceptable del nuevo medicamento (7).

Estos aspectos están muy poco desarrollados en los países del Tercer Mundo y en general no cuentan con políticas restrictivas al uso de medicamentos. Un ejemplo de la permisividad legislativa de nuestros países, es la exportación de productos injustificados, que no se aceptan en el mercado local, por parte de los laboratorios de los países centrales. (1)

En 1968 la OMS inició un sistema coordinado de modificaciones voluntarias de sospechas de efectos adversos a medicamentos, en la que actualmente participan más de 35 países (incluida Argentina) (1, 9). Los países cuentan con Centro Nacional que recepciona las notificaciones, y las evalúa. Luego del procesamiento de la información, se la envía al Centro Colaborador Internacional de la OMS, ubicado en Uppsala(Suecia). El almacenamiento y análisis de los datos realizados en este Centro sirven: a) como señal indicadora de que existe una reacción adversa nueva, inesperada o grave, b) para comparar notificaciones entre los países, c) como precedente del perfil de un fármaco, que permite prever lo que ocurrirá en un país cuando se comience a utilizar una droga nueva (1).

En octubre de 1993, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) dependiente del Ministerio de Salud y Acción Social, ha creado el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (en adelante SNF) en Argentina. La creación de este Sistema Coordinador de Notificación Voluntaria de sospechas de efectos adversos a medicamentos, abre una perspectiva farmacoepidemiológica nueva para el país y Latinoamérica.

El SNF posibilitará la adquisición de nuevos conocimientos para la mejor

utilización racional de los fármacos y permite a las Autoridades Sanitarias implementar cambios en la información de los prospectos, de las dosis, restricción de la venta y, en caso necesario, el retiro del producto del mercado (9).

El funcionamiento de la red de farmacovigilancia se basa en un Efecto Central y Efectores Periféricos. El primero recibe las notificaciones de sospechas de efectos adversos enviados por distintas fuentes de información del Efecto Periférico. Luego el Efecto Central las analiza, las comunica y determina una serie de actividades que incluyen docencia y capacitación, información e entidades médicas y al público, y propone medidas de regulación y control (figura 2).

Dado que los actores centrales de este incipiente Sistema de Farmacovigilancia son los prescriptores (médicos y odontólogos) y los pacientes, es de esperar que la difusión y conocimiento del sistema se intensifique. De otro modo, el desconocimiento por parte de los profesionales de la salud de la existencia de esta red, puede comprometer el desarrollo de la Farmacovigilancia en Argentina. Hasta ahora, no se ha evaluado en qué medida reconoce este sistema entre los que participan en la llamada cadena del medicamento (laboratorios, productores, médicos, farmacéuticos y consumidores).

## **EL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS**

El consumo de drogas a nivel mundial y en todas las regiones, sigue creciendo. El gasto en medicamentos aumentó a más del doble entre 1976 y 1985. (Tabla 3).

Sin embargo, la distribución del consumo de fármacos muestra un perfil desigual, puesto que los países desarrollados en 1983 consumían el 79% de la producción y los países en desarrollo que englobaban al

75% de la población mundial, participan con el 21% restante (12) (figura 3). Además, esta diferencia en el consumo sigue aumentando.

Un parámetro que da una idea de las diferencias del consumo de medicamentos entre países, es el consumo per cápita. Sin embargo, debido a que entre otros factores la posibilidad de acceder a los medicamentos varía entre distintos sectores de la población de un país, el consumo per cápita no refleja la situación real.

Se enumeran los países con el más alto consumo per cápita (12). (Tabla 4). Argentina está en el undécimo lugar y su participación en las ventas del mercado para las 20 drogas más vendidas mundial están entre el 1,3 al 1,5%.

Ahora se examinará brevemente la situación Argentina.

Las características más sobresalientes son:

1) Siendo un país en desarrollo, está ubicado junto a los desarrollados, entre los países de alto consumo de fármacos.

2) Su gasto en medicamentos representa alrededor del 20-30% del gasto total en salud (4), que en relación a países desarrollados es una alta proporción. Por ejemplo: EE.UU. gasta alrededor del 7%, Japón el 21% y Alemania el 9,7%. (con PBI diferentes).

El gasto en medicamentos, que involucra tanto a los prescriptos como a los de venta libre y tomando en cuenta los gastos de distribución y comercialización, según estimaciones recientes es de 3.500 millones de dólares en 1992 (4).

3) Como en los países desarrollados, los laboratorios productores en Argentina son numerosos. Sin embargo, los tres líderes en venta en el mercado argentino son de capital nacional (Roemmers, Bagó, Sidus) y sumando al cuarto, de capital suizo (Roche), concentran alrededor del 21% del mercado local (4). Las exportaciones de los laboratorios nacionales son muy bajas e inexistentes (menos del 1% de la

producción) y esto contrasta con los grandes laboratorios multinacionales.

La invención de nuevos fármacos es prácticamente inexistente en los productores locales. Ellos importan los principios activos y la tecnología para elaborar aquí y producir "productos terminados".

4) Se ha señalado que la concentración de la venta de los laboratorios que participan en el mercado argentino es fundamentalmente por clases terapéuticas, es decir, que los productores concentran sus ventas a través de unas pocas líneas terapéuticas (por ej.: antibióticos, AINE, hormonas). Pocas empresas dominan la mayor parte del mercado de una determinada clase terapéutica (4).

5) Se estima que alrededor del 25% del total del costo de un fármaco, corresponde a publicidad. Los porcentajes dedicados a la investigación son menores (14).

6) El número de medicamentos estimado corresponde a más de 3.000 especialidades medicinales (monodrogas y polidrogas), que alcanzan a más de 1.000 formas farmacéuticas. En un informe se señala que el 53,7% de todos los fármacos producidos por las 120 empresas mejores del país; corresponden a polidrogas (4). Es destacable que hay evidencias crecientes que sugieren que tanto en los países desarrollados como en los del Tercer Mundo, hay una utilización no racional de los medicamentos y que se invierten en grandes capitales en la elaboración de combinaciones de monodrogas, que tienen poco aval científico que demuestre su mayor eficacia (12). Algunos estiman que hasta la mitad de los fármacos comercializados no son eficaces para el propósito que se utilizan.

Estas características pueden implicar, al menos, que en el sector de los medicamentos hay exceso en el gasto y que éste se malgasta. En donde la oferta está muy bien organizada, no ocurriendo lo mismo con la demanda.

## **ACCESO A LOS MEDICAMENTOS**

El perfil de alto consumo, visto desde el indicador per cápita, no señala las diferencias en la posibilidad del acceso a los fármacos entre distintos sectores en la población. La distribución no es homogénea, ya que para el sector social de bajos recursos, o en aquellos que no tienen cobertura de la Seguridad Social (Obras Sociales), el acceso es más limitado. En el otro extremo, los sectores de mayores recursos, presentan un consumo más elevado que el promedio. La inequidad se hace más patente cuando aquellos con bajo acceso a medicamentos esenciales, son también los que más enferman y por lo tanto pueden requerir más fármacos. Un estudio señala que el 54% de los pobres estructurales de cinco ciudades argentinas no tiene cobertura en salud y a su vez la financiación del gasto en medicamentos alcanzó al 100% por parte de las madres de ese grupo (4). Esto indica, que si bien la provisión de drogas para los internados en hospitales públicos es gratuita, el Estado debe implementar políticas que aumenten el suministro de fármacos en el nivel ambulatorio, fundamentalmente para la población de escasos recursos (3).

## **SELECCION DE MEDICAMENTOS**

La incesante aparición de drogas en el mercado, especialmente en los países en desarrollo o en los que no cuenta con una política restrictiva, plantea un problema sanitario y de la práctica médica.

Un enfoque científico y racional, debe considerar probablemente la selección de los medicamentos, desde el enfoque de los problemas sanitarios dentro de una población determinada y no desde el punto de vista de los fármacos. Si se tiene en cuenta el perfil



epidemiológico de la realidad sanitaria, como consecuencia surgirán soluciones no farmacológicas y farmacológicas a los problemas de salud prevalentes y no prevalentes de la población, lógicamente involucrada. Quizá el enfoque inverso, pueda derivar inesperadamente en que un medicamento busque una enfermedad.

Los gobiernos tienen una participación creciente en la selección de medicamentos (13), y el motivo fundamental ha sido el económico. En muchos países (incluido Argentina), los fármacos imponen una carga económica importante para el sector salud y a menudo, el ingente gasto no resulta en un impacto epidemiológico positivo sobre la salud de la población. En otras palabras, el gasto en medicamentos en muchos países es un claro ejemplo de malgasto y de la ausencia de una política sanitaria que contemple una política de medicamentos esenciales.

Desde que en 1977 (4), la OMS difundió el concepto de medicamentos esenciales y propuso una lista orientadora de ellos (lista modelo), ha aumentado el número de países desarrollados y en desarrollo que han adoptado y adaptado esta política (figura 4).

Al comienzo la lista modelo de la OMS, fue resistida por muchos médicos, que vieron amenazada su "libertad de prescripción". La industria farmacéutica temió que la "lista restringida" redujera sus ganancias y que la investigación farmacológica se frenara (13). Sin embargo, esto no ha sucedido. Como se vió antes, la producción y el consumo de medicamentos no ha dejado de seguir creciendo en el mundo.

Según la OMS (1990), los medicamentos esenciales son los que sirven para satisfacer las necesidades de la atención de la salud de la mayor parte de la población; por lo tanto, estos productos deberán hallarse disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas que se requieran

(13). Pero esto no significa que la lista deba incluir, por ejemplo, medicamentos para un problema de salud común como la gripe, simplemente porque la ciencia no tiene una respuesta farmacológica eficaz para esa dolencia.

Otra derivación primordial del concepto de medicamentos esenciales, es que deben ser accesibles a toda la población y éste es un punto de encuentro insoslayable con la Declaración de Alma Ata (1978). En ella, se plantea la estrategia de la Atención Primaria de la Salud (2), como instrumento para llegar a la ansiada meta de "Salud para Todos". Se ha incluido a los medicamentos esenciales, y a su uso racional, como elemento componente de la Atención Primaria de la Salud.

### **Cómo se seleccionan los medicamentos esenciales?**

El desarrollo de un programa de este tipo debe ser parte de una política global de salud. Si esta condición no existe, es probable que los programas fracasen.

La selección de los medicamentos (13), depende de varios factores, como prevalencia de ciertas enfermedades, los medios que se dispongan para administrarlos, la capacitación del personal, los recursos económicos y diversos factores genéticos, demográficos y ambientales.

Algunos criterios son:

- Se seleccionan medicamentos sobre los que se tiene información adecuada, que por metodología científica correcta, han demostrado eficacia e inocuidad y de los que se conoce los resultados de su uso general.
- El medicamento debe tener una forma farmacéutica que garantice su calidad e incluso su biodisponibilidad.
- Cuando hay dos o más medicamentos semejantes en estos aspectos, debe hacerse una comparación más a fondo de la eficacia,

inocuidad, calidad, precio y disponibilidad de ellos, y competencia en el mercado.

- En lo posible, los medicamentos deben contener monodrogas; la combinación a dosis fija, debe emplearse sólo cuando se ha demostrado que ofrece más beneficios que los compuestos solos administrados separadamente.

- La OMS recomienda el empleo de la denominación común internacional. Es el nombre científicamente basado en el principio activo que contiene, también se lo denomina nombre genérico (véase más adelante).

Debido a que la situación epidemiológica de una realidad puede cambiar y, por otro lado, constantemente se producen adelantos de los conocimientos farmacológicos y de otras disciplinas, el listado de medicamentos esenciales deba revisarse y actualizarse periódicamente (13, 14). La OMS posee actualmente una lista modelo con alrededor de 290 medicamentos (1, 4).

Puede pensarse que un listado de medicamentos es una restricción impuesta al uso de los fármacos en la práctica médica, sin embargo, es importante tener presente que esto no significa que las drogas excluidas en el listado o formulario, sean inútiles (13, 14). Simplemente para una realidad determinada los medicamentos incluidos son necesarios para los problemas mayoritarios de la población. En algunos listados o formularios terapéuticos, se han definido vías para acceder a los medicamentos no incluidos (16).

## **APLICACION DE FORMULARIOS TERAPEUTICOS**

En Argentina diversos grupos han impulsado la creación de Listados de Medicamentos. En 1985 el Ministerio de Salud y Acción social de la Nación (Resolución 750/85) creó el Formulario

Terapéutico Nacional. También ha recomendado un formulario terapéutico la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA), la Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA) y diversas provincias y Obras Sociales (4).

Es probable que la aplicación de algunos formularios en el ámbito de las Obras Sociales (IOMA, PAMI), haya contribuido a un uso más racional de los medicamentos. Sin embargo, se ha alertado que la proliferación de múltiples listados de medicamentos pueda atentar con el verdadero uso racional de los fármacos.

La mayor parte de los datos disponibles, acerca de la aplicación de un formulario Terapéutico han surgido del ámbito de las Obras Sociales (4, 17, 18, 19).

Se ha informado, que al cabo de 3 años de aplicación de un Formulario Terapéutico (II) en la Obra Social de SOMISA (Prov. de Bs. As.), el número de recetas por consulta (17) y el número de drogas prescritas por receta (17, 18), disminuyó en relación a los valores anteriores a la existencia del F. T. Asimismo, cambió el perfil prescriptivo, ya que se observó un aumento de la prescripción de drogas de reconocida eficacia terapéutica y se detectó una disminución del promedio de recetas/beneficiario por año. La consecuencia económica fue la disminución del gasto total en medicamentos, para la Obra Social (17).

También se han comunicado datos (19) de la aplicación del Formulario Terapéutico Provincial del Ministerio de Salud y Acción Social de la Prov. de Bs. As. Dicho formulario, es parte del Programa de Medicamentos Esenciales del Instituto de Obra Médico Asistencial (IOMA). El IOMA es la Obra Social con mayor cantidad de afiliados de la provincia de Bs. As. y en la actualidad cuenta con más de un millón de beneficiarios (4). También el FTP se aplica en Hospitales Públicos y Centros de Salud de la jurisdicción provincial (4).

El FTP cuenta con 380 fármacos e incluye unas 2.300 presentaciones farmacéuticas (4). Consta de un nivel ambulatorio y otro de internación para el Instituto de Obra Médico Asistencial (IOMA).

Se demostró que el número de ventas por afiliado disminuyó de 5,9 por año en 1989 a 4,9 en 1990 (año de inicio del Programa) y en 1992 cayó a 3,3 (Tabla 5). El consumo por ventas ambulatorias se redujo en un 40% en el período 1989-92 y el impacto económico significó una baja del 34,6% en medicamentos ambulatorios. Se estima que esta reducción significa 3 millones de dólares mensuales, que equivalen al 10% del presupuesto total del IOMA (19).

En forma similar, se observó un descenso del 18% en el período 1990-93 en el gasto de medicamentos de internación, que representa del 3 al 5% del gasto total de la Obra Social. Se verificó también un aumento de la cobertura en medicamentos del 33% en relación a 1988 (19).

Un estudio comparativo para el mismo período y área geográfica entre IOMA y otra Obra Social (SIFAR) se demostró que el número de fármacos por receta fue menos en IOMA (1,86 vs 2,23); el uso de monodrogas respecto a asociaciones fue mayor en IOMA que en SIFAR (97,62% monodrogas vs 66,82 en SIFAR); y por último, el gasto por receta fue significativamente más bajo en IOMA que en SIFAR (U\$S 13,35 v/s U\$S 20,38).

También se evaluó la utilización del FTP por parte de los prescriptores en el ámbito del IOMA. En el período junio 1990 - junio 1991 la prescripción de medicamentos incluidos en el FTP aumentó en un 13%, mientras que las ventas por fuera del FTP (analizando los capítulos que representan el 70% de las prescripciones), descendieron en un 32% (4). En cuanto a la adopción del nombre genérico, varió significativamente de un capítulo a otro. La aceptabilidad (4) del Programa resultó variable tanto entre los usuarios, los dispensadores y prescriptores,

sin embargo, globalmente la incorporación del FTP en la relación médico-paciente, como un instrumento para el cuidado de la salud, ha ido ganando adeptos.

## **LA IMPORTANCIA DEL NOMBRE GENERICO**

Por la confusión causada por la similitud de los nombres comerciales, una mujer (21) recibió Platinol (2) (Cisplatino) a la dosis común de Paraplatin (12) (Carboplatino). Como consecuencia, la mujer falleció. Este lamentable episodio es quizás la expresión máxima de la confusión que puede crear la enorme proliferación de nombres de fantasía o comerciales para los medicamentos. En los últimos años ha habido un creciente interés por la utilización de la denominación común internacional (DCI) (1, 4, 6, 13, 14, 15). Este nombre común de los medicamentos, es registrado por la OMS y es prácticamente de uso universal.

El nombre genérico es el que se utiliza en la literatura científica e identifica más fácilmente el agente con su correspondiente terapéutica (4, 6, 15). Debe ser utilizado siempre que sea posible, excepto para los fármacos con un índice terapéutico bajo y diferencias conocidas en la biodisponibilidad entre las marcas registradas (6). Es lamentable que en Argentina se carezca de esta información (15) y esto constituye una obstrucción importante al argumento que sostiene la prescripción por un nombre de fantasía determinado, en base a su "mejor calidad farmacéutica".

Es obvio que la abundante proliferación de nombres comerciales para una misma monodroga o combinación racional, crea a los médicos una barrera para el mejor conocimiento de una sustancia terapéutica y la utilización racional de ella. Quizás el mejor argumento para usar un nombre de fantasía es que, a veces, se

pronuncia y se recuerda con más facilidad, debido a la publicidad (6).

La actual Legislación Argentina (Decreto 150/92 y modificaciones posteriores) autoriza a los médicos de todo el territorio a recetar por nombre genérico (15). No obstante, también la receta puede acompañarse de algún nombre de fantasía. El dispensador puede sustituir una marca por otra, siempre que corresponda a la misma monodroga, forma farmacéutica y dosificación (16) indicada por el prescriptor. En el cuadro 1 se enumeran las ventajas del uso del nombre genérico.

La clasificación de los medicamentos por grupos terapéuticos y la incorporación de su nombre genérico en los Formularios Terapéuticos (19), ha permitido a los prescriptores, dispensadores y usuarios el reconocimiento de diferentes precios de acuerdo al nombre de fantasía para una misma monodroga o combinación racional. Si se asume que la bioequivalencia y biodisponibilidad de las marcas registradas son semejantes, cuestión que debe ser garantizada por organismos de control dotados de medios técnicos y humanos competentes, puede haber una inclinación a utilizar la marca más barata y este instrumento puede estimular a los productores a competir por ofrecer el precio más bajo. Esto tiene una importancia lógica para la salud pública, en la medida que racionaliza el gasto en medicamentos y contribuye en una mayor accesibilidad a los fármacos por un espectro más amplio de la población.

En Estados Unidos, se autoriza desde 1984 (4) la comercialización de medicamentos por nombre genérico, una vez que ha expirado la patente de una marca registrada. Generalmente, una droga con nombre genérico cuesta un 40 a 60% menos que la de marca registrada y, debido a esto, la proporción de ventas por nombre genérico aumentó del 9% en 1980 a 19% en 1991

(4). Se proyecta que para el año 2.000 puede alcanzar el 35% (Tabla ).

Es lamentable que los textos de medicina clásicos no incorporen información referida a los precios cuando se habla de un tratamiento, especialmente para la farmacoterapia de las enfermedades crónicas. Una razón importante puede ser que los precios varían constantemente.

Sin embargo, el desarrollo del concepto de medicamentos esenciales y estos aspectos en particulares, en la formación del médico, constituyen un punto de encuentro real entre el conocimiento científico y la necesidad en salud de la población, en la medida en que la vocación del médico aporta elementos para ayudar en un problema concreto y sentido por los pacientes.

A menudo el prescriptor se enfrenta a la posibilidad de elegir entre preparados con una relación beneficio/riesgo semejante, el hecho de manejar una información económica mínima, ahora facilitada por la difusión de los formularios terapéuticos, le permite al médico indicar aquel que tenga la mejor relación costo/beneficio.

En este sentido, la presente Referencia Terapéutica sobre Patologías Prevalentes, aporta información guía acerca del costo aproximado del tratamiento farmacológico para la mayoría de las patologías y problemas médicos seleccionados.

En los últimos años, la población tiene un interés creciente en este punto porque sencillamente reclama el derecho de adquirir medicamentos a un precio razonable. También ha aumentado el interés por parte de los usuarios por conocer y recibir información adecuada acerca del medicamento que se le prescribe.

## **LA IMPORTANCIA DE LA INFORMACION SOBRE LOS FARMACOS**

Es indudable que en las reglas del mercado, el medicamento, como cualquier otro producto, es objeto de una promoción para venderlo y para que sea consumido.

Los medicamentos representan un producto del desarrollo económico, técnico, científico y cultural de una sociedad. Son un instrumento del hombre para hacer frente al proceso de salud-enfermedad. Se ha dicho (13) que cuando los medicamentos están disponibles en un centro sanitario, la comunidad local tiene confianza en el servicio de salud y ello facilita el desarrollo de estrategias de promoción de la salud y prevención de las enfermedades.

La creencia generalizada de la población de que la ciencia puede dar solución a todos los problemas, ha convertido a los medicamentos en una alternativa de relativo fácil alcance para que el médico cumpla su deber de curación de una dolencia (4). A veces, cuando la consulta no culmina en una prescripción crea insatisfacciones en los pacientes con una expectativa puesta en los fármacos. Es evidente que el gran valor cultural que hoy tiene la prescripción, ha sido sobreutilizado por los médicos para mostrar en "poder de curación" y dominio en la relación con el paciente. Por su parte, éste también exige soluciones sencillas como la administración de un medicamento.

La información más rápida y accesible que tienen los prescriptores acerca de los productos farmacológicos, proviene de la publicidad de los laboratorios. como se ha dicho, éstos invierten cerca del 25% del costo de un medicamento (4), en la promoción de la prescripción y consumo de sus productos. Es lamentable que la información brindada al público en la mayoría de los casos, especialmente en los prospectos de los envases y en los medios masivos de comunicación sea parcializada e insuficiente y pueda conducir a una prescripción errónea. La importancia de que esta información sea correcta y de fácil

comprensión es cada vez mayor en la medida que en muchos países en desarrollo la automedicación, la consulta con el farmacéutico cuando se carece de medios económicos para ir al médico y la incorporación de fármacos (especialmente antibióticos) en el arsenal de consumo (4,12), todavía constituyen medios frecuentes para proveer de medicamentos a la población, que carece de conocimientos médicos para evaluarla.

Es conocido el hecho que los grandes laboratorios extranjeros con filiales en los países en desarrollo, para un mismo medicamento elaboran información distinta al país de origen. Por ejemplo, en los prospectos generalmente amplían el número de indicaciones y omiten o restringen los datos acerca de los efectos adversos de un fármaco. En un estudio (22) acerca de los anuncios de los laboratorios en las diez revistas médicas más importantes de EE.UU., un grupo de expertos reveló que en el 86% de los casos no era cierto que el fármaco fuera inocuo y, en el 44%, el anuncio conducía a una prescripción errónea, si el médico utilizaba sólo esa información.

El concepto de medicamentos esenciales, puede brindar una mano útil, para mejorar la racionalidad de la prescripción. Si al médico se le provee información en la formación, de un menor número de drogas que cubren los problemas sanitarios mayoritarios, tiene mayores posibilidades de manejar conocimientos sobre la eficacia y seguridad. Pero un punto crítico, aún no resuelto adecuadamente en nuestro país, es que en el posgrado el médico debe seguir recibiendo información científica farmacológica independiente de otros intereses. Frecuentemente la actividad del prescriptor deja poco tiempo para la actualización permanente y en nuestro país no se ha ofrecido con fuerza un medio para brindar información tan o más rápida y creativa que la industria.



Este es un desafío pendiente para los académicos y las corporaciones médicas con interés en la educación médica continua.

Paralelamente se han formado grupos con especial acento en la formación del uso racional de los medicamentos. Con el impulso inicial en los profesores de farmacología de las distintas Universidades del país, se ha fundado recientemente (1993) el Grupo Argentino por el Uso Racional del Medicamento (GAPURMED) que tiene como objetivo prioritario la promoción y desarrollo de tareas que conduzca el uso racional de los medicamentos. Esta incipiente organización se encuentra realizando tareas educativas y de difusión de estos tópicos, así como también investigando la utilización de algunos medicamentos. Sin embargo, hasta el momento no se han comunicado datos de estos estudios.

## **ACTITUD HACIA LOS NUEVOS FARMACOS**

No existe una receta para enfrentarse a un nuevo producto. La actitud crítica ante un medicamento nuevo, debe ser parte de una actitud médica y crítica en general.

Lo más importante a la hora de hacer una evaluación, debe ser considerar juiciosamente, a partir de la información independiente, si lo nuevo tiene una relación beneficio/riesgo mejor y/o una relación costo/beneficio mayor que otro medicamento ya existente. Una pauta interesante es que teniendo una evaluación epidemiológica de los pacientes que asiste, el médico pueda detectar qué problemas no tienen aún una solución farmacológica y pueda plantearse entonces si un nuevo medicamento ayudaría a resolver esa dolencia.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Laporte J. R. y Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2da. Edición. Editorial Masson-Salvat. Barcelona 1993.
- Tognoni G. Medicamentos Esenciales. Salud y Sociedad. Año 6 N° 19. Julio 1989 (edic. especial).
- Cámara argentina de Especialidades Medicinales (CAEME). Listado Restringido de Medicamentos Genéricos. Posiblemente Octubre 1986.
- Ginés Gonzalez García. Remedios Políticos a los Medicamentos. Editorial Isalud. Buenos Aires. 1994.
- Kelley. Medicina Interna. 1ra. Edición Panamericana. Bs. As. 1990.
- Nies Alan. Principios de Terapéutica. Capítulo 4 en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8va. Edición. Goodman y Gilman (editores). Ed. Panamericana. México 1991.
- OMS/ops. Naranjo C., Du Sovich P. y Busto U. (editores). Métodos en Farmacología Clínica 1992.
- Rielgelman R. K. y Hirsch R. P. Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: Lectura crítica de la literatura médica: estudios de intervención: ensayos clínicos controlados (cap. 11) Bol. Of Sanit Panam 111 (4): 333-52. 1991.
- Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica (AMMAT). Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Boletín N° 1. Octubre 1993.
- Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Cap. Federal (traducción): El trust de los medicamentos en el Senado de los EE.UU. Ester Kefauver.
- Confederación Médica de la República Argentina (COMRA). Patentamiento de productos farmacéuticos. Informe 19.
- OMS. The World drug situation. 1988.
- OMS. Informe Técnico N° 722. 1985.
- OMS. Informe Técnico N° 165. 1977.
- FEMEBA. Medicamentos Genéricos. Folia Médica N° 5. Julio 1992.
- Ministerio de Salud y Acción social de la Prov. de Bs. As. IOMA. Formulario Terapéutico de la Prov. de Bs. As.
- Welkev L. P. SOMISA: de cómo se puede racionalizar gastos de medicamentos. Enfoques sobre Seguridad Social. Año I N° 22. Abril 1986.
- González García G. y Castellano S. J. Características de prescripción, utilización y gastos por medicamentos en una Obra Social. Medicina y Sociedad. 6(4): 128-135. 1983.
- Toulupas C., Farina H. y Minatta J. "Programa de Medicamentos Esenciales del IOMA", trabajo presentado en II Foro de Medicamentos de OISS, junio de 1993.
- Walczuk E. y Cerdá R. Estudio farmacoepidemiológico comparativo sobre uso de medicamentos bajo dos sistemas de cobertura social. 1993.
- OPS. Información Farmacológica. Bol of Sanit Farma... 115(1): 74. 1993.
- Wilkes M. S., Doblin B. H. and Shapiro M. F. Annals of Internal Medicine N° 116 92: Pharpaceutical Asses

ments in Leading Medical Journals: Expert's Assessments.

La Plata, Noviembre de 1994