

La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objeto, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estudiar su comercialización, distribución, prescripción y uso en una población, con especial énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes¹. En este texto se argumenta la relevancia de estos estudios para reducir la incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos disponibles en el mercado y para conseguir una mayor adecuación de su uso en la práctica clínica.

Que las decisiones de aprobación y cobertura de un medicamento en los sistemas sanitarios no suelen estar guiadas por criterios de coste-efectividad es una realidad, tanto en España como en entornos con más tradición evaluadora. Como apuntaba Garber recientemente para Estados Unidos, las políticas de cobertura en *Medicare* se basan en un único criterio fundamental, que es la prueba de eficacia de un determinado producto médico². La *Food and Drug Administration*, al igual que las demás agencias reguladoras de los medicamentos, no exige demostrar que un nuevo producto sea más eficaz, seguro y coste eficaz que otros que ya existen y se utilizan en la misma situación. Estas leyes por las que se rige la aprobación y cobertura de nuevos fármacos han hecho posible que el mercado se llene de lo que se conoce como “*me-too drugs*” (medicamentos que se han clasificado como no más eficaces que los que ya existen en el mercado para la misma indicación)³.

Ahondando un poco más en las características de esta realidad, los ensayos clínicos en fase III sobre los que se basa la aprobación de nuevos medicamentos no están exentos de limitaciones, incluso cuando su calidad (validez interna) es excelente, lo que tampoco ocurre siempre. Estas limitaciones han sido largamente descritas en la literatura científica⁴ y podrían resumirse en los “cinco demasiados” de Meylers⁵: demasiado reducidos en número de sujetos, demasiado simples en la definición de casos, demasiado selectivos en las característi-

cas de los pacientes, demasiado estrictos en las indicaciones y demasiado breves en su duración. En otras palabras, se trata de limitaciones de los ensayos clínicos en cuanto a validez externa (no permiten saber qué resultados tendrá el nuevo fármaco al ser aplicado en la práctica a pacientes “menos ideales” y en condiciones “más reales”) y a potencia estadística, sobre todo para detectar resultados raros (efectos adversos). A ello podría añadirse que en muchas ocasiones los nuevos fármacos se habrán comparado con placebo y no con las alternativas que previamente existían en el mercado⁶, y que por tanto puede que no sean más eficaces y seguros que otros tratamientos que ya estaban disponibles con anterioridad.

El resultado de todo lo anterior es la existencia de un vasto arsenal terapéutico que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias (lo que legitima su uso) y donde se mezclan medicamentos de muy distinto valor para los pacientes. Pero quizás lo más preocupante es que en muchas ocasiones se conoce poco sobre ese valor; es decir, sobre cómo comparar distintas alternativas para una misma situación clínica en términos de eficacia, seguridad y coste eficacia. Ante esta incertidumbre, la variabilidad en la utilización de medicamentos está servida, ya que las decisiones de uso estarán muy determinadas por el estilo de práctica de cada médico. El estilo de práctica de un médico está relacionado –entre otras cosas– con los sitios donde se ha formado, con la propia actitud ante los riesgos y beneficios en situaciones de enfermedad y con la confianza y relaciones con distintas fuentes de información (desde la literatura científica a la industria farmacéutica).

El tema de la seguridad es clave y en los últimos tiempos está más presente en las páginas de los diarios que en las de muchas revistas científicas. Aunque en general los usuarios, los facultativos y los demás agentes del consumo farmacéutico son vagamente conscientes de sus posibles efectos adversos, raramente se recuerda la magnitud y gravedad que han llegado a alcanzar. La seguridad total no existe, y tampoco es independiente de la situación a tratar (por ejemplo, los riesgos de muchos tratamientos de quimioterapia tienen sentido desde la perspectiva de la enfermedad en que se usan y de sus resultados esperados). Por tanto, los sanitarios y los pacientes no esperan que los medicamentos

Meneu R, Márquez-Calderón S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp* 2005; 29: 221-224.

sean completamente seguros, pero sí que el balance entre beneficios y daños sea favorable. Esta confianza descansa, esencialmente, en la eficacia e integridad de los procesos de aprobación de medicamentos y de su monitorización post-autorización⁷.

Más allá de los casos excepcionales, la utilización de cualquier remedio entraña riesgos que debemos conocer y considerar. Recientemente Rebecca Eisenberg señalaba: "*Quizá en otros tiempos la regulación de fármacos simplemente protegía al público de los venenos. Hoy tal regulación guía el desarrollo de la información que convierte los venenos, utilizados conscientemente, en medicamentos*"⁸. Los EUM pueden y deben desempeñar un importante papel en la génesis de esa información.

LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Ha pasado casi medio siglo desde que, en 1969, se constituyó el *Drug Utilization Research Group* (DURG), que se vinculó formalmente a la OMS diez años más tarde. El DURG-España (grupo español para la investigación sobre utilización de medicamentos), perteneciente al Euro-DURG, se constituyó en Santiago de Compostela en 1996 y fue aprobado oficialmente como sociedad científica en 1997. Su finalidad es promocionar, coordinar e impulsar las actividades de investigación sobre utilización de medicamentos y áreas relacionadas; así como fomentar la utilización eficiente de los medicamentos entre los profesionales sanitarios y en la población⁹. Sin embargo la experiencia española ya gozaba de una larga tradición, y para entonces se contaban casi 300 publicaciones sobre EUM, la primera de las cuales apareció en 1977 en Farmacia Hospitalaria¹⁰.

Típicamente, los estudios de utilización de medicamentos son estudios observacionales que pueden adoptar las siguientes perspectivas:

—*Descripción de la utilización de medicamentos.* Estos estudios muestran el estado de la prescripción o consumo de medicamentos, pudiendo también cuantificar la variabilidad existente entre pacientes y poblaciones atendidas por distintos centros o profesionales y analizar las tendencias en el tiempo. Un paso más allá de la simple descripción es la realización de un análisis más en profundidad de los datos, para identificar posibles problemas de inadecuación en términos de utilización insuficiente o excesiva en una determinada indicación. En función de los resultados de estos análisis, se pueden identificar áreas de intervención y posteriormente evaluar el impacto de las intervenciones sobre los problemas identificados¹¹.

—*Valoración del impacto de la utilización de medicamentos.* Este tipo de estudios tiene como objetivo aportar información sobre resultados de los medicamentos que

son raros y/o se producen a largo plazo, así como sobre resultados en condiciones reales de uso (con problemas de adherencia al tratamiento, en pacientes que no cumplen todos los criterios de inclusión de los ensayos clínicos donde se probó el fármaco, etc.) o que no han sido estudiados (costes y costes comparados con otras alternativas). Normalmente, muchos efectos adversos de los medicamentos no se pueden identificar en los ensayos clínicos, de ahí la importancia de los estudios observacionales. Los estudios de cohorte y los de casos y controles, bien diseñados y con un tamaño muestral suficiente, son alternativas que se han mostrado útiles para el estudio de efectos raros y a largo plazo¹².

Conviene no olvidar que entre los ensayos clínicos en fase III que han servido para la aprobación del fármaco y los EUM, se sitúan otro tipo de estudios que tienen una importancia crucial: los ensayos clínicos pragmáticos o "del mundo real". Se trata de ensayos de gran tamaño, realizados para determinar la efectividad y efectos adversos del fármaco en condiciones reales y mediante comparación con la práctica clínica habitual⁶. Desgraciadamente, de momento se realizan pocos ensayos de este tipo, probablemente por las dificultades para su financiación.

Todos los enfoques anteriores pretenden aportar información útil para la acción. Si los EUM están correctamente diseñados y realizados, representan un avance en el conocimiento de la efectividad y seguridad, y en la mejora de la calidad y eficiencia de la atención sanitaria.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Aunque la aportación de estos trabajos ha resultado enormemente valiosa para mejorar nuestra comprensión sobre el uso de los medicamentos en la realidad de la práctica asistencial, conviene destacar algunas limitaciones que pueden contribuir a reorientar sus objetivos y mejorar sus diseños. Para acotar el problema, nos referiremos a aquellos estudios donde es más frecuente que existan limitaciones: los que valoran la adecuación de la utilización y los que miden resultados de la utilización.

Los EUM que pretenden describir la adecuación de uso de los fármacos tienen sentido a nivel local (incluso de un solo proveedor), ya que su finalidad es mejorar la calidad de la práctica y esta es diferente en cada sitio. Sin embargo, la carga de trabajo que conlleva la definición de estándares de uso adecuado y la importancia de la comparación entre proveedores, hace deseable la realización de estudios multicéntricos o al menos la colaboración entre grupos de investigadores. Los estudios de uso adecuado suelen fallar por tres motivos fundamentales: la definición de los estándares de uso adecuado, la calidad

de la información en las historias clínicas y las dificultades para estudiar la infrautilización. Lo primero es fundamental, ya que condiciona la credibilidad de los resultados del estudio para los clínicos y, por tanto, la capacidad para cambiar la práctica. La información que se necesita para clasificar el uso como adecuado o inadecuado puede no estar en las historias clínicas, en cuyo caso sólo puede hacerse mediante estudios prospectivos con recogida de los datos *ad hoc*. Por último, es más fácil estudiar la sobreutilización que la infrautilización, ya que basta con seleccionar a los sujetos a partir del uso del medicamento (esto tiene poca dificultad en el contexto hospitalario, a partir de la farmacia) que hacerlo según el cumplimiento de ciertas características clínicas (necesario para poder valorar infrautilización).

Los estudios observacionales de valoración del impacto (resultados en condiciones reales) de los medicamentos, a veces pueden repetir algunas de las debilidades de los ensayos clínicos. Así, si se centran en contextos muy locales acabarán teniendo limitaciones en el número de sujetos observados que no permitirán obtener conclusiones precisas, sobre todo para los efectos raros. Del mismo modo, el reducido horizonte temporal puede dificultar la identificación de efectos adversos cuando su aparición exige una exposición prolongada. En estos casos, la manera de realizar una investigación útil pasa por la cooperación entre centros, que permitiría la realización de estudios a gran escala, con recogida de datos primarios, incluyendo información detallada sobre las características de los pacientes y los resultados⁶.

Todas estas limitaciones cartografían el ámbito de las principales carencias de información que sufrimos los profesionales y usuarios de los servicios de salud y que necesitamos subsanar: la evaluación del empleo real de los medicamentos, atendiendo a su uso inadecuado, a menudo fuera de la indicación aprobada; la sobreutilización de algunos de ellos más allá de cualquier relación aceptable entre sus beneficios para la salud y los costes o los riesgos que implican, o la insuficiente utilización de otros muchos –compatible con lo anterior–, lo que se traduce en oportunidades perdidas de mejora de los padecimientos de los usuarios.

¿CÓMO SEGUIR AVANZANDO?

Esperamos que hasta aquí se haya podido intuir la relevancia de los estudios sobre la utilización de medicamentos en las condiciones reales de la población. En definitiva, los trabajos que tratan de la evaluación de la eficacia son prácticamente lo único de lo que se dispone cuando se autoriza un fármaco, pero la eficiencia de su uso, el coste efectividad de su empleo, viene determinado fundamentalmente por esta última dimensión: el grado en que alcanza los potenciales beneficios de su utilización.

Como se ha comentado, también muchos de los problemas de seguridad se detectarán en el uso real y generalizado. Por eso se requiere una mayor atención a la evaluación de la realidad de la práctica clínica, para no dar por supuestos beneficios de los que podemos estar muy alejados.

Entre las más recientes propuestas de reorientación propiciadas por el razonable recelo que la situación actual produce destaca la de Laupacis y cols.⁶, que aboga por:

—La realización de ensayos clínicos en el mundo real, tanto antes como después de la aprobación de un medicamento.

—La realización de EUM:

- Estudios observacionales basados en la monitorización post-autorización, ligando información de bases de datos clínico-administrativas. Estos estudios permitirían evaluar la utilización, el cumplimiento de tratamientos, el uso concomitante de fármacos y la asociación entre utilización y resultados en condiciones reales. En España, los estudios con ligamiento de información clínica y de uso de fármacos procedente de distintas bases de datos clínico-administrativas son difíciles de momento. Sin embargo, las bases de datos disponibles en los servicios de salud regionales permiten los estudios descriptivos de variabilidad de la utilización entre poblaciones adscritas a distintos proveedores y de tendencias en la utilización.

- Estudios observacionales con recogida de datos primarios *ad hoc*, incluyendo características detalladas de los pacientes y de los resultados. Un buen ejemplo es el trabajo de Izuel-Rami y cols. que se publica en este mismo número¹³. Estos trabajos tendrán mayor utilidad en la medida que colaboren grupos de profesionales para realizar estudios multicéntricos y bien diseñados, que serán los que puedan aportar la información necesaria sobre los resultados de los fármacos en condiciones reales.

En España, se podría avanzar en la dirección propuesta por Laupacis⁶. Por una parte, se podría ganar en eficiencia y calidad de la investigación si se aunaran los esfuerzos de diferentes profesionales y grupos que vienen trabajando en el campo de la utilización de los medicamentos y su impacto en la práctica clínica. Por otra, sería deseable mejorar los sistemas de información y la capacidad para ligar información de diferentes fuentes. Y desde luego, el reto principal, como en otros campos del conocimiento, es transferir los resultados de la investigación a la práctica clínica.

R. Meneu¹, S. Márquez-Calderón^{1,2}

¹Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Valencia

²Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. La selección de medicamentos esenciales. Ginebra: OMS; 1977. Serie de Informes Técnicos: 615.
2. Garber AM. Cost-effectiveness and evidence evaluation as criteria for coverage policy. *Health Affairs* 2004; W4: 284-96.
3. Angell M. The truth about the drug companies. How they deceive us and what to do about it. New York: Random House, 2004.
4. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: to whom do the results of this trial apply? *Lancet* 2005; 365: 82-93.
5. Meylers AS. Adverse events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915-20.
6. Laupacis A, Paterson JM, Mamdani M, Rostom A, Anderson GM. Gaps in the evaluation and monitoring of new pharmaceuticals: proposal for a different approach. *CMAJ* 2003; 169: 1167-70.
7. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance-lack of vigilance, lack of trust. *JAMA* 2004; 292: 2647-50.
8. Eisenberg R. Learning the value of drugs-Is rofecoxib a regulatory success story? *NEJM* 2005; 352: 1285-7.
9. Bautista J. Durg-España. *Farm Hosp* 1997; 21: 185-6.
10. Blanes A, García JA. Estudios de utilización de medicamentos en España. Evaluación de la literatura (1977-1995). *Farm Hosp* 1997; 21: 151-6.
11. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Fármaco-epidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Bonal J (Ed). *Farmacia Hospitalaria* (3ª Edición). Barcelona: Doyma, 2003.
12. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ* 2004; 329: 44-7.
13. Izuel-Rami M, Cuenca J, García-Erce JA, Gómez Barrera M, Carcelén J, Rabanaque MJ. Efectividad de distintas pautas de tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes ancianos con fractura de cadera. *Farm Hosp* 2005; 29: 250-7.