

Ponencias

XII Jornadas Galegas de Medicina Familiar e Comunitaria

Cad Aten Primaria
Año 2007
Volumen 14
Pág. 5-26

ACTUALIDAD EN EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

Jesús Grandes Ibáñez

Medicina Interna Hospital Xeral Vigo

La osteoporosis está considerada como una de las plagas del Siglo XXI. Se trata de un trastorno esquelético generalizado caracterizado por la disminución de la resistencia ósea, y el consiguiente aumento de la fragilidad lo que va a conllevar un aumento importante del riesgo de fracturas, más importante si cabe, si tenemos en cuenta el envejecimiento de la población actual. Se supone que el 30-40% de las mujeres mayores de 50 años sufrirán alguna fractura por fragilidad ósea a lo largo de su vida, lo que nos lleva pensar que estamos ante un problema de salud importante⁽¹⁾.

Frecuentemente se considera a la osteoporosis en la mujer postmenopáusica como primaria. Sin embargo, en un trabajo publicado en el año 2001 por Guelman y Plantalech⁽²⁾, hallan hasta un 18% de pacientes con osteoporosis secundaria, destacando por su frecuencia la secundaria a toma de corticoides y la hipovitaminosis D, frecuente en mayores de 65 años (que induce osteoporosis por hiperparatioidismo secundario).

La osteoporosis es la consecuencia del disbalance en la remodelación ósea. En la menopausia, la pérdida de masa ósea es debida a la activación de la osteoclastogénesis. Aunque están descritas varias pruebas diagnósticas, el gold estándar sigue siendo la densitometría ósea. Por ello la OMS en el año 1994 propone criterios densitométricos (índice T-score) para el diagnóstico de osteoporosis en mujeres caucásicas: hasta -1 normal, -1 a -2,5 osteopenia, <-2,5 osteoporosis, si además se asocia fractura se considera osteoporosis establecida.

Como opciones terapéuticas tenemos dos tipos de drogas; por una parte las antiresortivas que son las más conocidas y usadas, y que actúan frenando la acción osteoclástica y mejorando la estructura

ósea, lo que va a favorecer la mineralización del hueso (bifosfonatos, calcitonina, estrógenos, raloxifeno, calcio, vitamina D, ranelato de estroncio); y por otra parte las drogas osteoformadoras, que actúan sobre los osteoblastos maduros promoviendo la formación de hueso (Teriparatide, PTH 1-84 y ranelato de estroncio)⁽³⁾. No hay que olvidar en ningún momento que es muy importante el cambio de régimen de vida (ejercicio, alcohol, tabaco, dieta) en estas pacientes.

El aporte de cantidades suficientes de calcio y vitamina D es vital, ya que su déficit puede favorecer la reabsorción ósea por el hiperparatiroidismo secundario que desencadena. El aporte diario mayor de 1000 mg inhibe en un 10-20% la resorción ósea en adultos mayores. Las carencias en ancianos constituyen un problema de salud pública. Se recomienda una ingesta de 1200mg/día de calcio en mayores de 51 años⁽⁴⁾. La dosis óptima de vitamina D para la prevención de fracturas se estableció en 2004 en 30 ng/día, para lo cual habría que aportar de 800-1000 UI/día de colecalciferol⁽⁵⁾.

El teriparatide (PTH 1-34) es la única droga anabólica aprobada por la FDA. Neer y colaboradores publican en el 2001 un estudio multicéntrico con pacientes postmenopáusicas donde se observa una disminución de las fracturas vertebrales del 65% y un 40% en las no vertebrales⁽⁶⁾. Estaría contraindicada en pacientes con cáncer de mama u otras neoplasias malignas en remisión, enfermedad de Paget, hueso irradiado, incremento de fosfatasa alcalina, en niños, hiperparatiroidismo e hipercalcemias. Su administración es diaria, subcutánea y tiene un alto costo. El ranelato de estroncio es uno de los últimos fármacos comercializados, y parece tener una acción dual, ya que según dos estudios⁽⁷⁻⁸⁾, inhibe la resorción e incrementa la formación ósea. Se ha observado una reducción del riesgo de fractura vertebral en un 41% (45% a tres años en pacientes sin antecedentes de fracturas), y de un 16% en no vertebrales⁽⁹⁾.

El Raloxifeno actúa sobre el receptor estrogénico evitando las complicaciones más temidas de los estrógenos (cáncer de mama y endometrio). El estudio MOORE, demostró la eficacia en prevención de

fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con fracturas previas, y en un 55% sin ellas. No ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales⁽¹⁰⁾.

La calcitonina ha demostrado la disminución de fracturas vertebrales en un 36% tras tratamiento a dosis de 200 UI diarias durante 2 años (50% en mujeres mayores de 75 años), así como un 69% en fracturas de cadera⁽¹¹⁾. Tiene un importante efecto analgésico por la liberación de endorfinas, por lo que sería útil en las pacientes con fracturas vertebrales agudas. Su administración es diaria y secuencial vía nasal.

Los estrógenos han demostrado el descenso de fracturas vertebrales y no vertebrales, que se cuantificaron en un 34%, pero se observaron una serie de efectos secundarios no deseados (TVP, TEP, ACV, IAM, cáncer de mama)⁽¹²⁾. Es por ello que en estos momentos sólo están indicados como tratamiento de la osteoporosis en mujeres con síntomas por déficit de estrógenos e intolerantes a los bifosfonatos.

Los bifosfonatos son las drogas más usadas en osteoporosis. Son homólogos de los pirofosfatos y potentes inhibidores de la resorción ósea. El primer bifosfonato sintetizado fue el etidronato, al que se le considera el patrón de referencia. El alendronato es entre 100 y 1.000 veces más potente que el etidronato. En el estudio FIT se comprobó una disminución de fracturas vertebrales en un 47%, no vertebrales 48% y de cadera 51%⁽¹³⁾. El estudio se realizó con dosis de 10 mg/día, y posteriormente se validó con 70 mg/semana.

El risendronato presenta una potencia de 1.000-10.000. La reducción de fracturas se cifró en un 40-50% en vertebrales y 39% en no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con antecedentes de fracturas⁽¹⁴⁾. Tiene menos complicaciones gastrointestinales. La fórmula de 35 mg/semana se ha equiparado a la de 5 mg/diarios.

El último bifosfonato comercializado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas ha sido el ibandronato. El estudio BONE demostró una reducción de fracturas vertebrales del 62% a dosis de 2,5 mg/día. No demostró reducción de fracturas no vertebrales. Sin embargo, se comprobó una reducción del 69% de fracturas no vertebrales en la subpoblación de mujeres con densidad ósea muy descendida en cuello de fémur⁽¹⁵⁾. Los resultados obtenidos son similares a los de los otros bifosfonatos, pero el gran avance que aporta el ibandronato con respecto a los otros bifosfonatos está en la posología; y es que el estudio MOBILE demuestra una eficacia similar con una toma mensual de 150 mg, pero un mayor aumento de la densidad ósea que con la toma diaria⁽¹⁶⁾. Esto puede ser debido a la mejora de la adherencia por parte de los pacientes como lo demuestra el estudio PERSIST realizado en Inglaterra, apreciándose un 46% más de pacientes que continúan con el tratamiento a los 6 meses en comparación con alendronato semanal.

Aunque no está comercializado en España, el ibandronato a dosis de 3 mg/trimestral intravenoso, ha demostrado similares resultados a los expuestos anteriormente⁽¹⁷⁾.

El zoledronato es bifosfonato más potente. A dosis de 5 mg/anual intravenoso parece ser eficaz en osteoporosis, estando pendientes más estudios para su comercialización en España.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Tratamiento de la osteoporosis: novedades. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. Vol. 26 nº2, agosto 2006. Pag. 45-54.
- 2.- Guelman R., Plantalech L. Osteoporosis en una población de pacientes evaluados por osteopenia/osteoporosis, 2001. Diagnóstico en osteología 2001; 2(5):12-8.
- 3.- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs use to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodelling. J Bone Miner Res 2005; 20(2): 177-84.
- 4.- Dietary Reference Intakes: calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington DC: Nacional Academic Press, 1997.
- 5.- Dawson-Hughes B, Heaney RP et al. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 2005; 16(7): 713-6.
- 6.- Neet RM, Arnaud CD et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344(19): 1434-41.
- 7.- Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. Bone 2006; 38(2 suppl 1):10-4
- 8.- Ammann P. Strontium ranelate: a physiological approach an improved bone quality. Bone 2006;38(2 suppl 1): 15-8.
- 9.- Seeman E, Vellas B, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and no vertebral fractures in women eighty years old age and older. J Bone Miner Res 2006; 21(7): 1113-20.
- 10.- Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Consenso SAO-AAOMM, 2004.disponible en URL: <http://www.aaomm.org.ar>
- 11.- Chesnut CH 3rd, Silverman S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109(4): 267-76.
- 12.- Cauley JA, Robbins J et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 228(3): 321-33.
- 13.- Black DM, Cumming SR et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996; 348(9041):1535-41.
- 14.- Harris ST, Watts NB et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risendronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-52.
- 15.- Chesnut III CH, Skag A et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19(8): 1241-9.
- 16.- Miller PD, McClung MR et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1 year results from the MOBILE study. J Bone Miner Res 2005;20(8):1315-22.

- 17- Bolognese M, Reid DM et al. Efficacy of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 1 year finding for DIVA. *J Bone Miner Res* 2005; 20(suppl 1):s96.

ATENCIÓN A LA DEMENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA: UN RETO DEL MÉDICO DE FAMILIA

Peregrina Eiroa Patiño

Médica de Familia del Servicio de Atención Primaria de Coia, Vigo

Aún no se ha podido establecer el punto de corte que distinga el declinar cognitivo asociado al envejecimiento de la entidad clínica que es la demencia. El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es el término más aceptado actualmente para definir este continuo fisiopatológico y, dado que no hay un buen marcador de evolución a la demencia, y que el diagnóstico de ésta es en la actualidad clínico, el diagnóstico del DCL es el primer reto del MF en la atención a la demencia.

Reto, porque si bien las consultas por pérdida de memoria son muy frecuentes en Atención Primaria, la semiología del DCL se caracteriza por su discreción, y su valoración y seguimiento requieren mucho tiempo, pero es la única posibilidad de hacer un diagnóstico temprano de demencia: entre el 12 y 15% de pacientes con DCL evolucionan hacia una demencia cada año, y sólo el 1-2% en población general; el 30-60% de los diagnósticos de DCL tras 3-5 años de seguimiento están dementes. Además transcurren 5 años de media desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico del síndrome de demencia.

La primera implicación para el Médico de Familia (MF) es que hemos de estar familiarizados con la evaluación neuropsicológica pues es la herramienta diagnóstica de que disponemos. También hemos de estar muy familiarizados con la valoración funcional por las siguientes razones. La condición para realizar el diagnóstico de demencia es que el DC sea de tal intensidad, que interfiera en las actividades familiares, sociales y ocupacionales que hasta entonces realizaba de forma cotidiana y competente. La valoración funcional es una tarea compleja ya que la función es la expresión de múltiples interacciones: es consecuencia del deterioro cognitivo pero también está determinado por la comorbilidad psiquiátrica y médica y por la disminución sensorial. El perfil del deterioro funcional está condicionado por el tipo de demencia: conocer los distintos patrones es útil en el diagnóstico etiológico de las demencias.

Las medidas no farmacológicas constituyen la base del tratamiento de la demencia, y pueden completarse con fármacos específicos en la enfermedad de Alzheimer o fármacos adecuados en los síntomas conductuales y psicopatológicos (SCSD) cuando se presenten. La calidad de vida de los pacientes con demencia y sus familias se fundamenta todavía, en una correcta información, formación en cuida-

dos del enfermo y del propio cuidador, y en el soporte profesional y humano.

No hay que argumentar que la demencia es una enfermedad familiar. Es importante diferenciar al cuidador principal, el que asume la mayor responsabilidad en el cuidado del paciente con demencia, porque las repercusiones que los cuidados tienen para él, no aparecen sino muy indirectamente en otros familiares y colaboradores. El cuidador principal es clave por su papel de informante y por ser la persona que toma decisiones en la vida del paciente.

Nunca existen dos enfermos con demencia iguales ni aún en la misma fase de la enfermedad, pero el momento evolutivo o fase en la que se encuentra una demencia determinará el tipo de problemas que presenta el paciente, el plan de cuidados, el pronóstico. La clasificación en tres estadios (ligero, moderado y grave) según el DSM-III-R es útil, válida y sencilla en el marco de la Atención Primaria. Al paciente, titular del derecho a la información, y cuidadores, se les informará sobre la enfermedad de modo paulatino, adecuándose a cada fase, con anticipación.

El objetivo es saber lo que ha de hacerse día a día, minimizar las dificultades, prever y planificar el futuro más inmediato y la toma de decisiones difíciles. Se recomienda explicarles la utilidad de los documentos de voluntades anticipadas.

La forma de evitar o aminorar la invasión de la enfermedad en la vida del cuidador es estableciendo una compatibilidad entre el cuidado del enfermo y el proyecto de vida privada del cuidador, y disponer de respiros para la recuperación de fuerzas psicológicas y físicas. En ocasiones la ayuda de familiares no existe o no es suficiente y resulta necesario otro tipo de soluciones. Los cuidadores a menudo necesitan "permiso" para utilizar otros recursos, porque pueden sentirse culpables al pensar que el cuidado ofrecido es menor que el que ellos proporcionan. Es legítimo utilizar los medios del paciente para su cuidado. Nuestro papel a lo largo de toda la atención es el de solidarizarnos con el cuidador en la búsqueda de recursos de descarga: asociaciones de familiares y enfermos de Alzheimer, descansos temporales, centros de día. Una de las situaciones frecuentes y complejas que más ponen a prueba nuestra pericia como médico, son las consultas y avisos urgentes motivadas por los trastornos emocionales y de conducta que se presentan en personas mayores, hechas por cuidadores sobrepasados por situaciones que les generan sentimientos de culpa o irritabilidad. Intervenciones conductuales basadas en la psicopatología del aprendizaje, postula que si se incide en los antecedentes o las consecuencias es posible influir y cambiar la conducta, es posible evitar o minimizar síntomas como la deambulación errática, agitación, agresividad, reacciones catastróficas, depresión, insomnio, y conductas disruptivas asociadas con la higiene, el baño o la alimentación. Se trata del modelo ABC: antecedent-behaviour-consequence.

En los pacientes con demencia en su fase más avanzada están presentes las características que definen terminalidad, fundamentalmente múltiples problemas y síntomas intensos, multifactoriales y cambiantes que provocan gran impacto emocional en el paciente, familia y equipo, y con un pronóstico de vida limitado, si bien pacientes con demencia muy grave pueden sobrevivir más de dos años. El tratamiento y manejo del enfermo en esta fase tienen como principal finalidad el bienestar del paciente, es fundamental haber llegado aquí con un consenso establecido con la familia respecto a la toma de decisiones sobre temas como tratamiento de infecciones, hidratación intravenosa, nutrición enteral o ingreso hospitalario. Los problemas de nutrición son un buen ejemplo de la importancia de la anticipación: siempre les resultará más fácil a los familiares estar de acuerdo en evitar la sonda cuando se ha hablado del problema antes de que surja, que si exigimos una decisión en el momento que se plantea el mismo, lo más habitual en este último caso es que el paciente acabe en el servicio de urgencias del hospital, y que se tomen decisiones sin tener en cuenta la trayectoria del paciente.

Un compromiso explícito de no abandono es una de las intervenciones más eficaces que un MF puede ofrecer a un paciente afecto de demencia y a su familia; nunca, en ninguna fase de la enfermedad está justificada una actitud nihilista.

COORDINACIÓN ENTRE NIVELES ASISTENCIALES: EL ESPECIALISTA CONSULTOR

José Luis Jiménez Martínez

Especialista en Medicina Interna. CHOU.

La descoordinación entre Atención Primaria y Hospitalaria es todavía el principal problema asistencial del SNS y el origen de muchas de sus deficiencias y disfunciones.

A pesar de las múltiples y variadas experiencias para mejorar la coordinación entre ambos niveles, aún no se han encontrado las claves que puedan resolver este crucial asunto. Desde mi punto de vista, las múltiples iniciativas desarrolladas se han centrado más en la búsqueda de un modelo organizativo exportable, milagroso, homologable para las diversas variantes de nuestros sistemas de salud, que en aportar soluciones prácticas a las verdaderas necesidades de los pacientes en los distintos contextos en que estas se plantean. Por ello, la confusión entre objetivo y método para conseguirlo, está en el origen del suspenso general en esta importante asignatura pendiente de la sanidad pública en España. A mi entender, la cuestión no reside en la organización sanitaria propiamente dicha, sino en la cultura de esa organización. Y los cambios de cultura requieren, sobre todo, convicción, ideas claras, paciencia y tiempo.

Tres ideas básicas para ese cambio cultural en la coordinación entre niveles asistenciales:

- a) Sólo es posible con el paciente como único objetivo. No se trata de mejorar el servicio, la organización, el área... Tampoco de aprovechar para hacer crecer o buscar un nuevo hueco para determinada especialidad o colectivo de profesionales.
- b) Sólo es posible desde la clínica. El diálogo, las soluciones y las propuestas deben nacer y concretarse en este nivel, no en el directivo. A esta instancia sólo le compete promocionar las iniciativas, apoyarlas y aportar los medios necesarios para su desarrollo en la perspectiva de solucionar los problemas de los pacientes en el nivel más adecuado, más cercano posible y con el uso más eficiente de los recursos empleados.
- c) No es cuestión, por tanto, de esperar soluciones mágicas. Hay que comenzar a caminar con lo que ya tenemos, desde las iniciativas cotidianas que en alguna medida ya se producen en nuestro día a día, aprovechándolas, afianzándolas y buscando su desarrollo. ¿No está ya el embrión de la deseada coordinación en una simple llamada de teléfono al Hospital o al Centro de Salud?

Por tanto, caminar ya: el movimiento se demuestra andando. Sin esperar a iniciativas nacidas en las Gerencias, en Servicios Centrales o en brillantes Escuelas de Salud o Gestión sanitaria. Propugnando cambios que a mi juicio tienen dos marcos conceptuales complementarios:

- 1) En Atención Primaria aceptando más responsabilidad y más trabajo acompañados en un proceso simultáneo de más presupuesto, más "autoridad" asistencial y más poder.
- 2) En el Hospital abandonando el papel protagonista actual y asumiendo el rol complementario y puntual que le corresponde en una estructura lógica y horizontal. Con la consecuente pérdida de poder que ello comporta, equilibrada con un reparto más equitativo de la asunción de responsabilidades.

Hecho este planteamiento general, el cambio cultural al que aludo debe enfrentarse a los elementos que hoy en día ofrecen más resistencia al encuentro de los profesionales de ambos niveles:

- Diferente concepto de salud en la actividad asistencial de A.P. y Hospital.
- Desconocimiento de las actividades y modos de trabajo que se realizan en el otro nivel.
- Desmotivación.
- Falta de consideración en términos profesionales, basada en "lugares comunes" que han adquirido carta de naturaleza en determinados ámbitos.
- Generación, desde ambos niveles y desde la propia política sanitaria, en los usuarios de falsas expectativas al trasvasar la "autoridad" asistencial a la tecnología y a la superespecialización.

En este contexto, entiendo que la figura del **especialista consultor** es una pieza más en las posibles líneas de mejora que puedan dise-

ñarse en cada área de salud. Nuestra experiencia en Ourense tuvo y tiene mucho de aprendizaje en común, más intuitivo que basado en evidencias contrastadas. El relativo éxito alcanzado es fruto sobre todo de la motivación, disponibilidad y actitud personal positiva o proactiva de ambos niveles. Por desgracia se trata de factores difíciles de conjugar pero que considero indispensables para cualquier fórmula de coordinación que se ensaye. Se trata, por tanto, de un esquema muy dependiente de las personas y las relaciones personales. Por ello debe ser considerado como una herramienta más para la coordinación entre niveles que sólo funcionará en determinadas y favorables circunstancias. No es cuestión de “vender humo”, sino situar las cosas en su contexto.

Pero dicho esto, no hay duda de que el **internista** parte de unas condiciones muy favorables para liderar el cambio cultural necesario. Ya en 1998, la SEMI y la semFYC publicaron un excelente documento común titulado “Trabajando por una atención integral” cuyas conclusiones tienen hoy una indiscutible vigencia y que abría un gran campo de colaboración entre las especialidades de Medicina Interna y Medicina de Familia. En él se identificaban las más importantes disfunciones en la coordinación entre niveles asistenciales y sobre las que los profesionales de dichas especialidades deberían proponer líneas de mejora. De ellas me gustaría destacar algunas que, a mi entender son aquellas en las que debemos centrarnos:

- Evitar la frecuente ruptura del continuum asistencial.
- Evitar las derivaciones cruzadas y fragmentadas al Hospital.
- Integrar **toda** la información asistencial.
- Evitar el **secuestro** en las consultas hospitalarias.
- Evitar la asistencia paralela para un mismo proceso.
- Evitar el uso de las Urgencias como falsa solución a los problemas asistenciales.

También en aquel documento se profundizaba en varios tipos de pacientes que se proponían como objeto preferencial de esa colaboración: **los pluripatólogicos, los persistentemente sintomáticos y los de diagnóstico y tratamiento no demorables**. De nuestra experiencia de Ourense podemos concluir que estos son los principales problemas que en el área médica se le presentan en el día a día a los médicos de Atención Primaria. Sobre ellos por tanto deben centrarse las dinámicas de coordinación.

Para finalizar resumiré la oferta que, a mi entender, **el internista consultor** debería proponer a su Centro de Salud de referencia:

- Visitas periódicas al C.S. para sesiones conjuntas de comentario y discusión de casos.
- Línea telefónica y de correo electrónico abierta.
- Consulta personalizada en el Hospital.
- Posibilidad de realizar ingresos programados directos en el Hospital.
- Evaluación periódica de los resultados obtenidos.

EXPERIENCIA SOBRE EL ESPECIALISTA CONSULTOR

Ignacio Herrero de Padural

Jefe de Servicio U.A.P San José B

Estructura

El Centro de salud de San José, es un Centro de Salud urbano, situado en el centro de la ciudad, en el hay dos equipos de atención primaria, divididos por plantas, así en la planta 2ª esta la U.A.P San José A y en la planta tercera la U.A.P San José B. En la planta primera persiste un ambulatorio tradicional y los farmacéuticos de A.P. En la planta cuarta esta dedicada a pediatría y en la quinta planta odontología y trabajadora social. El Servicio S. José A, tiene dos unidades, de mañana (7 médicos) y de tarde (6 médicos). El servicio S. José B, tiene jornada de mañana, lo componen 7 médicos. Esta dotado con Ecografía. Ambas unidades tienen historia clínica informatizada con OMI-AP.

Objetivo

En el año 2001 se nos comunica la posibilidad de disponer de especialista consultor, en concreto del servicio de Gastroenterología. Un año mas tarde, se nos ofrece especialista consultor de reumatología.

La intención de especializada es fundamentalmente disminuir el número de derivaciones, solucionando en atención primaria aquellos casos en que sea posible.

Una vez aceptado por parte del equipo este servicio, se ponen en contacto con nosotros los médicos consultores. La condición es no remitir, salvo excepción, a ningún paciente mediante hoja de interconsulta.

Digestivo

En la primera reunión con el digestivo, analizado el número de derivaciones en un año, y dado que el promedio es de 15, llegamos al acuerdo de establecer contacto directo, bien por email, teléfono, acudiendo él al centro primero semanalmente y analizando los casos de modo individual con el/la médico/a, pues con este número de derivaciones no hay casos todas las semanas.

La idea de funcionamiento es comentar el caso, llegar a un diagnóstico, si es necesario pedir pruebas en primaria, y hacer el seguimiento, resolviendo los casos sin tener que derivar a su consulta. Si esto no es posible y se requieren pruebas restringidas a A.P o bien pruebas o estudios que tenga que hacer él, se cita con prontitud en su consulta para completar el estudio por parte del especialista.

Se logra una agilidad inexistente hasta ese momento.

Con el tiempo dejó de acudir al centro y solo se mantuvo el contacto vía teléfono o correo electrónico. Hace dos años sin previo aviso por parte del Servicio de Digestivo, dejó de existir el contacto, ya que

el médico consultor cambió de puesto y el servicio no puso a otra persona como consultor. Aún estamos pendientes de resolver el tema.

Reumatología

Con reumatología, en cambio, y desde el inicio ponemos un día fijo semanal, conviniendo hacerlo a partir de la una y media hasta las tres, para posibilitar el acceso de los médicos de la unidad de la tarde. La exposición de los casos se realiza en la sala de reuniones, la cual se dota de negatoscopio. Sin tener carácter de reunión sí suele haber varios miembros del equipo. De la discusión de los casos se producen auténticas sesiones clínicas. Siendo excepcional, en algunos casos se cita al paciente a la consulta en atención primaria y se le examina por médico y reumatólogo, así como la realización "al vuelo" de ecografía.

Los motivos de interconsulta pueden ser variados:

La necesidad de buscar un diagnóstico, bien por no tenerlo claro o necesitarse más pruebas o por evolución del cuadro, es decir iniciativa de propio médico. Normalmente ya hay un estudio previo, con pruebas complementarias hechas.

Consultas de revisión de evolución de una patología, en las que ha pasado cierto tiempo, que no son aquellas que se derivan de ver las pruebas que se hayan pedido en la primera visita por parte del especialista.

Inducidas por el paciente o familiar (que piense que solo el especialista es capaz de diagnosticar y tratar su enfermedad), aunque la patología esté diagnosticada y tratada.

Inducidas por presión mediática.

Inducidas por la industria farmacéutica.

Una vez adoptada una decisión, o bien se completa el estudio o bien se aborda el problema en atención primaria y se valora la evolución en posteriores encuentros y en caso de que se establezca la necesidad de una cita con el reumatólogo, se le da para la siguiente semana en un día programado, y se llama al paciente para comunicárselo.

En el caso de las densitometrías, el resultado lo trae el paciente a la consulta de atención primaria y no va a segunda consulta con reumatología.

El paciente tiene conocimiento de que lo que le dice su médico/a ha sido validado por el especialista. Saben la demora habitual para las consultas (antes era un año) y obviamente valoran muy positivamente que se les cite en una semana.

El contacto directo, hace que el especialista conozca de primera mano el trabajo de los médicos de atención primaria, desterrando viejos estereotipos que hay en especializada sobre lo que hace y cómo trabaja primaria.

Evolución

Hemos dicho que el especialista consultor acudía al centro para asesorar a dos equipos de atención primaria, sin embargo el grado de aceptación ha sido en este tiempo bien distinto. Así como en el equipo de San José B, todos los miembros han acudido y acuden a las reuniones, presentan todos los casos, por contra el equipo San José A ha desarrollado una actividad con muchos altibajos, por temporadas y no por todos los miembros del equipo, esto es así tanto antes como después de la OPE.

Las razones posiblemente hay que buscarlas en varios factores: cómo se estableció el primer contacto. Si se ha dado la impresión de fiscalizar o bien que solo se buscaba una descarga de las listas de espera, la propia capacidad de interrelación de los profesionales, ya que hay que presentar el cuadro, que se ha hecho y cómo se ha enfocado y los posibles diagnósticos, así como establecer las dudas. Otros factores hacen relación a la responsabilidad sobre el paciente. También la comunicación entre los servicios, que si bien inicialmente se realizó a través de la Gerencia de Atención Primaria, no hubo posteriormente ningún contacto directo entre jefaturas de servicio. Esto y la toma de decisiones unilaterales por parte del Servicio de Reumatología, como devolver todos los volantes de interconsultas acumulados (con un año de demora), con la idea de revisar de nuevo todas las peticiones, provocó en su momento malestar.

Conclusiones

La existencia de especialista consultor es una experiencia muy positiva y que genera un alto grado de satisfacción en el paciente, pero como toda actividad que se inicia debe tener mecanismos que aseguren su continuidad, que no sea una actividad pactada y que pueda ser rescindida de modo unilateral. Debe haber un compromiso firme pues una vez puesta en marcha, su supresión genera un gran malestar, y como es lógico desconfianza y rechazo en la implantación de futuras actividades conjuntas.

LA AGENDA Y LA GESTIÓN DE LA DEMANDA (RESUMEN)

Dr. Jordi Martínez Roldán

Médico de Familia. Grupo de Gestión. Sociedad Catalana Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFIC). Director Médico Hospital Comarcal de l'Alt Penedès

Uno de los principales objetivos de la Atención Primaria es la accesibilidad del servicio. Muchos proveedores se han fijado como objetivo de accesibilidad el ofertar visita programada a las 24-48 horas. Para poder conseguir este objetivo se ha de invertir en la adecuación del personal

a la presión, pero también se ha de analizar si la organización de los centros, su agenda de visitas y su adecuación a la demanda.

La gestión de la agenda de visitas del médico está ligada a múltiples variables que influyen en la construcción de la misma. Centrarse sólo en la estructura de agenda como algo aislado nos bloquea a la hora de desarrollar oferta de servicios que realmente responda a las necesidades que atendemos.

Los pasos básicos que se debería tener en cuenta a la hora de diseñar agendas debería pasar por (basado en Advanced Access model. M Murray):

- Comprender, medir y conseguir un equilibrio entre la demanda y la oferta
- Recalibrar el sistema (reducir los retrasos)
- Reducir el número de colas, reduciendo la variabilidad del tipo de visita
- Diseñar planes de contingencia para épocas de sobredemanda
- Influir sobre la demanda
- Gestionar los cuellos de botella (desplazar algunas actividades a otros profesionales)
- Evaluar los resultados con indicadores adecuados
- Introducir innovación y mejora

No existen fórmulas mágicas en el diseño de las agendas se ha de adaptar a cada situación.

Se sabe que un porcentaje bajo de la población que podemos tener asignada por médico consume el mayor porcentaje de recursos entendido como tiempo de visita. Mucha de esta población tiene un patrón de consumo sanitario predecible, que viene determinado por su comorbilidad tanto sanitaria como social.

Toda la demanda previsible se debería planificar e intentar atenderla en back-office. Las recetas de crónicos, los informes médicos, las valoraciones para balnearios, son ejemplos de visitas burocráticas que se pueden planificar y no se necesita la presencia del paciente para su atención.

Respecto a las visitas asistenciales también podemos planificarlas. El seguimiento de pacientes con patología crónica se puede planificar al estar enmarcados en un plan de salud, de cuidados, que estandariza las visitas a realizar y las actividades a hacer en cada visita.

Muchas de estas visitas no siempre las tiene que hacer el médico, se ha de explorar las competencias de otros profesionales para prestar este tipo de servicios. Además no todas las actuaciones asistenciales se han de realizar en la consulta, se puede utilizar tecnologías de la comunicación para realizar otro tipo de visitas al margen de la presencial (telefónica, internet, etc).

Una experiencia nueva es la propuesta por Murray et al con el open acces, se basa en una agenda abierta que visita en el mismo día a todas las personas que lo solicitan. Los resultados en el entorno de US y UK son buenos pero se ha de explorar en sistemas de salud como el nuestro.

Como conclusión no existen fórmulas mágicas pero si disponemos de experiencias que apuntan una mejora en la gestión de la agenda, sobre todo trabajando sobre diferentes variables.

ESTRATEGIAS DEL SERVICIO GALEGO DE SAÚDE PARA IMPLANTAR UNA AGENDA DE CALIDAD EN ATENCIÓN PRIMARIA

Ana Clavería Fontán

Xefe de Servicio de Calidade Dirección de Asistencia Sanitaria - SERGAS

Paso 1. Eliminar ideas previas negativas.

Las novedades y los cambios siempre suponen un reto que muchos de nosotros afrontamos con resistencia. Es por esto que la implantación de una nueva organización del tiempo puede implicar problemas. Por eso se deben valorar cuidadosamente las ideas y percepciones que al respecto tengan los profesionales.

Aunque la agenda de calidad se puede implementar en un equipo no informatizado, el inicio de la informatización es un buen momento para afrontar este cambio.

Sin asegurar que el sistema de "las agendas de calidad" vaya a producir una reducción en el número de pacientes, es también evidente que, si seguimos haciendo lo mismo que hacemos, conseguiremos los mismos resultados:

- En los auxiliares administrativos sobre los que se traslada la responsabilidad de reducir nuestra consulta cuando nosotros no somos capaces de hacerlo.
- En los pacientes, "apiñados" en un espacio de tiempo que ni el médico más rápido sería capaz de atender sin condenarles a largas esperas, múltiples llamadas telefónicas, etc.
- En los propios profesionales de Atención Primaria que pasan la consulta oyendo fuera a una "multitud" impaciente, que además lleva razón al protestar.

La experiencia de los que trabajan con la agenda de calidad es que facilita el trabajo, tanto a los profesionales asistenciales como a los auxiliares administrativos. Estos últimos tienen en pantalla todo lo necesario para ordenar las citas sin tener que recordar las instrucciones de cada uno de los facultativos del centro en relación a su agenda.

En resumen, hay que insistir en que no se pierde el control de la agenda ya que los pacientes se citarán en una estructura de agenda definida previamente por el profesional, teniendo en cuenta la experiencia propia en relación a la demanda asistencial de esa consulta. Además, hay que recordar que la implantación de este estilo de agenda no va a hacer desaparecer otros problemas como los cupos excesivos de pacientes por médico por falta de crecimiento suficiente de las plantillas o las dificultades en la sustitución.

Paso 2. Normalización de actos, agendas y procedimientos en el Servicio Galego de Saúde.

Durante el año 2006, se llevó a cabo en el SERGAS un proyecto liderado por el Servizo de Calidade e Programas Asistenciais, para conseguir la normalización de actos, agendas y procedimientos de citación en Atención Primaria.

Los **objetivos generales** que se pretenden conseguir con él son los siguientes:

- Elaborar criterios reales en los que basarse para la gestión de las consultas en Atención Primaria.
- Facilitar la toma de decisiones en el SERGAS, tanto de los profesionales como de los gestores.
- Facilitar el seguimiento de la actividad asistencial que le corresponde al profesional y al Servicio de Atención Primaria.

Los **objetivos específicos**, tal como se expresaron por profesionales, gestores y técnicos en diversas reuniones son:

- *Definición de criterios comunes para la elaboración de los patrones de agendas, que deban ser aplicables en todas las gerencias, para:*
 - Facilitar la construcción de agendas acordes con la actividad y evitando diferencias comparativas.
 - Facilitar el mantenimiento de los dietarios desde el punto de vista operativo.
 - Distribuir adecuadamente las cargas asistenciales.
 - Mejorar y homogeneizar la explotación de datos de citas a posteriori, y por tanto la capacidad de gestión.
 - Seguir la implantación de nuevos servicios que redunden en un aumento de la calidad asistencial a todos los niveles.
- *Acordar las funcionalidades de las agendas entre las gerencias y los servicios de atención primaria para:*
 - Definir responsables.
 - Asignar tareas a los responsables definidos
- *Facilitar la organización de la citación en el Centro de Salud y/o a través de una Central de Llamadas.*

Los objetivos descritos fueron abordados por diferentes comisiones de trabajo:

- Grupo de trabajo principal: Centralizó la elaboración de las con-

clusiones y la toma final de decisiones. Se realizaron reuniones periódicas, con final del informe en el mes de julio de 2006. Participación activa del Centro de Soporte Tecnológico.

- Grupos de trabajo específicos por tipo de profesional: Para enfermería, odontología, pediatría, etc. en general cualquier colectivo que requiera el tratamiento específico de su casuística, se constituyó un grupo de trabajo con profesionales de la categoría correspondiente. Se revisaron los indicadores por un grupo de técnicos de salud, en colaboración con el Servicio de Análise e Normalización da Información
- Revisión de criterios en talleres ad hoc con directivos de Atención Primaria participantes en el Curso Superior de Xestión Clínica.
- Directivos de las Gerencias de Atención Primaria: El borrador resultante se remitió a las XAP, para su valoración y comentarios.
- Direcciones Médicas: Se elaboró con las direcciones médicas la implantación del proyecto y su cronograma. Este grupo de trabajo se reúne periódicamente para implantar, evaluar y mejorar las actividades. En él participa activamente el Centro de Soporte Tecnológico.
- Aspectos críticos de la guía (instrucciones para el área administrativa y revisión de circuitos de recetas/gestión IT) se presentaron en la Mesa para la Mejora de Atención Primaria.

Para su difusión e implantación, se planificaron diversas **actividades**, cuyo contenido y **cronograma**, se resumen en el siguiente cuadro:

	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Normalización actos								
Finalizada definición de actos por grupo profesional								
Revisión del acuerdo								
Formación a administrativos								
Formación a profesionales								
Normalización salas								
Conversión de actos antiguos								
Incorporación a SIGAP								
Incorporación a SIAC								
Procedimiento citación								
Elaboración recomendaciones								
Difusión a administrativos								
Difusión a jefes de servicio y coordinadores								
Difusión a centros								
Instrucciones del SERGAS								
Revisión cita por internet								
Procedimiento automático reasignación citas								
Diseño de agendas								
Elaboración recomendaciones								
Revisión agendas oportunista (APD. OPE...)								
Conversión nombres agendas								
Diseño de agendas de calidad								
Conversión agendas								
Gestión de consulta								
Formación indicadores								
Formación en gestión agendas SAP								
Formación en gestión directivos								
Formación en gestión SAP								
Formación online gestión								
Sistema de información								
Normalización estructura AP								
Depuración centros								
Depuración profesionales								
Revisión indicadores								
Creación librería SIAC								
Formación básica en SIAC								
Formación avanzada en SIAC								

Paso 3. La implicación de los profesionales

- Estrategias para vencer la resistencia al cambio.

Se deben realizar reuniones con los profesionales para explicar el proyecto de cambio y así poder evaluar las ideas preconcebidas respecto al mismo. En estos encuentros se hará énfasis en las ventajas de las agendas de calidad, sin ocultar los posibles inconvenientes y el esfuerzo inicial que será necesario para ponerlas en marcha.

Aunque se realicen reuniones explicativas y de consenso, siempre habrá profesionales contrarios al cambio y que se posicionan en contra de cualquier modificación de las agendas, arrastrando a veces a otros. Los que abogan por la continuidad tienen más posibilidades de ser apoyados ya que existe una resistencia natural al cambio.

Se ha demostrado que es más fácil que las nuevas ideas sean aceptadas si las expone un compañero que ya esté trabajando con este sistema.

Antes de la implantación, es muy importante asegurarse de que administrativos, médicos y enfermeras conozcan bien el funcionamiento de la agenda. La aparición de errores en las citas podría ser utilizada por los médicos resistentes al cambio para reforzar su posición en contra. Si los huecos de la agenda se rellenan sin orden ni concierto, se exigirá volver al sistema antiguo.

- Realizar experiencia piloto y evaluación de resultados.

Hay que buscar "voluntarios" para pilotar el cambio y, si es posible, que sean personas con credibilidad en el grupo. Lo ideal es que sea un Servicio de Atención Primaria liderado por el jefe de servicio/jefe de unidad, con la unidad administrativa y apoyado por el equipo directivo.

Durante 2006, hemos tenido la oportunidad de utilizar agendas de calidad al ampliar la oferta de Salud Bucodental, que obligó a modificar las agendas de Odontología. Otras experiencias fueron la integración de APD, los cambios producidos por la OPE de Pediatría, la informatización de las agendas de enfermería. Y se ha pilotado un proyecto más complejo, que incluye central de llamadas, en el Servicio del Ventorrillo.

De forma permanente, se ha procurado realizar los ajustes que los propios profesionales y administrativos necesarios para superar los problemas que han tenido. Aunque algunos insistan en los aspectos negativos, se resaltarán los logros más visibles: salas de espera más desocupadas, menor número de reclamaciones por esperas largas, no incremento real del número de pacientes atendidos.

- Extensión a todo el centro. Compromiso de la organización.

En 2007, deberán extenderse los cambios a todos los profesionales del Servicio de Atención Primaria. Y esperamos poder evaluarlo con el nuevo indicador "tiempo al tercer hueco libre", próximamente disponible.

Los directivos del centro deberán dar un impulso a las agendas de calidad con su apoyo decidido a la puesta en marcha de las nuevas agendas para todos los profesionales. Para conseguirlo, la herramienta principal será el protocolo de actividad de este año, que incluye la incentivación de un proyecto de mejora en el área administrativa y de la gestión de agendas. Unido a las actividades de difusión y formación ya comentadas.

Para finalizar, diremos que la calidad de la Atención Primaria ha demostrado ser un factor clave en la satisfacción de los ciudadanos con los servicios de salud. Dado el incremento de la demanda asistencial, nadie discute la necesidad de invertir más recursos en Atención Primaria para que se consolide como el eje del sistema sanitario, tal como se recoge en el Plan de Mejorar para Atención Primaria 2007-2011. Mientras tanto, los médicos y todos los profesionales, pueden y deben incorporar herramientas que les sirvan para mejorar su atención a los enfermos y para facilitar la organización de su trabajo.

GESTION DE LA CONSULTA

Alberto Pérez Vázquez

Médico de Familia. Centro de Saúde de Bueu. Pontevedra

La organización del trabajo diario en la consulta del médico de Atención Primaria tiene importantes repercusiones en su trabajo y en el de todo el equipo, además de posibles ventajas e inconvenientes para nuestros pacientes.

Los dos parámetros que nos sirven para conocer de forma aproximada el nivel de organización de la consulta son la presión asistencial (nº de pacientes que atiende cada profesional diariamente) y la frecuentación (promedio de visitas que realizan los pacientes del cupo en un año).

La presión asistencial es el parámetro que más preocupa día a día al profesional pues refleja la carga de trabajo diario que atiende. Un exceso de presión asistencial puede responder a varias causas (no independientes): cupos excesivos, población atendida con morbilidad aumentada (en relación con la edad), y exceso de actividad por una organización insuficiente o por actividad inducida por el propio profesional.

La frecuentación es un parámetro de evaluación de nuestro trabajo, que en general desconocemos, así como desconocemos los valores que se consideran "razonables", pensamos que no está en nuestras manos el modificarlo, y sin embargo, por las características de un ele-

vado porcentaje de nuestras consultas es modificable estableciendo una organización interna del trabajo más ajustada.

La relación entre presión asistencial y frecuentación permite establecer cuatro patrones diferentes:

1. Alta frecuentación y alta presión asistencial: que puede ser debida a cupos demasiado grandes (se podría aproximar su cálculo en un supuesto de menor frecuentación qué presión asistencial correspondería) o a una organización deficiente de nuestro trabajo.
2. Baja frecuentación y alta presión asistencial: con buen nivel organizativo se soporta demasiada presión asistencial, siendo la falta de recursos humanos el principal motivo
3. Alta frecuentación y baja presión asistencial: situación representativa de poblaciones rurales y envejecidas.
4. Baja frecuentación y baja presión asistencial: representativo de zonas urbanas con alto nivel económico que usan principalmente circuitos sanitarios privados.

Por otra parte, el análisis de los motivos de consulta nos da una idea aproximada de los puntos de actuación posible en cuanto a organización. Distinguimos dos tipos de consultas: administrativas y asistenciales, que a su vez pueden ser o no previsibles.

Sobre lo imprevisible carecemos de margen de maniobra para actuar, pero sobre lo previsible podemos actuar planificando el trabajo.

	ASISTENCIALES	ADMINISTRATIVAS
PREVISIBLES	<ul style="list-style-type: none"> • Programas de crónicos • Recogida de resultados • Visitas de seguimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Recetas tratamiento crónico • Partes de confirmación
IMPREVISIBLES	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad aguda • Agudización de procesos crónicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Informes y certificados • Interconsultas (graduación vista...)

Nuestra capacidad de maniobra, por tanto está fundamentalmente en la organización de las tareas administrativas previsibles, que por otra parte corresponden con un volumen importante de nuestro trabajo.

Las tablas que se exponen a continuación reflejan dos escenarios posibles en función del nivel de organización de la consulta.

Consulta con bajo nivel de organización (presión asistencial: 60 pacientes/día)

	ASISTENCIALES	ADMINISTRATIVAS
PREVISIBLES	30 % (18)	48 % (29)
IMPREVISIBLES	20 % (12)	2 % (1)

Consulta con una nivel organizativo ideal (presión asistencial: 30 pacientes/día)

	ASISTENCIALES	ADMINISTRATIVAS
PREVISIBLES	35 % (10)	13 % (4)
IMPREVISIBLES	50 % (15)	2 % (1)

Mi experiencia personal confirma esta posibilidad como algo real. Asumí hace cerca de año y medio un cupo de creación nueva con unos 1600 pacientes procedentes de otros cupos. En la siguiente tabla se detallan los datos de 2005 y los de 2006 (los datos correspondientes a la situación real de mi consulta corresponde a los indicados en negrita).

	TIS	Nº CITAS AÑO 2005	FRECUENT.	PRESION ASISTENCIAL		TIS	Nº CITAS AÑO 2006	FRECUENT.	PRESION ASISTENCIAL
A	1362	9721	7,14	39,4	A	1219	8574	7,03	34,7
B	1817	10484	5,77	42,4	B	1255	8106	6,46	32,8
C	1795	12359	6,89	50,0	C	1427	10692	7,49	43,3
D	1243	8582	6,90	34,7	D	1240	8784	7,08	35,6
E	1579	10010	6,34	40,5	E	1280	9096	7,11	36,8
F	1424	9882	6,94	40,0	F	1424	8814	6,19	35,7
G	1881	14122	7,51	57,2	G	1560	11466	7,35	46,4
					H	1600	8238	5,15	33,4
TOTAL	11005	75160	6,83	43,5	TOTAL	11005	73770	6,70	37,3

Mis esfuerzos organizativos fueron básicamente dirigidos a:

1. Los partes de confirmación: acordé con los pacientes con procesos de larga evolución, siempre y cuando la empresa así lo permitiera, la administración quincenal de los mismos; y en aquellos pacientes con una duración corta y previsible del proceso de baja ajusté las citas a la misma entregando el parte en la cita de revisión clínica.
2. Las recetas de tratamientos crónicos: antes de la implantación del IANUS añadí a la historia clínica una hoja de registro de tratamientos crónicos (consta el fármaco, la dosis diaria, el número de comprimidos por envase, la fecha de emisión de cada receta y la cantidad de envases recetados) y me aseguré de que en una única visita proporcionaba tratamiento, al menos para un mes, de todo lo que el paciente necesitaba. Con la implantación del IANUS, y en la medida que las múltiples limitaciones del programa impone por ahora, garantizo prácticamente a todos los pacientes dos meses de tratamiento en cada emisión de recetas.
3. En los últimos meses a esto he añadido que aunque tanto los partes de confirmación como las recetas los preparo personalmente, esto son entregados fuera de la consulta, logrando que las citas administrativas no tengan lugar en el área clínica.

La situación que reflejo en este documento no tiene porqué ser aplicable a todos los casos; v.g: hay centros donde el trabajo administrativo de emisión de recetas de tratamientos crónicos se han desplazado a la consulta de enfermería (coincidiendo con las visitas programadas de seguimiento), o son preparadas por un auxiliar de clínica y firmadas posteriormente por el médicos; otros sin embargo, responden al modelo que he experimentado en mi centro de trabajo, por lo que a los que "aún lo padecen" les animo a considerar las posibilidades de cambio y ponerlas en práctica, pues, si bien supone un esfuerzo de trabajo organizativo importante a corto plazo, los beneficios del mismo son factibles en 3 - 4 meses.

LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS (SM) EN LA ACTUALIDAD: ¿BASADA EN LA EVIDENCIA?

Dr. Carlos Rodríguez Moreno

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario de Santiago

1.- Introducción

Entendemos por selección de medicamentos (SM) "el proceso por el que se incorporan a la práctica clínica aquellos medicamentos sobre los que existe información adecuada y completa sobre eficacia e inocuidad, obtenida en estudios clínicos apropiados", según definió un Comité de Expertos de la OMS en su Informe Técnico sobre Uso de Medicamentos Esenciales¹.

Esta es una definición muy orientada a autoridades sanitarias. En mi opinión habría que añadir que la SM incluye también la jerarquización de las diferentes alternativas terapéuticas existentes, es decir, buscar el lugar en terapéutica de cada medicamento y asegurarse que cada paciente recibe el medicamento que necesita y sólo el que necesita².

Cómo ha evolucionado la SM de en los últimos 15 años

En los últimos 15 años, se han producido novedades y aportaciones importantes en el campo de la selección de medicamentos, en principio positivas y bienintencionadas, aunque en ocasiones han sido manipuladas y pervertidas:

1.- La implantación universal de las corrientes apellidadas "**basadas en la evidencia**" (medicina, gestión, asistencia, etc.)³ han conseguido una revolución en la práctica de la Medicina y de la asistencia sanitaria en general ya que han desacreditado el dogmatismo doctrinario y de la opinión amparada en la experiencia personal, para sustituirlo por el método epidemiológico que sostiene que, para relacionar causalmente un efecto beneficioso con un tratamiento, es imperativo excluir la participación del azar, calcular la probabilidad de su intervención y, si esta es pequeña, considerar el resultado como conclusión o prueba científica.

Además han contribuido a que hablemos un lenguaje común y que dispongamos de herramientas de selección homogéneas y reproducibles.

El producto concreto de esta corriente son las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica realizadas basándose en tres criterios: a) una búsqueda exhaustiva y sistemática de las pruebas científicas, b) una clasificación de la calidad de estas pruebas según el método epidemiológico empleado y c) una clasificación del grado de evidencia que suponen estas pruebas o de la fuerza de la recomendación que de ellas emana en función de la cantidad y la procedencia de

esas pruebas. La entidad que proporciona el producto de mayor calidad en este aspecto es la iniciativa Cochrane⁴ que ha establecido una red de grupos colaboradores con el objetivo de producir revisiones sistemáticas en todas las áreas de la intervención terapéutica. Uno de los detalles más inteligentes y más loables del ministerio de salud ha sido poner a disposición de los españoles el acceso gratuito a la versión española de esta librería⁵.

2.- La mayor rigurosidad formal en la autorización y comercialización de medicamentos: los gobiernos han creado **agencias reguladoras** que tienen la obligación legal de proteger la salud pública mediante la exigencia de no aprobar ningún medicamento ni ninguna intervención hasta que no haya demostrado adecuadamente tres aspectos: calidad, eficacia, y seguridad. La eficacia se demostrará mediante el ensayo clínico controlado (ECC). De forma paralela se han elaborado las **leyes y decretos** que constituyen el soporte legal en estas cuestiones (a destacar fundamentalmente las concernientes al ECC, farmacovigilancia y a medicamentos en general).

Otro grupo de entidades relacionadas con la selección de medicamentos son las **agencias de evaluación de tecnologías sanitarias** aunque, como su nombre indica, su campo de competencia va más allá de los medicamentos. La implicación de estas agencias en la evaluación de medicamentos es variable, habiendo algunas que lo hacen raramente y otras que lo hacen de forma habitual. Este punto puede pertenecer al apartado anterior porque estas agencias emanan también de las corrientes de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) pero están en éste porque son agencias estatales. Las más conocidas son la Canadiense (CMA Infobase)⁶, La Neozelandesa (NZ Guidelines Group)⁷, las británicas (NICE⁸, National Library of Health⁹ y otras), la escocesa (SIGN)¹⁰, la australiana¹¹ y las de EEUU (Nacional Guidelines Clearinghouse¹² y la del CDC¹³ para cuestiones de enfermedades infecciosas).

3.- El reconocimiento definitivo del **ensayo clínico controlado** como la herramienta más sofisticada del método epidemiológico, su entronización como herramienta decisiva en la evaluación de medicamentos y la única adecuada y aceptable para demostrar la eficacia de los medicamentos; también su reconocimiento por parte de las agencias estatales como exigencia insoslayable para comercializar un medicamento.

4.- La revolución en las **tecnologías de la información**. Todo este nuevo conocimiento científico debe ser analizado, interpretado y difundido entre los profesionales que toman decisiones de índole sanitaria. La implantación de Internet y la vehiculización electrónica de todo este conocimiento ha permitido que llegue mucho más fácilmente a todo el mundo. Webs, protocolos, conferencias de consenso, guías de práctica clínica, etc. en sus versiones "online", acceso inmediato a los artículos, etc. permiten que cualquier interesado en tomar una decisión basada en evidencias pueda hacerlo... ¿o no?

2.- Medicalización, selección y consumo de medicamentos

¿Cómo se utilizan estas nuevas herramientas de SM?

Como casi cualquier herramienta creada por el ser humano, su origen y diseño responde a intenciones loables pero la utilización que después se hace de ellas es otro cantar. A veces, las herramientas mencionadas (MBE, ensayo clínico y tecnologías de la información) se utilizan de forma rigurosa y con intenciones de aplicación en la salud de las personas pero, toda herramienta es manipulable y con frecuencia, son utilizadas para fines diferentes para los que fue concebida. En el tema que estamos tratando la clave reside en que los medicamentos y la salud en general, no son sólo bienes sanitarios sino también bienes de consumo que proporcionan beneficios. Es por tanto previsible que las empresas que fabrican medicamentos utilicen estas herramientas para su propósito que es vender más medicamentos y obtener más beneficios.

De hecho, las grandes empresas fabricantes de medicamentos no sólo se han incorporado y se han adaptado a todo este proceso de evolución sino que en muchas ocasiones han sido precursoras y a veces promotoras de forma más o menos transparente de algunas de estas corrientes y tecnologías y las están utilizando de forma inteligente y eficiente para conseguir vender más medicamentos.

A la pregunta *¿cómo vender más medicamentos?*, la respuesta es obvia: hay que conseguir que haya más enfermos. Y así asistimos a la construcción toda una "ingeniería del maquillaje"¹⁴ con el objetivo de introducir nuevos tratamientos en la práctica clínica, aumentar la población que recibe medicamentos y generar mayores beneficios económicos. La consecuencia es que avanzamos hacia una sociedad cada vez más medicalizada, donde el objetivo es tratar a todo el mundo, no ya por una enfermedad que afecta su calidad de vida sino por tener uno o varios factores de riesgo o si no, por sufrir deterioros e inconveniencias susceptibles de recibir tratamiento¹⁴.

Ejemplos de estrategias de medicalización

Hace ya tiempo que aceptamos el hecho de que intervenir sobre factores de riesgo puede ser una manera eficiente de salvar vidas y complicaciones y por eso tenemos en marcha múltiples programas sanitarios basados en la prevención. Sin embargo, pocas veces nos paramos a pensar y a evaluar las consecuencias negativas de esta intervención que se basa en convertir, a personas que eran sanas, en enfermas con la consiguiente carga de stress, ansiedad, depresión, falsos positivos, etc. Medicina preventiva, de acuerdo, pero en ocasiones se han exagerado sus beneficios, o se han dado por supuestos o a veces no se han valorado adecuadamente los perjuicios que conlleva este cambio de "status" que inducimos en las personas¹⁵.

El aumento de la población diana para intervenciones beneficiosas es una estrategia de ampliación de mercado muy antigua y que continúa con plena vigencia. Ejemplos actuales de esta práctica son la cre-

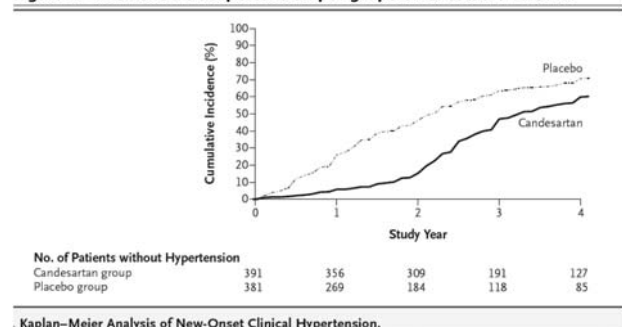
ación de corrientes de opinión orientadas a ampliar los límites del tratamiento hipolipemiante (por debajo de 100 mg/ml), el descenso de las cifras de glucemia para el diagnóstico de diabetes, la consideración de diabéticos en el mismo nivel de riesgo de los pacientes con antecedentes de IAM, los tratamientos con estatinas en pacientes sin colesterol elevado, y la creación de entidades como "prediabetes", "prehipertensión", etc. Todas ellas, estrategias orientadas a aumentar la población subsidiaria de tratamiento con medicamentos que son contempladas en muchas guías y conferencias de consenso y que, sin embargo, no han sido adecuadamente demostradas o que, en el mejor de los casos, no son intervenciones tan eficientes como nos quieren hacer creer.

Moynihan y cols¹⁶ comentan con detalle algunos signos de esta progresiva medicalización: una situación natural deviene en problema de salud que hay que tratar ("visite a su médico" frente a un problema de calvicie), los síntomas leves que son tratados como problemas serios (síndrome de colon irritable), problemas de adaptación, personales o sociales devienen en enfermedades (timidez vs fobia social, falta de asertividad, etc...) son algunos de los ejemplos recogidos en este artículo.

Una nueva tendencia es convencernos mediante ensayos clínicos claramente criticables de la necesidad de intervenir con medicamentos sobre factores de riesgo de...un factor de riesgo. Para ello ha habido, primero que acuñar nuevos términos como "prehipertensión" y "prediabetes" y posteriormente "demostrar" que necesitan tratamiento farmacológico¹⁴.

Han sido publicados recientemente dos ensayos clínicos que son un buen ejemplo de estrategias de medicalización e intervención. Me refiero a un ensayo que pretende demostrar que el tratamiento de la "prehipertensión", es decir, pacientes sin hipertensión (HTA) pero con cifras de TA cercanas a las límite, con ARA -II puede disminuir la progresión a hipertensión (HTA) (estudio TROPHY)¹⁷.

Figura 1.- Incidencia de hipertensión por grupo en el estudio TROPHY



La conclusión de los autores del Trophy es: "A lo largo de 4 años, casi 2/3 de los pacientes del grupo placebo desarrollaron hipertensión. El tratamiento de la prehipertensión con candesartan parece ser bien

tolerado y reduce el riesgo de hipertensión en el periodo de estudio; así, el tratamiento de la hipertensión parece factible”

Cuando se analiza el ensayo (ver figura 1) se observa que lo único que demuestra es que la administración de un antihipertensivo mantiene bajas las cifras de TA mientras éste es administrado (2 años) pero no cuando éste se abandona (los resultados a 2 años fueron 13% vs 40% para desarrollo de HTA pero sólo de 53% vs 63%, diferencia no significativa, a los 4 años) por lo que, en nuestra opinión, incumple requisitos éticos ya que no es necesario realizar un ensayo para demostrar eso. Sin olvidar que el requisito para diagnosticar a una persona de HTA en este estudio es mucho más laxo que en la realidad (puede bastar una sola medida o “la necesidad de tratamiento hipertensivo”). Además si hiciéramos caso a esa recomendación significaría que para conseguir evitar 1 caso de desarrollo de un factor de riesgo tratable como es la HTA, hay que convertir 10 personas sanas en enfermos que toman medicación lo que desde cualquier punto de vista es ineficiente y absurdo.

Pero además, como nos ilustra Soledad Márquez Calderón en su agudo editorial¹⁴, este estudio utiliza varios trucos: conversión de variable continua en dicotómica con criterios favorables al grupo tratado, utilización de variables muy intermedias (factor de riesgo de un factor de riesgo), tiempo de seguimiento favorable al tratamiento y minimización de una información importante: la diferencia entre ambos grupos al final del estudio fue de 2 mm de Hg para TAS y de 1,1 para TAD (no significativo).

El segundo ejemplo es el DREAM¹⁸, estudio que compara dos grupos de personas con intolerancia a la glucosa o glucemia basal elevada, situación clínica denominada prediabetes desde el año 2003, que reciben, un grupo rosiglitazona y el otro placebo y evalúa la progresión de las variables mencionadas a lo largo de 3 años. La conclusión de los autores del DREAM es: “Rosiglitazona 8 mg/día durante 3 años reduce sustancialmente la incidencia de diabetes tipo 2 y aumenta la probabilidad de normoglucemia en adultos con glucemias en ayuno o tolerancia a la glucosa (o ambas) anormales.”

Una lectura atenta del ensayo proporciona otras conclusiones: Este ensayo demuestra que el tratamiento con un hipoglucemiante mantiene más bajas que no tomar nada, las cifras de glucemia basal y tras la prueba de carga a glucosa mientras se administra el hipoglucemiante por lo que, de entrada, incumple requisitos éticos ya que no es necesario otro ensayo para demostrar eso. Además, hay que recordar que el diagnóstico de diabetes precisa la existencia de síntomas o, en su ausencia, una segunda observación donde se detecte la alteración de ambas variables, requisito que los autores del ensayo no respetan.

También encuentra que los pacientes en tratamiento con rosiglitazona presentan una mayor incidencia de problemas cardiovasculares;

para la insuficiencia cardiaca este aumento es estadísticamente significativo.

Así pues, otro ensayo con pretensiones ilógicas ya que pretende que tratemos la diabetes con rosiglitazona antes de que se produzca para prevenir sus complicaciones, cuando el ensayo demuestra que la intervención aumenta algunas de esas complicaciones.

En el tratamiento farmacológico de la diabetes las glitazonas no son de elección. Además no han demostrado beneficio a largo plazo en variables duras. Es decir, que los autores del ensayo pretenden que comencemos a tratar con glitazonas a gente con GBA (glucemia basal alterada) o ITG (intolerancia a la glucosa) antes de que se presente la diabetes y pretenden además que las glitazonas se conviertan en tratamiento de elección de la diabetes pues ¿quién cambiará a metformina cuando se desarrolle o no la diabetes?

Por otra parte, está bien demostrado que, el cambio de hábitos, previene la DM en estas personas en un elevado porcentaje de casos. Parece pues, un primer paso basado en el sentido común cuando sabemos que el desarrollo de DM está muy relacionado con unos hábitos incorrectos.

3.- Los actores y el escenario de esta medicalización

Figura 2.- Los actores y el escenario de la utilización de medicamentos



En la figura 2 se observa que, para este proceso de medicalización, los fabricantes intervienen en los tres niveles decisivos: tienen que conseguir la autorización de las agencias para comercializar sus medicamentos, generar un cuerpo de conocimiento que convenza a los profesionales y actuar sobre los pacientes y asociaciones de pacientes para generar la demanda. A su vez, la autorización por parte de las agencias afecta a los profesionales pues quedan tranquilizados por lo que suponen un visto bueno especializado. Por último, la demanda de los pacientes¹⁹ ejerce presión sobre profesionales para que prescriban y sobre agencias reguladoras para que autoricen con rapidez nuevos medicamentos. El ensayo clínico (diseñado, interpretado y promocionado por el fabricante) es la herramienta clave que logra la autorización y contribuye a establecer el cuerpo de conocimiento en el que se basa el profesional sanitario. A esto hay que añadir que numerosas actividades científicas, tradicionalmente consideradas independientes de la promoción de medicamentos (formación médica continuada, sociedades científicas, congresos científicos, con-

ferencias, investigación pública, publicaciones científicas...) son utilizadas para éste fin a través de la creación de este cuerpo de conocimiento sesgado²⁰. Así queda perfilada y completa la estrategia de promoción de medicamentos.

Agencias reguladoras

Los gobiernos tienen agencias reguladoras con la obligación legal de proteger la salud pública mediante la exigencia de no aprobar ningún medicamento hasta que no haya demostrado adecuadamente eficacia, seguridad y calidad de fabricación. En España tenemos la Agencia Española del Medicamento y por nuestra condición de europeos la agencia europea (European Medicines Agency, EMEA). Los ciudadanos y profesionales sanitarios esperamos rigurosidad y una total independencia de estas agencias; para los fabricantes esta rigurosidad y esta imparcialidad puede ser un serio inconveniente pero la realidad es que finalmente estas agencias están facilitando los intereses de los fabricantes.

En el artículo de Abraham se detalla²¹, cómo poco a poco se ha llegado a una situación en la que las agencias reguladoras dependen económicamente de la industria y obedecen más o menos claramente sus intereses y exponen cuál ha sido la estrategia de la industria farmacéutica para llegar a esta situación.

En un primer paso acusan reiteradamente a las agencias de ineficiencia de excesiva tardanza en analizar toda la documentación y emitir un veredicto y exigen una mayor agilidad en el proceso de aprobación. Su argumento de que estos retrasos en la aprobación iban en detrimento de la salud y de la economía del país ya que entonces, el desarrollo de los medicamentos se haría en otros países, calaba hondo en diferentes estamentos como asociaciones de enfermos, ministerios de industria y de economía, etc.

Algunos autores ya adujeron que, el retraso en aprobar estos medicamentos, no suponía ningún problema de salud ya que todas las indicaciones estaban cubiertas. Como se comenta más adelante el grado de innovación terapéutica de los medicamentos comercializados es más bien escaso, y además, las moléculas nuevas con cierto potencial innovador reciben un tratamiento urgente en la mayoría de las agencias.

Poco a poco los gobiernos han ido asumiendo las reclamaciones de los fabricantes hasta aceptar que, para poder aumentar los recursos de las agencias, los costes de revisión y aprobación de medicamentos sean sufragados al 100% por la industria farmacéutica con lo que se establece una dependencia económica. Además, en varios países de Europa (Alemania, Suecia y UK) se han constituido nuevas entidades reguladoras más independientes del gobierno y más nutridas de personal relacionado o con intereses en la industria farmacéutica. Además, en estas nuevas agencias reguladoras, hay una mayor par-

ticipación de personal del ministerio de industria con lo que las cuestiones de salud pierden algo de protagonismo y se prima cuestiones industriales como la rapidez de aprobación.

Por fin, como colofón, la "europeización" de las autorizaciones ha dado el toque final a esta dependencia de las agencias a la industria farmacéutica. Como es bien conocido coexisten dos sistemas de evaluación y autorización: procedimiento centralizado y reconocimiento mutuo. Este último implica que el primero en reconocer el medicamento, es el que más probablemente recibirá propuestas de la industria y por tanto el pago de las tasas. La consecuencia es que el tiempo de aprobación de un nuevo medicamento ha bajado espectacularmente en todos los países (figura 3).

Figura 3.- Evolución del tiempo de aprobación de nuevos medicamentos en el periodo 1989-2000 en el Reino Unido

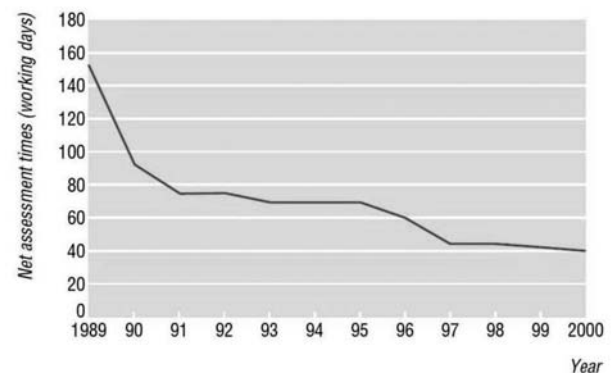


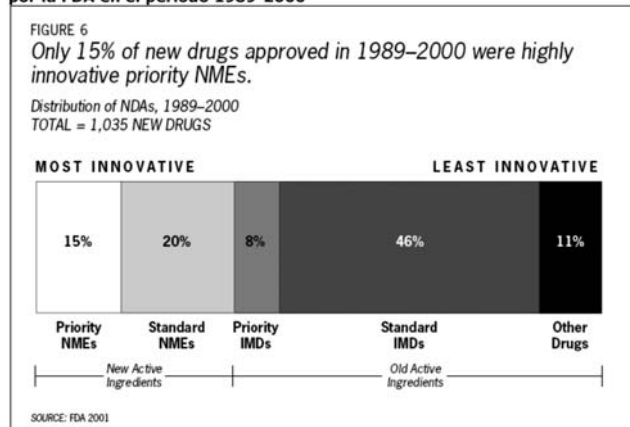
Fig 3 Decreasing approval times for new drugs at the UK Medicines Control Agency, 1989-2000

Así, actualmente se observan bastantes casos en los que un medicamento es aprobado basándose únicamente en un ECC frente a placebo. A partir de aquí, una buena inversión y un adecuado "marketing" pueden conseguir modificar la prescripción de manera mucho más eficiente que lo que lograría la evidencia científica por sí misma²⁰. Por tanto, el fabricante y promotor de los ensayos, no sólo no necesita publicar todos los ensayos, incluidos los negativos, sino que no le interesa ni siquiera hacerlos.

Podría aducirse que, esta más laxa autorización, es positiva para la salud ya que estamos hablando de innovaciones terapéuticas. Así, vemos como según un análisis publicado por profesionales involucrados en la EMEA y en la agencia italiana de medicamentos, de los productos aprobados por la EMEA en el periodo 1995-2003²² el 32% presentan "importante" y 15% "moderado" grado de innovación terapéutica. Los resultados sorprenden y en nuestra opinión, reflejan una actitud que está, como diría el personaje de Eduardo Mendoza y capitán de la nave Horacio II, "cuatro puntos por encima de optimismo y dos por debajo de autocomplacencia" pues disponemos de publicaciones que están muy lejos de esos resultados. Por ejemplo, si leemos el informe de la FDA sobre innovación terapéutica publica-

do en 200223 (actualmente no hay grandes diferencias entre ambos mercados y las que hay, reflejan una mayor rigurosidad de la agencia norteamericana), vemos que sólo el 35% de los productos eran moléculas nuevas (NME), el resto eran productos ya existentes, bien exactamente iguales (Other Drugs), o lo que antes llamábamos “fármacos yo también”, que ahora recibe el eufemismo de “incremental modified drugs” (IMD). De aquellos 35%, sólo el 15% podía considerarse que presentaban alguna ventaja de tipo clínico (que incluye aspectos como aumento del cumplimiento o utilidad en alguna subpoblación) (Priority NME). Personalmente consideramos que los productos realmente innovadores comercializados en los últimos 15 años son mucho menos del 15% (mas bien cercano al 5%) ya que mejoras del cumplimiento, aunque deseables, no es lo que entendemos por avance terapéutico importante que justifique una menor exigencia por parte del registro de medicamentos.

Figura 4.- Clasificación del grado de innovación de los productos aprobados por la FDA en el periodo 1989-2000



La evidencia científica: el ensayo clínico controlado

Actualmente los ECC, son estudios sofisticados, complejos, de documentación y requisitos amplios y complejos con lo que prácticamente sólo están al alcance de la industria privada o sociedades científicas y grupos de estudio poderosos, públicos o privados. El lado bueno es que es una herramienta capaz de responder preguntas de interés sanitario y que ha potenciado el avance de la terapéutica de forma espectacular; actualmente el grado máximo de fiabilidad de una prueba, en el contexto del método epidemiológico, es el ensayo clínico. El lado malo es que es una herramienta manipulable que también esta siendo empleada para influir, de forma deliberadamente sesgada, en las decisiones terapéuticas. Estos resultados manipulados, junto con una enorme inversión en aspectos de promoción, una infiltración absoluta, ubicua y universal en la estructura sanitaria y un inteligente uso de las tecnologías de la información están logrando, que el cuerpo de conocimiento que determina las intervenciones sanitarias de todo tipo, se base en evidencias sesgadas y orientadas a objetivos económicos y no de salud.

Veamos de que adolecen estos ECC: para que los ECC sean de utilidad deben cumplir estas tres condiciones³:

- Los ECC se realizan correctamente y están formulados para responder interrogantes de interés sanitario. Sus conclusiones deben ser fiables (validez interna), ponderadas, reales, relevantes (relevancia clínica) y aplicables a nuestros pacientes (validez externa).
- Los resultados de los ensayos clínicos estas a disposición de los profesionales que un momento u otro realizan selección de medicamentos.
- Los profesionales que interpretan estos ensayos y realizan esta selección de medicamentos, deben ser imparciales, cualificados y sus conclusiones y recomendaciones difundidas e incorporadas a la práctica

Primer requisito: ensayos correctamente formulados, con conclusiones fiables

Cualquier revisión superficial de los ensayos publicados nos muestra hasta que punto la mayoría de los ECC, impecables desde el punto de vista formal, tienen multitud de problemas, fallos o trucos mas o menos manifiestos que dirigen hacia interpretaciones tendenciosas. Hoy en día mediante un ECC, adecuadamente diseñado, se puede demostrar casi cualquier cosa.

Este aserto ha sido demostrado por abundantes estudios y publicaciones²⁴⁻²⁸ que encuentran una asociación entre las conclusiones de los autores y la fuente de financiación del estudio, en sentido de mejores conclusiones para la intervención experimental cuando hay financiación de la industria. Estas conclusiones mejores no pueden achacarse a una menor calidad metodológica. Esto también ha sido demostrado para otras herramientas como el metaanálisis y revisiones sistemáticas²⁹⁻³².

Según algunas de estas revisiones, la clave de estas mejores conclusiones radica en el tipo de comparación, la variable utilizada y el sesgo de publicación²⁵. Más ejemplos de estos “trucos” pueden encontrarse en el editorial de Garattini³³.

Veamos algunas ellas:

- Diseño de un estudio multicéntrico mundial con el medicamento aprovechando las ventajas de un estudio multicéntrico amplio y posteriormente a su realización, es dividido en dos áreas geográficas para publicarlo como dos ECC + un metaanálisis que no es mas que el “pool” de datos de ambos (que no son ambos sino uno sólo). Así, se obtiene de 1 ECC tres publicaciones (ejemplo muy frecuente en los últimos años en los que basta con este ensayo para ser comercializado el medicamento).
- Estudios frente a placebo cuando existe una alternativa útil comercializada: permite demostrar eficacia con un ECC menor y menos

costoso, aunque el medicamento sea peor que la alternativa. Una vez aprobada, nunca se comparará con la alternativa, pues el único que está en condiciones de hacerlo (el fabricante) no tiene interés ya que el medicamento se está vendiendo en base a estrategias de promoción (múltiples ejemplos: gabapentina y pregabalina en dolor neuropático -y todo tipo de dolor-, antipsicóticos atípicos, nuevos antidepresivos, etc.).

c) Usar variables combinadas de distinta relevancia. En la actualidad puede ser difícil demostrar beneficio del nuevo medicamento o de la nueva estrategia de tratamiento sobre alternativas ya existentes como ocurre en el área cardiovascular. En lugar de utilizar una o dos variables primarias y varias secundarias, cosa arriesgada y costosa, si se mezclan en una variable principal compuesta, variables subrogadas de diferente entidad, es más probable que, por azar o por eficacia real en esa variable subrogada, uno de ellas salga significativa y pueda arrastrar hasta la significación al total de la variable; la conclusión está servida.

4) En el campo de los AB: empleo de los estudios de no inferioridad y grupos controles inadecuados, nos permiten concluir que el nuevo AB es igual al anterior, o sea es en el mejor de los casos un 20% peor o mejor, con respecto al AB de comparación (que por cierto también es elegido por el promotor del ensayo). Así un AB con mucha menos experiencia de uso y con un impacto en la ecología bacteriana desconocido tiene sitio en el mercado. Paralelamente se ha intentado demonizar a los AB ya existentes mediante una manipulación de los datos de sensibilidad y resistencia, y para terminar, ya hace tiempo que se ha conseguido que la elección del AB no se haga en función de los resultados de ECC sino en función de los datos "in Vitro" (espectro antibacteriano).

5) Dosis y comparadores no adecuados. El ejemplo más clásico es el de los AINES. Cuando se pretende evaluar toxicidad (casi siempre en este caso) se utilizan dosis no equipotentes (menores) del medicamento a valorar. Así hemos podido contemplar como en los últimos 20 años todos los aines nuevos eran "menos gastrolesivos" que los ya existentes.

6) Presentación de resultados: Ensayos muy grandes son capaces de encontrar significación estadística de resultados muy pequeños y poco relevantes; al utilizar adecuadamente una medida del beneficio como la clásica "% de reducción del riesgo relativo" (RR) no se percibe la escasa relevancia del resultado. Vamos a explicar este aspecto mediante un ejemplo: la intervención sobre el colesterol plasmático.

Habitualmente los resultados de los ECC se presentan con medidas de riesgo relativo (porcentaje de reducción de un problema). Por ejemplo si en un ensayo el grupo intervención presenta una incidencia de mortalidad coronaria o incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) del 1% y el grupo control un 2% el beneficio en términos relativos es del 50% igual que si pasa del 20% al 10% o del 60% al 30% y eso es una forma de las varias que hay para presentación de resultados (tabla 1).

Tabla 1.- Diferentes formas de presentar el beneficio detectado en ECC

Incidencia control	Incidencia intervenc.	Riesgo relativo	Riesgo absoluto	NNT	Acont. evitados/1000/año
3000 (60%)	1500 (30%)	50%	30%	3,3	60
1000 (20%)	500 (10%)	50%	10%	10	20
100 (2%)	50 (1%)	50%	1%	100	2

Las medidas de riesgo absoluto tienen la ventaja de que nos orientan más sobre el impacto sanitario de una intervención. Por ejemplo una reducción del 50% en una complicación CV tiene un impacto muy diferente si se aplica a dos poblaciones con riesgos diferentes; así disminuir un 50% el número de IAM de una población con un riesgo de 20% pasaríamos de tener 20 IAM a tener 10 por cada 100 tratamiento lo que supone que ahorramos 1 IAM cada 10 pacientes que tratamos (número necesario de tratamientos, NNT= 10) pero conseguir ese mismo 50% en una población con 2% significa que pasamos del 2% al 1% y el NNT es de 100 pues necesitamos tratar a 100 pacientes para evitar un IAM. En la tabla 1 se observa como se perciben diferentes niveles de beneficio, según la medida que utilizemos.

Por otra parte no hay que olvidar que la importancia sanitaria de la intervención depende de la importancia y entidad de la variable principal; por ejemplo un NNT de 50 para vidas salvadas es obviamente más beneficioso que el mismo NNT para acontecimientos coronarios globales.

A continuación vamos a ver los diferentes ECC realizados con estadísticas y analizar sus resultados en forma de beneficio

Tabla 2.- Beneficio encontrado en ECC mediante la intervención sobre el colesterol en prevención primaria

	Variable princip.	Incid. grupo Tto	Incid. grupo placebo	Riesgo Absoluto (RR)	NNT	Acontec. Evitados 1000p/año
WOSCOP³⁴ (1995)	Coronario mortal + IAM	174/3302 (5,3%)	248/3293 (7,5%)	2,4% (40%)	42/5 años	4,5
AFCAPS³⁵ (1998)	Coronario mortal no	116/3304 (3,5%)	183/3304 (5,5%)	2% (57%)	50/5 años	4
ALLHAT³⁶ (2002)	Coronario mortal no	380/4170 (9,1%)	421/4185 (10,1%)	1,1% NS	NS	NS
ASCOTT³⁷ (2003)	Coronario mortal + IAM	100/5168 (1,9%)	154/5137 (3%)	1,1% (50%)	95/3,3 años	3,2

Los dos primeros ensayos^{34,35}, incluyen individuos de alto riesgo y se encuentra beneficio aunque no modifican la mortalidad. Debo tratar 42-50 pacientes durante 5 años para conseguir evitar un acontecimiento coronario o lo que es lo mismo: de cada 1000 personas que trato al año, evito 4,5 o 4 acontecimientos coronarios.

El ALLHAT³⁶ es un ensayo pragmático (es decir, refleja condiciones más reales) y no se encontraron diferencias entre los grupos; hubo

muchos acontecimientos probablemente por descensos escasos del colesterol, población anciana y enfoque pragmático. Quizá nos da una idea de lo que ocurre en condiciones reales.

El ASCOTT³⁷ incluyó individuos de riesgo pero con colesterol no muy elevados. Su interrupción prematura fue muy criticada pues, aunque el descenso del riesgo relativo es del 50%, el beneficio sanitario es muy pequeño. Este es un ensayo cuyos resultados, debidamente maquillados, han sido ampliamente difundidos y nos lo han presentado como prueba irrefutable de que ha que tratar con estatinas a personas con riesgo y colesterol normal. Necesitas tratar a 95 personas durante 3,3 años para evitar un IAM o muerte coronaria. O dicho de otra manera: de cada 1000 personas que toman atorvastatina durante 1 año podríamos evitar 3,2 acontecimientos coronarios.

Ninguno de estos ensayos ha demostrado beneficio en mortalidad global excepto el WOSCOP que muestra tendencia (NS) y esto significa exactamente que los beneficios encontrados se equilibran con pérdidas en otros apartados. Y tengamos en cuenta que todavía no hemos balanceado estos beneficios con el número de miopatías y hepatitis que inducen las estatinas en estas poblaciones ya que no son los ECC la herramienta apropiada para valorar estos efectos indeseados.

Tabla 3.- Beneficio encontrado en ECC mediante la intervención sobre el colesterol en prevención secundaria

	Variable principal	Incid. grupo Tto	Incid. grupo placebo	Riesgo Absoluto (RR)	NNT	Ac. 1000p/año
4S³⁸ (1994)	Mortalidad global	182/2221 (8%)	256/2223 (12%)	4% (50%)	25 años	6,2
LIPID³⁹ (1998)	Muerte coronaria	287/4512 (6,4%)	373/4502 (8,3%)	1,9% Mort= 3% (30%)	53 (33) años	3,1 Mort= 5
CARE⁴⁰ (1996)	Coronario mortal + IAM	212/2081 (10,2%)	274/2078 (13,2%)	3% (30%)	33 5 años	6,2
HPS⁴¹ (2002)	Mortalidad Global	1328/10269 (12,9%)	1507/10267 (14,7%)	1,8% (14%)	55 5 años	3,5
PROSPER⁴² (2002)	Coronario mortal + IAM + ictus	408/2891 (14,1%)	473/2913 (16,2%)	2,1% Mort= NS (15%)	48 3 años	7,4 Mort= 0

El 4S³⁸, el CARE³⁹, el LIPID⁴⁰ y el HPS⁴¹ hablan con contundencia del beneficio que se puede encontrar en situaciones ideales cuando se interviene con estatinas en pacientes de elevado riesgo e historia previa de CI u otras situaciones relacionadas (HPS).

Los dos primeros son claros exponente de ECC de calidad y formulados para responder preguntas de interés sanitario con variables de interés sanitario: mortalidad global. Presentan por tanto resultados incuestionables: cada 25 (33) pacientes tratados nos ahorramos una muerte o dicho de otra forma, de cada 1000 pacientes tratados durante un año, evitamos 3,5 y 6,2 muertes

Mención aparte merece el PROSPER⁴² diseñado para demostrar beneficio en ancianos: Disminuyó la mortalidad coronaria pero no la

cardiovascular ni la global ni el ictus. Aumenta la mortalidad por ictus (NS) y la mortalidad por cáncer de 3,1% (placebo) a 4% (pravastatina) por lo que globalmente equipara la tasa de mortalidad por todas las causas en ambos grupos (306 vs 298). Este ensayo sugiere que cuando se es muy mayor, probablemente el daño ya está hecho y no es eficiente realizar intervenciones agresivas.

Tabla 4.- Beneficio encontrado en ECC mediante la intervención agresiva sobre el colesterol para lograr LDL<100 (prevención secundaria)

	Variable principal	Nº Incid. grupo Tto	Incid. grupo placebo	Riesgo Absoluto (RR)	NNT	Ac. 1000p/año
PROVE-IT* (2004)⁴³	Coronario mayor ictus +	470/2099 (22,4%)	542/2063 (26,3%)	3,9% Mort mort cor NS	25 a 3 años	11
TNT** (2005)⁴⁴	Coronario mortal + IAM	548/5006 (10,9%)	434/4995 (8,7%)	2,1% Mort mort cor NS	48 a 5 años	4,5
IDEAL** (2005)⁴⁵	Coronario mayor	411/4439 (9,3%)	463/4449 (10,4%)	1,1% NS	NS Mort y mort cor NS	NS

* SCA; ** CI estable

El siguiente es un ejemplo de cómo se intenta exprimir al máximo el rendimiento de las estatinas, intentado ampliar la población que debería recibirlas: bajar todavía mas la cifra objetivo para el LDL colesterol (<100 mg/dl). Estos ensayos son claramente diferentes pues el primero se realiza con pacientes con síndrome coronario agudo y los otros dos con cardiopatía isquémica (CI) estable. Ninguno de ellos logra mejorar la mortalidad total y la mortalidad coronaria cosas que sorprende sobre todo para el PROVE IT que eran paciente donde esta eventualidad es frecuente (síndrome coronario agudo) y por tanto refleja más fácilmente un supuesto beneficio. Tan sólo logran beneficios marginales (mas evidentes en el PROVE IT) en variables compuestas de diferente rango. El IDEAL no encuentra beneficios en ninguna variable. En nuestra opinión, no esto lo que consideramos "evidencia suficiente" para justificar esta intervención; sin embargo la mayoría de guías y consensos recomiendan disminuir el LDL colesterol por debajo de 100 mg/dl, mediante dosis altas de estatinas. De nuevo, hay que recordar que de este escaso beneficio (si lo hay) hay que restar los problemas de miopatía y hepatotoxicidad que se derivan de un tratamiento agresivo con estatinas en la práctica clínica (condiciones mucho menos favorables que el contexto de un ECC). Por ejemplo en el TNT se detectó hepatotoxicidad en 1% de los pacientes del grupo tratado con estatinas.

Para tener una idea de lo que supone otro ejemplo de intervención beneficiosa y podamos comparar su cuantía con los beneficios encontrados por una intervención tan universalmente aceptada como es el tratamiento del colesterol con estatinas, recogemos en la tabla 5 los resultados de varios ECC⁴⁶⁻⁴⁸ con betabloqueadores (BB) en la insuficiencia cardiaca (ICC).

En estos ensayos se alcanza un descenso del riesgo relativo del 32-39% pero vemos que el impacto sanitario es mucho mayor: La utili-

zación de un BB logra ahorrar entre 38 y 71 muertes por cada 1000 pacientes /año. Pretender bajar el colesterol por debajo de 100 mg/dl en una situación con una mayor mortalidad como el SCA puede evitarnos 11 acontecimientos coronarios por cada 1000 pacientes/año y no modifica la mortalidad por ninguna causa. A esto me refiero cuando hablo de maquillaje de resultados y de exageración del beneficio.

Tabla 5.- Beneficio encontrado en ECC del tratamiento de la ICC mediante betabloqueadores

ECC	Indicación	Incid. control	Incid. Interv	RR	RA	NNT	vidas/1000/año
Cibis-II ⁴⁶	ICC III/IV	17,3%	11,8%	32%	5,5%	18 1,3 años	55
Merit ⁴⁷	ICC II/IV	11%	7,2%	34%	3,8%	28 1 año	38
Copernicus ⁴⁸	ICC III/IV	18,5%	11,4%	38%	7,1%	18 10 meses	71

Es importante resaltar la escasa utilización de BB en esta indicación: hay muchas menos ICC tratados con BB que pacientes con factores de riesgo tratados con estatinas. Cierto es que la situación no es totalmente comparable porque los BB en ICC tienen un manejo delicado no exento de complicaciones, pero no hay que olvidar que otro factor responsable de esta discrepancia es la diferente promoción y marketing de ambas estrategias.

7) El problema de los metaanálisis y las revisiones sistemáticas

En nuestra opinión lo más criticable de algunos grupos relacionados con la metodología de la MBE es la entronización del metanálisis como el mejor nivel de evidencia. En nuestra opinión, el mayor nivel de evidencia es el ECC grande de calidad y confirmado por un segundo ECC. El metaanálisis es una técnica estadística que precisa de una gran rigurosidad para su interpretación. De entrada requiere: 1) homogeneidad en la metodología de los estudios que se agrupan y 2) la seguridad de que están todos los que son. No todos los publicados se buscan adecuadamente y además no todos los estudios son publicados como veremos más adelante.

Una vez más hay abundantes publicaciones que demuestran que la fiabilidad de metaanálisis y revisiones sistemáticas es baja, es variable (por ejemplo las revisiones de la Cochrane son más fiables) y presentan mejores conclusiones cuando provienen del fabricante o profesionales relacionados²⁹⁻³²

Segundo requisito: los resultados de ecc deben estar accesibles; La publicación de ensayos

Los ensayos deben ser suficientemente difundidos, con la suficiente información sobre diseño y sobre resultados, para que los lectores

tengan un juicio propio y razonado sobre su validez, aplicabilidad y sobre sus conclusiones.

Pero además, las aportaciones de cada ensayo debe enjuiciarse de forma integrada, para ver que papel juega con el conocimiento que teníamos hasta ahora, como se compara con las alternativas que ya tenemos y como modifica nuestro juicio sobre cada situación clínica. Este conocimiento se ve complementado con estudios observacionales, metaanálisis y con la aplicación del sentido común para la toma de decisiones clínicas y para la formulación y aplicación de una política sanitaria.

Esto es así porque lo habitual es que un ECC no sea absolutamente determinante en el contexto del conocimiento científico y sanitario de una enfermedad y sea necesario analizarlo en el contexto de otros ECC, estudios observacionales y otros tipos de evidencia.

Dado lo extenso del tema no vamos a analizar en profundidad este problema. Baste con decir que hay consenso general en que la publicación de los ensayos es claramente filtrada y sesgada. Muchos análisis han demostrado que la probabilidad de un estudio de ser publicado depende en gran medida de la magnitud y la dirección de los resultados hallados⁴⁹⁻⁵⁴; es decir, los ensayos "positivos" se publican más que los negativos lo que constituye el llamado sesgo de publicación⁵⁵.

Por tanto, si faltan ensayos, sus resultados no serán conocidos ni aplicados con lo que las decisiones están apoyadas en conocimientos parciales y sesgados. Y esto afecta directamente a la fiabilidad de metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Los fabricantes aducen motivos de competencia industrial (los resultados de un estudio negativo son información valiosa para competidores con productos de la misma línea de desarrollo), pero a nadie se nos escapa que estos resultados negativos son un serio varapalo a los aspectos comerciales. Por último, la publicación sesgada, además de repercusiones negativas en el aspecto científico y sanitario, es criticable desde el punto de vista ético, ya que las personas que tomaron parte en el ensayo lo hacen confiando en que el estudio proporcionará algún beneficio, si bien, en este caso, no a ellos directamente, si por lo menos al conocimiento científico de ese proceso y a la sociedad en general (principio de beneficencia).

Tercer requisito: profesionales imparciales y cualificados

Entendemos por **cualificación**, la capacidad de realizar una interpretación crítica de la evidencia disponible y de hacer una adecuada y equilibrada jerarquización de alternativas.

En mi opinión una buena selección de medicamentos no necesita expertos en bioestadística o epidemiología o metodología. Precisa

algo mas escaso: profesionales con espíritu crítico y escéptico y mucha experiencia en leer y valorar publicaciones. Y la única manera de adquirir experiencia es empezando.

Es cierto que en teoría, las iniciativas adoptadas por las corrientes apellidadas "basadas en evidencias" son la herramienta ideal para cubrir estas carencias: dejemos que grupos de expertos cualificados e imparciales elaboren un material "digerido", un conocimiento interpretado o una "selección de medicamentos": Conferencias de consenso, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, metaanálisis, son los productos que en teoría contienen esa información.

Sin embargo, en la práctica, como hemos visto mas atrás, salvo honrosas excepciones, la rigurosidad brilla por su ausencia lo que nos lleva a si es problema de cualificación o de imparcialidad. Así, en la literatura científica, proliferan las revisiones sistemáticas, claramente no sistemáticas, los metaanálisis "pool" de ECC concretos y las conferencias de consenso con poco sentido crítico. Y al final, la documentación que maneja el 80% de nosotros es de escaso rigor y la corriente mayoritaria que decide que medicamentos utilizamos se fundamenta en evidencias segadas y manipuladas (lo que ingeniosamente se ha denominado Evidence B(i)ased Medicina)⁵⁵.

La imparcialidad y el conflicto de intereses. A nadie se le escapa la ubicuidad con que la industria farmacéutica interviene en nuestro sistema sanitario. Y también es bien conocido por todos, el tipo de relación que establece con los profesionales sanitarios. Por tanto, si empleamos un criterio estricto para definir "conflicto de intereses" resulta que son pocos los que no tienen alguno. Así, no debe extrañarnos, aunque quizá si preocuparnos, que la gran mayoría de nuestras sociedades científicas, nuestros grupos de investigadores, nuestros grupos de conferencias de consenso, mucha de la MBE, nuestra formación postgraduada, los congresos y en general casi todo acto científico, estén subvencionados parcial o totalmente por la industria farmacéutica²⁰.

Tabla 6.- Conflicto de intereses de autores de guías de práctica clínica⁵⁶

Relación	% Autores (n=100)	Media del nº de compañías
Alguna	87	10,5
Honorarios viajes	53	5,4
Honorarios charlas	64	7,3
Honorarios programa educativo	51	4,7
Financia investigación	58	6,7
Empleado/asesor	38	5,7

Este conflicto de intereses alcanza también uno de nuestras mas preciadas herramientas y uno de los factores que mas impacto origina en el manejo de nuestros enfermos como son las guías de práctica clínica. Choudhry y cols⁵⁶ han realizado un estudio transversal para valorar la existencia de conflictos de interés entre los autores (n=192) de guías de práctica clínica americanas y europeas publicadas entre 1991 y 1999 (n= 44). En nuestra opinión, es una estimación "a la baja" ya que el método utilizado es la encuesta a los autores y, en el casi 50% (92/192) que no respondió, es de esperar un

mayor grado de implicación con la industria farmacéutica que entre los que contestaron (tabla 6 y tabla 7).

Tabla 7.- % medio de autores con relación con compañías en cada guía⁵⁶

Enfermedad	Media de % de autores con relación
Asma/EPOC	60
CI	65
ICC	100
Depresión	100
Diabetes	100
Úlcus	100
Hipercolesterolemia	100
Hipertensión	70
Osteoartritis	100
Pneumonia	76

En las versiones publicadas de estas guías, tan sólo en una se hace mención a estos conflictos de intereses. Tan sólo el 9% de los que tenían conflicto de intereses, considera que esto ha influido en su decisión y el 19% de sus compañeros de guía considera que sí lo ha hecho.

4.- ¿Soluciones?

Hemos visto tantas veces cómo medidas racionales se volvían contra nosotros, que ya dudo que exista solución a este problema. Recordemos que nuestras autoridades sanitarias se mueven en la situación esquizoide de tener que velar por un sistema sanitario eficiente y tener que velar por la salud de la economía (es decir de las empresas) lo que, como hemos visto, es una situación claramente contradictoria. Cómo un miembro de Farmaindustria declaraba: "si además de contribuir a la salud, nuestras empresas son productivas, ¿qué mal hay en ello?". Quiero decir, que dado el contexto económico en que nos movemos, lo relatado aquí no debería producir sorpresa. Probablemente, hay que aceptar que una sociedad que prioriza hasta tal punto la obtención de beneficios y el consumismo, tiene lo que quiere.

Para el médico de AP, con la conocida presión asistencial que padece, mi mejor consejo es que cultive el escepticismo y la precaución como modo de encarar los adelantos terapéuticos y que, una vez por semana, acuda, mediante el acceso gratuito que proporciona el ministerio, a la Cochrane Library Plus en español (<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>), y lea las revisiones sistemáticas sobre un solo medicamento de los que esté interesado; en un año, habrá leído información fiable de 52 medicamentos, lo que da bastante juego para hacer frente a una fracción muy sustancial de las patologías que trata. Además, probablemente habrá dejado de utilizar un porcentaje no despreciable de ellos y sus pacientes recibirán los beneficios de una selección de medicamentos juiciosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Comité de Expertos de la OMS sobre selección de medicamentos esenciales. Selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos 615. Ginebra: OMS, 1977
- Rodríguez Moreno Carlos. El asesor de medicamentos (editorial). Atención Primaria 1998; 21: 261-5

3. Sackett DL, Scout W, Rosenberg W, Brian R. *Medicina Basada en la Evidencia*. Madrid, Churchill Livingstone 1997
4. <http://www.cochrane.org/>
5. <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>
6. <http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
7. <http://www.nzgg.org.nz/>
8. <http://www.nice.org.uk/>
9. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance>
10. <http://www.sign.ac.uk/>
11. <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-publicat.htm>
12. http://www.guideline.gov/browse/guideline_index.aspx
13. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/guidelines.html>
14. Soledad Márquez Calderón: La construcción y comunicación del conocimiento en la era de la Medicina Basada en la Evidencia. Implicaciones para la lectura crítica de ensayos clínicos. *GCS* 2006;8:87-91.
15. G Welch, L Schwartz, S Woloshin. What's Making Us Sick Is an Epidemic of Diagnoses. *The New York Times*, 2007, 2 de enero. <http://www.nytimes.com/2007/01/02/health/02essa.html?ex=1325394000&en=5c2db65465a75237&ei=5088&partner=rssnyt&emc=rss>
16. Ray Moynihan, Iona Heath, David Henry. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*; 2002;324:886-91
17. Stevo J, Shawna N, Brent ME, Michael AW, Eric LM, Niko K, Henry RBL, Richard HG, Franz HM, Suzanne OM. Anthony S, (TROPHY Study Investigators) Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
18. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105
19. Steven Woloshin, Lisa M Schwartz, Jennifer Tremmel, H Gilbert Welch. Direct-to-consumer advertisements for prescription drugs: what are Americans being sold?. *Lancet* 2001; 358: 1141-46
20. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative review: The promotion of gabapentina: An analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93
21. John Abraham. Making regulation responsive to commercial interests: streamlining drug industry watchdogs. *BMJ* 2002;325:1164-9
22. Domenico Motola, Fabrizio De Ponti, Pasqualino Rossi, Nello Martín, Nicola Montanaro. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol* 2004;59:475-8
23. National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. *N I C H M f o u n d a t i o n* 2002 www.nihcm.org
24. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002;325:249-52
25. Joel Lexchin, Lisa A Bero, Benjamin Djulbegovic, Otavio Clark. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167
26. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-8.
27. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
28. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
29. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000; 320: 537-40
30. LP Moja, E Telaro, R D'Amico, I Moschetti, L Coe, A Liberati. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38414.515938.8F (7 abril 2005)
31. K Hopyan. The need for caution in interpreting high quality systematic reviews. *BMJ* 2001;323:681-4
32. AW Jørgensen, J Hilden, PC Gøtzsche. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006;333:782-5
33. Garattini How can reeseearch ethics comités Project patients better? *BMJ* 2003;326:1199-1201
34. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al; for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
35. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney W, Shapiro SR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3044.
37. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
38. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
39. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
40. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
41. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

42. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, et al. The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Lancet* 2002;360:1623-30.
43. Cannon CP, Braunwald E, McCabe DJ, Rader JL, Rouleau R, Belder SV, Joyal KA, Hill MA, Pfeffer ALM, Skene. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *NEJM* 2004, 350:1495-504
44. LaRosa JC, Grundy SM, Grundy DD, Waters Ch, Shear P, Barter J, Fruchart AM, Gotto H, Greten JJP, Kastelein J, Shepherd NK, Wenger. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *NEJM* 2005;352:1425-35.
45. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction (IDEAL study): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-2445.
46. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
47. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-07
48. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *NEJM* 2001;344:1651-8.
49. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry for clinical trials. *J Clin Oncol* 1986;4:1529-41.
50. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials* 1987;8:343-53.
51. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992;263:374-8.
52. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.
53. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
54. Urrutia G, Bonfill X, Martí J. En busca de la evidencia perdida. Propuestas para incrementar la transparencia de los ensayos clínicos. En: F Bosch editor. *Aspectos Conceptuales del Ensayo Clínico*. Barcelona: Ed Doyma SL, 2000, 105-114.
55. H Melander, J Ahlqvist-Rastad, G Meijer, B Beermann. Evidence biased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-5
56. Choudhry NK, Stelfox HT, Detky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612-17