

Noviembre 2011

**ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS DE  
MEDICAMENTOS NO DISPONIBLES  
EN ARGENTINA**



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**

*Facultad de Ciencias Químicas*

*Departamento de Farmacia*

Tesis doctoral

**FARM. MAG. DANIELA FONTANA**





# ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS DE MEDICAMENTOS NO DISPONIBLES EN ARGENTINA



Tesis para optar al título de Doctora en Ciencias Químicas

Farm. Mag. Daniela Fontana

Directora de Tesis:

Prof. Dra. María Rosa Mazzieri

Comisión de Tesis:

Prof. Dra. Margarita Cristina Briñón

Prof. Dra. María del Pilar Díaz

Dr. Gianni Tognoni

Evaluador externo:

Prof. Dra. Mabel Valsecia



# AGRADECIMIENTOS

---

El desafío planteado hace más de 5 años ya es un hecho. Haber llegado a esta etapa es el producto de la perseverancia y la paciencia, de un gran entusiasmo y esfuerzo personal. Sin embargo, esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo y acompañamiento de muchas instituciones y personas, con las que especialmente quiero **compartir el orgullo y la inmensa alegría del objetivo cumplido**.

En primer lugar, quiero destacar la posibilidad que he tenido de estudiar en una Universidad pública. Creo que es una buena ocasión para revalorizar esta gran oportunidad. Quiero mencionar especialmente a la Facultad de Ciencias Químicas, y agradecer la confianza y el apoyo institucional brindado para llevar adelante esta tesis. He obtenido mi título de Farmacéutica y ahora de Doctora, en una institución de altísimo nivel académico y prestigio. Nombrar a esta Casa, como mi lugar de formación, me llena de orgullo. Espero devolver a la sociedad, tantos conocimientos adquiridos y experiencias vividas...

Sin duda, no hubiera sido posible llevar adelante este proyecto, si no hubiera contado con un grupo de excelentes profesores, a los que me permito llamar... "mi querida comisión de tesis". En primer lugar, quiero agradecer a la Dra. Mazzieri por haberme "adoptado" en el momento que mi grupo anterior quedó huérfano. ¡Nada es casualidad! Gracias por haberme dicho que sí y animarse conmigo a llevar adelante una propuesta diferente, por la paciencia, por la comprensión, por el entusiasmo, por los momentos compartidos, por las palabras de aliento y su gran capacidad para enseñar. A la Dra. Briñón y a la Dra. Diaz, quienes aceptaron este desafío y apuntalaron en todo momento para seguir en camino. Al Dr. Tognoni, por compartir con nosotros su gran sabiduría y experiencia, con una humildad y generosidad dignas de destacar. Por la paciencia, por lo enseñado, por la confianza, por las oportunidades, por ser como es... una gran persona!

Entre las variadas instituciones que nos apoyaron, quiero destacar a la Secretaría de Ciencia y Tecnología de esta Universidad. La ayuda económica brindada ha sido un gran pilar para llevar adelante este proyecto con una dedicación exclusiva.

Por otro lado, fue indispensable en esta tesis la participación directa de otras instituciones. No puedo dejar de mencionar a aquellas que me abrieron las puertas para implementar las actividades propuestas en este proyecto y me permitieron trabajar con libertad. Gracias al Consorcio Mario Negri Sud de Italia, al Ministerio de Salud

Provincia de Córdoba, a la Municipalidad de la ciudad de Córdoba, a los hospitales públicos y privados que participaron, a la DASPU, a la ANMAT, al CIME y a las asociaciones de pacientes. Muy especialmente quiero agradecer a los profesionales que trabajan en cada institución... junto con ellos pude, no sólo profundizar en la investigación, sino también aprender de sus experiencias y llegar, de alguna forma, a los pacientes.

Quiero agradecer, también, a mis compañeros del Departamento de Farmacia y Orgánica (autoridades, docentes y no docentes), por la compañía, el apoyo y la calidez de tantos momentos compartidos en este período...

Ya voy llegando al centro de la cuestión, esas personas que hicieron que todo el esfuerzo sea más liviano y más ameno... mi grupo de trabajo actual y mis compañeros y amigos de siempre. No encuentro las palabras para agradecer a cada uno de ellos todo lo que han hecho por mí, de una u otra manera, en una u otra etapa de la tesis... gracias por aguantarme, por estar en las buenas y en las malas, cuando quería dejar y cuando quise seguir, cuando quería llorar y cuando no paraba de reír, cuando quería comer y cuando quería dormir, cuando rezongaba y cuando quería innovar, cuando quería hablar y cuando no quería largar palabra....

Y aunque no lo parezca... hay vida fuera de la Facultad!!! Una vida que también me ha bancado, esperado, apoyado y alentado: mis amigos de la vida (los de acá y los de allá) y parte de mi vida, mi familia.... Los quiero mucho, gracias a todos por estar y acompañarme siempre!!...

Por último, agradezco a quién me ha dado fuerzas, alegría, valor y a quien le debo lo que soy... a Dios.

Sin más y con un nudo en la garganta, pero de felicidad por la etapa cumplida.... Los invito a leer lo que ha significado para mí una gran desafío y que hoy, con alegría, les puedo contar... Espero que ahora, algunos, puedan responderse a la pregunta que tantas veces me hicieron... ¡¿Qué haces tanto tiempo en la Facultad?!!

A todos.... ¡¡¡¡MUCHAS GRACIAS!!!!

*Daniela*

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

---

ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	11
INTRODUCCIÓN .....	15
1.1- EL MEDICAMENTO COMO BIEN DE CONSUMO .....	15
1.1.1- DEFINICIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN .....	15
1.1.2- EL CICLO INTEGRAL DEL MEDICAMENTO .....	16
1.1.2.1- LAS ETAPAS .....	16
1.1.2.1.1- Etapas de pre-comercialización .....	17
1.1.2.1.2- Etapas de post-comercialización .....	20
1.1.2.2- LOS ACTORES .....	21
1.2- EL MEDICAMENTO COMO BIEN SOCIAL .....	22
1.2.1- ACCESO, DISPONIBILIDAD Y ASEQUIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS .....	22
1.2.2- LA FALTA DE DISPONIBILIDAD EN EL CONTEXTO DEL CICLO INTEGRAL DEL MEDICAMENTO .....	23
1.3- ENFOQUES EN EL ABORDAJE DEL PROBLEMA DE LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS .....	24
1.3.1- ENFOQUE CLÁSICO. MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES RARAS .....	25
1.3.2- ENFOQUES NO CLÁSICOS .....	27
1.4- SOLUCIONES ADOPTADAS ANTE LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN EL ÁMBITO INTERNACIONAL .....	28
1.4.1- EN RELACIÓN AL ENFOQUE CLÁSICO .....	28
1.4.2- EN RELACIÓN AL ENFOQUE NO CLÁSICO .....	30
1.5- SITUACIÓN EN ARGENTINA .....	31
1.5.1- EL REGISTRO Y LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ARGENTINA .....	31
1.5.1.1- LA AUTORIDAD SANITARIA .....	31
1.5.1.2- LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	32
1.5.2- EL SISTEMA SANITARIO ARGENTINO .....	32
1.5.3- LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN ARGENTINA .....	34
1.5.4- ANTECEDENTES EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN .....	35
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	37
2.1- OBJETIVOS GENERALES .....	37
2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
2.3- HIPÓTESIS .....	37
METODOLOGÍA.....	41
3.1- LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA COMO CIENCIA DE LA SALUD .....	41
3.2- DISEÑO METODOLÓGICO .....	42
3.2.1- LOS TIPOS DE ESTUDIOS .....	42
3.2.2- EL UNIVERSO Y LA MUESTRA .....	44

3.2.3- LAS VARIABLES .....	44
3.2.4- LAS TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	45
3.2.5- PROCESAMIENTO DE LOS DATOS .....	45
3.2.6- LOS ENFOQUES CUALI-CUANTITATIVOS .....	46
3.3- ESQUEMA METODOLÓGICO GENERAL DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN ESTA TESIS.....	48
LA DISPONIBILIDAD: IMPLICANCIAS Y ALCANCES DE LAS NORMATIVAS.....	55
4.1- ESTUDIOS DESCRIPTIVOS COMPARATIVOS.....	55
4.1.1- INTRODUCCIÓN.....	55
4.1.2- OBJETIVOS .....	57
4.1.3- METODOLOGÍA .....	58
4.1.3.1- Análisis de normativas de registro y autorización de medicamentos y otras acciones .....	58
4.1.3.2- Análisis de los medicamentos incluidos en listas de MH .....	58
4.1.3.3- Análisis de la disponibilidad efectiva de medicamentos registrados .....	59
4.1.3.4- Situación en Argentina según normativas vigentes .....	61
4.1.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	62
4.1.4.1- Análisis de normativas de registro y autorización de medicamentos y otras acciones .....	62
4.1.4.2- Análisis de los medicamentos incluidos en listas de MH .....	65
4.1.4.3- Análisis de la disponibilidad efectiva de los MH seleccionados .....	68
4.1.4.4- Situación en Argentina según sus normativas vigentes .....	71
4.1.4.4.1- Vía del uso compasivo de medicamentos .....	71
4.1.4.4.2- Programas Nacionales de Salud Pública .....	74
4.1.5- CONCLUSIONES.....	76
ESTUDIOS DE CAMPO FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS .....	77
5.1- ESTUDIO DE PERCEPCIÓN. ENCUESTAS .....	78
5.1.1- INTRODUCCIÓN.....	78
5.1.2- OBJETIVOS .....	79
5.1.3- METODOLOGÍA .....	79
5.1.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	85
5.1.5- CONCLUSIONES.....	100
5.2- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA .....	101
5.2.1- INTRODUCCIÓN.....	101
5.2.2- OBJETIVOS .....	102
5.2.3- METODOLOGÍA .....	102
5.2.3.1- VE activa: reporte de casos de MND .....	102
5.2.3.2- VE pasiva: análisis de consultas sobre MND recibidas en el CIME.....	104
5.2.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	105
5.2.4.1- VE activa: reporte de casos de MND .....	105
5.2.4.2- VE pasiva: análisis de consultas sobre MND recibidas en el CIME.....	107
5.2.5- CONCLUSIONES.....	114
5.3- OBSERVACIÓN PARTICIPANTE .....	115
5.3.1- INTRODUCCIÓN.....	115
5.3.2- OBJETIVOS .....	116
5.3.3- METODOLOGÍA .....	116
5.3.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	119
5.3.5- CONCLUSIONES.....	125
5.4- ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS .....	125
5.4.1- INTRODUCCIÓN.....	125
5.4.2- OBJETIVOS .....	127
5.4.3- METODOLOGÍA .....	127
5.4.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	131
5.4.5- CONCLUSIONES.....	137



INTEGRACIÓN .....	139
6.1- ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS: ANÁLISIS DE ESTRATEGIAS, METODOLOGÍAS Y CASOS DESCRIPTOS DE MND .....	139
6.1.1- ESTRATEGIAS .....	139
6.1.2- ANÁLISIS DE LAS FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN LA TESIS .....	140
6.1.3- MND MÁS DESCRIPTOS EN CADA CATEGORÍA .....	142
6.2- ANÁLISIS DE CASOS TESTIGOS .....	144
6.2.1. UNA ER, CON MUCHAS OPCIONES FARMACOTERAPÉUTICAS .....	144
6.2.2. UN MEDICAMENTO HUÉRFANO, VIEJO Y PARA MUCHAS ENFERMEDADES .....	150
6.2.3. UNA ENFERMEDAD OLVIDADA O DESATENDIDA .....	157
6.2.4. COMENTARIOS .....	161
CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS	165
7.1- CONSIDERACIONES GENERALES .....	165
7.1.1- EL CONCEPTO O TÉRMINO .....	165
7.1.2- LA DEFINICIÓN .....	166
7.2- EL CONTEXTO .....	167
7.2.1- TÉRMINOS Y DEFINICIONES OFICIALES INTERNACIONALES .....	167
7.2.2- OTROS TÉRMINOS EXISTENTES EN LA LITERATURA .....	168
7.2.3- APORTES DE LOS ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS LOCALES .....	169
7.3- PROPUESTA DEL CONCEPTO Y LA DEFINICIÓN PARA NUESTRO MEDIO .....	170
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS .....	173
8.1- UTILIZACIÓN DE BASES DE DATOS ADMINISTRATIVAS .....	174
8.1.1- INTRODUCCIÓN .....	174
8.1.2- OBJETIVOS .....	174
8.1.3- METODOLOGÍA .....	175
8.1.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	175
8.1.5- CONCLUSIONES .....	179
8.2- ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS EN LA OBRA SOCIAL DASPU .....	179
8.2.1- INTRODUCCIÓN .....	179
8.2.2- OBJETIVOS .....	179
8.2.3- METODOLOGÍA .....	180
8.2.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	180
8.2.5- CONCLUSIONES .....	183
CONCLUSIONES FINALES .....	185
BIBLIOGRAFÍA .....	193
ANEXOS * .....	205
ANEXO 1: EJEMPLOS DE LA COMPARACIÓN INTERNACIONAL DE LISTAS DE MH .....	205
ANEXO 2: EJEMPLOS DE MEDICAMENTOS SOLICITADOS POR VÍA DEL USO COMPASIVO .....	205
ANEXO 3: ENCUESTA ESTUDIO DE PERCEPCIÓN .....	205
ANEXO 4: ENCUESTA ASOCIACIONES DE PACIENTES .....	205
ANEXO 5: EJEMPLOS DEL ESTUDIO DE PERCEPCIÓN .....	205
ANEXO 6: HOJA DE REPORTE DE CASOS .....	205
ANEXO 7: HOJAS DE REGISTRO DE LA OBSERVACIÓN PARTICIPANTE .....	205
Anexo 7 a) Ambulatorios (médicos) .....	205
Anexo 7 b) Ambulatorios (farmacia) .....	205
Anexo 7 c) Internados (médicos, farmacia, enfermería) .....	205



# ABREVIATURAS Y SIGLAS

---

- ADMET:** Administración, Distribución, Metabolismo, Eliminación y Toxicidad
- AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (España)
- AIFA:** *Agenzia Italiana del Farmaco* (Agencia Italiana del Medicamento; Italia)
- ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (Argentina)
- ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; Brasil)
- ATC:** Anátomo-Terapéutico-Químico (Clasificación OMS)
- BAN:** *British Approved Name* (nombre genérico aprobado en Gran Bretaña)
- BD:** Base de Datos
- BPF:** Buenas Prácticas de Farmacia
- CIE-9:** Código Internacional de Enfermedades
- CIME:** Centro de Información sobre Medicamentos (FCQ, UNC)
- CEMECO:** Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba
- CJD:** Creutzfeldt-Jakob (enfermedad de)
- CMNS:** Consorcio Mario Negri Sud
- CRF:** Clínica Reina Fabiola
- DASPU:** Dirección de Asistencia Social del Personal Universitario de la UNC (Obra social)
- DCI:** Denominación Común Internacional (OMS)
- DIGEMID:** Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (Perú)
- E:** Enfermera
- ED:** Enfermedades desatendidas, olvidadas o de la pobreza
- ELA:** Esclerosis Lateral Amiotrófica
- EMA:** *European Medicines Agency* (Agencia Europea del Medicamento; UE)
- EPhMRA:** *European Pharmaceutical Market Research Association* (Asociación Europea de Investigación en Mercado Farmacéutico; UE)
- EP:** Estudio de Percepción de Profesionales Sanitarios
- ER:** Enfermedades Raras
- EUM:** Estudio de Utilización de Medicamentos
- EUM-HIM:** Estudio de Utilización de Medicamentos - Hospital Infantil Municipal
- EUM-HNC:** Estudio de Utilización de Medicamentos - Hospital Nacional de Clínicas

**F:** Farmacéutico

**FH:** Formulación Huérfana

**FCQ:** Facultad de Ciencias Químicas

**FDA:** *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos; EE.UU)

**FF:** Forma Farmacéutica

**GEISER:** Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras

**GH:** Somatotropina humana u hormona de crecimiento humana (por sus siglas en inglés *growth hormone*)

**GMP:** Good Manufacturing Process (Buenas Prácticas de Manufactura)

**HAP:** Hipertensión arterial pulmonar

**HC:** *Health Canada* (Canadá Salud; Canadá)

**HIM:** Hospital Infantil Municipal

**HN:** Hospital de Niños

**HNC:** Hospital Nacional de Clínicas

**HRC:** Hoja de Reporte de Casos

**HR:** Hospital Rawson

**HSR:** Hospital San Roque

**IC:** Intervalo de Confianza

**IUPAC:** *International Union of Pure and Applied Chemistry* (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada; Clasificación)

**I+D:** Investigación y Desarrollo

**M:** médico

**MBE:** Medicina Basada en la Evidencia

**MH:** Medicamentos Huérfanos

**MHA:** Medicamentos Huérfanos Aprobados

**MHD:** Medicamentos Huérfanos Designados

**MHLW:** *Ministry of Health, Labour and Welfare* (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social; Japón)

**MND:** Medicamentos No Disponibles

**MSF:** Médicos sin Fronteras

**NCA:** No Comercializado en Argentina

**NORD:** *National Organization for Rare Disorders* (Organización Nacional de Desórdenes Raros; EEUU)

**MP:** Maternidad Provincial

**OL:** *Off-label* (uso fuera de indicaciones aprobadas oficiales)

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ONG:** Organización no Gubernamental

**OP:** Observación Participante

**OR:** *Odds Ratio* o Razón de Odds

**ORDR:** *Office of Rare Disease Research* (Oficina de Investigación en Enfermedades Raras; EEUU)

**PA:** Principio Activo

**PASS:** Para-amino Salicilato de Sodio

**PF:** Preparación Farmacéutica

**RAM:** Reacción Adversa a Medicamentos

**RL:** *Record Linkage*

**RePIS:** Registro Provincial de Investigadores Sanitarios

**REA:** Relación Estructura Actividad

**SEU:** Secretaría de Extensión Universitaria

**SeCyT:** Secretaría de Ciencia y Tecnología

**SF:** Servicio de Farmacia

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**SNG:** Sonda Nasogástrica

**TBC:** Tuberculosis

**TGA:** *Therapeutics Goods Administration* (Administración de Bienes Terapéuticos; Australia)

**UTI:** Unidad de Terapia Intensiva

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**UCCO:** Unidad de Cuidados Coronarios

**UE:** Unión Europea

**UNC:** Universidad Nacional de Córdoba

**USAN:** *United States Adopted Name* (nombre genérico utilizado en EEUU)

**VE:** *Vigilancia Epidemiológica*

**VUCM:** Vía del Uso Compasivo de Medicamentos





# INTRODUCCIÓN

---

## 1.1- EL MEDICAMENTO COMO BIEN DE CONSUMO

### 1.1.1- DEFINICIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

Son diversas las definiciones encontradas en la literatura sobre el medicamento. La Farmacopea Nacional Argentina, lo define como “toda preparación o producto farmacéutico empleado en la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en la persona a quien se lo administra. Un producto farmacéutico puede tener uno o varios principios activos (PA) o fármacos y excipientes, formulados bajo una determinada forma farmacéutica (FF) que le confiere determinadas características físicas y morfológicas para su correcta dosificación, conservación y acción farmacológica” (1).

Respecto a los PA, existen diferentes nomenclaturas (2, 3), las cuales son utilizadas de acuerdo al contexto de comunicación en el que se empleen. Por un lado, existen aquellas sin propietario, como los nombres químicos sistemáticos y semi-sistemáticos (IUPAC, CAS etc.), los que describen la estructura química del PA. También, se los puede mencionar por sus nombres **genéricos** o **denominaciones comunes** nacionales (USAN; BAN; etc.) o **internacionales (DCI**, adoptados por la OMS), los cuales son utilizados por los profesionales de la salud, dado que son más simples y fáciles de recordar que los anteriores (2, 4). Otra posibilidad, es el uso de códigos para fármacos que están en investigación. Por otra parte, para hacer referencia a un medicamento, existen los nombres comerciales, establecidos por quien los comercializa y que generalmente es una marca registrada (2, 3, 5). Para los medicamentos genéricos, suele usarse el nombre genérico, seguido del nombre del laboratorio que lo elabora.

Del mismo modo que existen diferentes nomenclaturas, también hay variadas formas de clasificar los fármacos. Se pueden usar criterios como, la estructura química, el origen, el modo de acción, la acción farmacológica o terapéutica, el mecanismo de acción, de acuerdo al lugar del cuerpo sobre el que actúan, o por la enfermedad que ellos curan. Ante la necesidad de criterios integradores y consensuados, surgieron

combinaciones de los anteriores. Los dos más importantes son los sistemas Anátomo-Terapéutico-Químico, tal como el adoptado por la European Pharmaceutical Market Research Association (EPHmRA) (6) y el propuesto por la OMS, llamado código ATC (7).

La **Clasificación ATC** de la OMS (7) proporciona a cada fármaco un código de 7 caracteres que se forma por una combinación de letras y números. Este sistema de codificación, al igual que el de la EPHmRA (6), en un primer nivel incluye a 14 grandes grupos anátomo-farmacológicos:

- ✍ Aparato digestivo y metabolismo (A).
- ✍ Sangre y órganos hematopoyéticos (B).
- ✍ Sistema cardiovascular (C).
- ✍ Dermatología (D).
- ✍ Sistema genitourinario y hormonas sexuales (G).
- ✍ Preparados hormonales de acción sistémica, excepto hormonas sexuales (H).
- ✍ Antiinfecciosos generales para uso sistémico (J).
- ✍ Antineoplásicos e inmunomoduladores (L).
- ✍ Sistema músculo-esquelético (M).
- ✍ Sistema nervioso (N).
- ✍ Antiparasitarios, insecticidas y repelentes (P).
- ✍ Aparato respiratorio (R).
- ✍ Órganos de los sentidos (S).
- ✍ Varios (V).

Cada uno de estos grupos está subdividido hasta cuatro niveles más: el segundo y el tercer nivel forman los subgrupos terapéutico y terapéutico-farmacológico; el cuarto determina el subgrupo farmacológico y el quinto designa a cada fármaco de manera individual. Por ejemplo, el código ATC del Dacepam es N05BA01, lo que significa:

N	Sistema Nervioso Central (grupo anatómico-farmacológico)
N05	Agentes psicolépticos (grupo terapéutico)
N05B	Tranquilizantes (subgrupo terapéutico-farmacológico)
N05BA	Derivados de benzodiacepina (grupo farmacológico)
N05BA01	Dacepam (sustancia individual)

## 1.1.2- EL CICLO INTEGRAL DEL MEDICAMENTO

### 1.1.2.1- LAS ETAPAS

Todo medicamento, para existir como tal, debe cumplir una secuencia de pasos interrelacionados en su tránsito por la comunidad, desde que la molécula es descubierta o diseñada, hasta que es utilizado en un paciente. Esto suele conocerse como **ciclo integral del medicamento**. A continuación se lo describirá brevemente, ya que servirá como punto de partida y referencia para posteriores análisis.

Las etapas del descubrimiento de fármacos y desarrollo de medicamentos, también llamadas etapas de I+D, representan un proceso largo (entre 8 a 12 años) y complejo. Requiere, además, una gran inversión en recursos humanos y materiales y con resultados impredecibles. Según datos provistos por las principales empresas farmacéuticas multinacionales, se necesitan entre 300 y 900 millones de dólares para



poner un medicamento en el mercado. Cada nuevo fármaco es fruto de un intensivo proceso de búsqueda, durante el cual se examinan todas las posibilidades para desarrollar el medicamento más eficaz, seguro y de calidad. Miles de ideas han de ser estudiadas, antes de conseguir que unas pocas moléculas superen los rigurosos controles y ensayos necesarios (8).

La I+D de los medicamentos se puede dividir en dos grandes etapas, las previas y las posteriores a la autorización para la comercialización. Las primeras comprenden todas aquellas actividades relacionadas al descubrimiento de nuevos fármacos, a los estudios preclínicos (en animales) y finalmente a los clínicos (en humanos). La etapa posterior al registro del medicamento y la autorización para comercialización por la autoridad sanitaria, se centra en los estudios de fase IV (producción en masa, nuevas indicaciones, farmacovigilancia, entre otras). Aquí también quedan incluidas las otras acciones profesionales relacionadas con su uso, tal como la prescripción, la dispensación y la administración.

En las siguientes secciones describiremos cada una de las etapas del ciclo de I+D mencionadas anteriormente (2, 3, 9-12).

#### 1.1.2.1.1- Etapas de pre-comercialización

⇒ Fase de descubrimiento: el proceso de búsqueda de un nuevo fármaco, comienza identificando las áreas médicas con necesidades no cubiertas y los grupos biológicos, receptores o dianas terapéuticas que pueden servir de punto de partida para desarrollar fármacos viables. Involucra, principalmente, la síntesis o el aislamiento de la sustancia activa, el análisis de las relaciones estructura actividad (REA) y la determinación de las propiedades físico-químicas (pKa, lipofilicidad, etc.), biofarmacéuticas (biodisponibilidad, solubilidad, permeabilidad), farmacocinéticas (administración, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad o ADMET).

Cuando comienza el proceso, los expertos analizan una media de un millón de sustancias susceptibles de dar lugar a un nuevo fármaco. Luego de diferentes estrategias (selección de alto rendimiento, modelado molecular, química combinatoria, genómica, etc.), se evalúan los diferentes compuestos, con el fin de identificar los activos y con mejores propiedades moleculares *drug-like* (líderes). De 100.000 moléculas estudiadas, aproximadamente 10 llegan a ser candidatos terapéuticos y de ellos, sólo un fármaco llega a ser un medicamento autorizado para la comercialización. Las **Química Medicinal o Farmacoquímica** propone herramientas adecuadas para realizar un diseño racional de los fármacos de manera de ahorrar tiempo y dinero.

⇒ Fase preclínica: los compuestos seleccionados en la fase previa, son analizados en animales para determinar la seguridad, la forma de administración y la actividad biológica. Para ello, en esta etapa, se llevan a cabo estudios farmacológicos o farmacodinámicos (interacción fármaco-organismo), toxicológicos (efectos adversos, teratogenia, mutagénesis), biofarmacéuticos, farmacocinéticos, de preformulación, formulación y estabilidad de los fármacos seleccionados con actividad terapéutica. También, se valoran sus potencialidades desde el punto de vista económico.

El resultado final de esta fase es la selección de la sustancia candidata, que ha mostrado las mayores tasas de seguridad y eficacia y, por lo tanto, susceptible de ser

comercializada como medicamento. Una vez seleccionada la molécula, se remiten los resultados de los estudios preclínicos a las Autoridades Sanitarias para obtener, así, la autorización para iniciar los ensayos clínicos.

⇒ Fase clínica: es cuando comienzan los ensayos clínicos en los seres humanos de unas pocas sustancias candidatas. En esta etapa, se distinguen diferentes fases las que varían, principalmente, según el tipo de individuos (sanos o enfermos) y la cantidad de involucrados en cada una de las Fases.

La Fase I, constituye el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Corresponde fundamentalmente a estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Normalmente, se realiza en voluntarios sanos (varones), para la evaluación preliminar de la tolerancia, la evidencia de acciones farmacológicas, los rangos y regímenes seguros de dosificación, la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. En esta fase, no se estudia la eficacia del fármaco o intervención médica, ya que no emplea pacientes sino voluntarios **sanos** (alrededor de 30-60 sujetos/ensayo).

La Fase II, comprende la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con un número limitado de **pacientes** o sujetos que padecen la enfermedad (alrededor de los 200-300 pacientes). Estos estudios pueden servir como un proceso de selección para elegir los fármacos con verdadero potencial, para ser desarrollados en fase III. Proporcionan información preliminar sobre la eficacia del fármaco y suplementan los datos de seguridad, obtenidos en la fase I. Esta etapa, sirve también para determinar el rango de dosificación apropiado. Por lo general, son ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

La Fase III, se realiza con un número de **pacientes** que oscila entre los 500 y los 5000 y, por lo general, son estudios multicéntricos. Incluyen un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores. El fin principal es valorar la eficacia y seguridad de un fármaco nuevo, bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar cuando éste se encuentre en el mercado. La seguridad sigue siendo uno de los objetivos principales, si bien, los efectos tóxicos predecibles del fármaco en estudio tendrían que haber sido detectados en las Fases I o II. La Fase III debe establecer la incidencia de los efectos secundarios comunes e, idealmente, indicar qué tipo de pacientes tienen un riesgo especial para desarrollar efectos secundarios menos frecuentes.

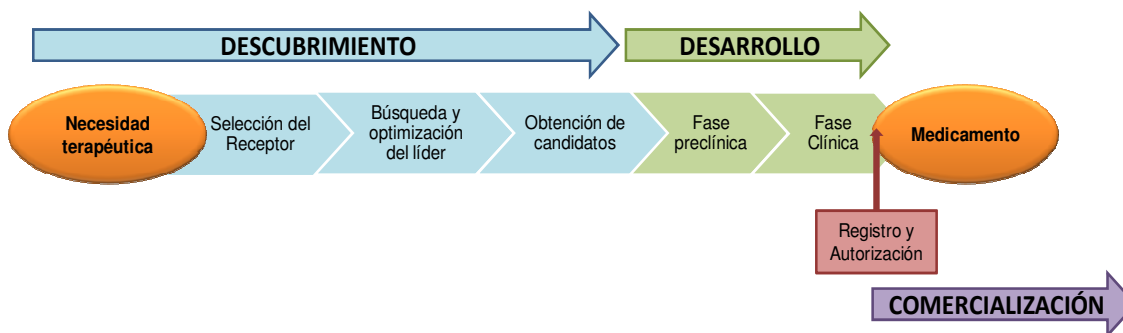
⇒ Fase de registro y autorización: los datos obtenidos para los fármacos en los estudios preclínicos y clínicos, son remitidos a la Autoridad Sanitaria o Agencia Reguladora, dónde se desee registrar para comercializarlos como medicamentos. Los requisitos necesarios para conseguir el registro y la autorización están especificados en normativas legales, que cada país define.

Por lo general, **el procedimiento de registro** involucra la presentación, por parte de la industria, de toda la documentación obtenida en los estudios preclínicos y clínicos, como así también, las características del medicamento en cuanto a la composición (PA, FF, excipientes, etc). Además, deben incluirse las recomendaciones para su uso tales como, la indicación, la dosis, la pauta de tratamiento, las vías de administración, los datos farmacocinéticos, las precauciones, efectos adversos, interacciones, etc.

La **aprobación para la comercialización** del medicamento registrado, se obtiene luego de evaluar que toda la documentación presentada esté completa, acorde a los requerimientos solicitados y que se elabore el primer lote. Si el medicamento cumple con las condiciones de calidad, efectividad y seguridad, es aprobado por la Autoridad Sanitaria y puede comercializarse. Cada país establece el tiempo por el cual es válida dicha autorización (por lo general 5 años). Una vez obtenida la aprobación, el fármaco debería ser comercializado lo más rápidamente posible.

La información sobre los medicamentos autorizados para la comercialización en cada país, se pone a disposición de los profesionales de la salud y de los pacientes. Actualmente, dicha información es accesible a través de Bases de Datos (BD), disponibles en las páginas web de cada Agencia Reguladora.

En la Figura 1.1, se esquematizan las etapas de descubrimiento y desarrollo que deben superar los medicamentos para ser aprobados por la Autoridad Sanitaria para la comercialización.



**FIGURA 1.1.** Etapas de Pre-comercialización de medicamentos

Cabe destacar que a lo largo de las etapas de I+D los laboratorios pueden patentar sus innovaciones respecto a las moléculas, las formulaciones, los mecanismos de producción y las indicaciones del medicamento. Las patentes otorgan una protección de la propiedad intelectual y derechos de exclusividad. Mediante sucesión de patentes, las industrias farmacéuticas pueden prolongar el periodo de exclusividad de sus productos, aun cuando las presentaciones anteriores de la misma molécula hayan quedado libres (13, 14). Esto sucede frecuentemente cuando se solicita para una nueva indicación, vía de administración o el uso en un grupo de pacientes particulares (por ejemplo, niños), entre otras.

Los medicamentos que ya no están protegidos por una patente, pueden ser libremente producidos por otros laboratorios y suelen conllevar un menor precio. Cuando las distintas Agencias Sanitarias aseguran biodisponibilidad<sup>1</sup> y bioequivalencia<sup>2</sup> de las copias, frente a medicamentos de referencia, se los llama medicamentos genéricos. En algunos países existen políticas específicas en este sentido (13, 15, 16).

<sup>1</sup> “Es la velocidad y cantidad con la cual un PA es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponibles en forma inalterada en la circulación general” (1)

<sup>2</sup> “Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si su biodisponibilidad después de su administración en la misma dosis molar es semejante a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos” (1)

### 1.1.2.1.2- Etapas de post-comercialización

⇒ Fase IV: corresponden a los estudios posventa, es decir, aquellos que se realizan con medicamentos ya comercializados. Tienen como finalidad la farmacovigilancia del producto, incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo, así como posibles efectos del fármaco sobre la patología en sí misma o en estudios de morbilidad y mortalidad. En la fase IV, también es posible estudiar nuevas indicaciones del producto, nuevas formulaciones y formas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos. Las herramientas proporcionadas por la **Farmacoepidemiología** son las adecuadas para la realización de este tipo de estudios (Capítulo 3).

⇒ Fabricación: es un proceso que comienza una vez que el medicamento ha sido registrado y autorizado. Esta fabricación debe llevarse a cabo siguiendo estrictos controles de calidad según las "Buenas Prácticas de Fabricación, Elaboración o Manufactura" (GMP por sus siglas en inglés) (17). Estas normas, incluyen las materias primas, el personal implicado, los locales y equipos, como así también la documentación que debe tener la empresa o farmacia donde se elabore un medicamento. Una vez fabricado bajo estas estrictas normas de calidad, se entrega a los entes gestores para su distribución.

⇒ Distribución: el transporte, en condiciones adecuadas para cada producto hasta el lugar de dispensación, es un paso muy importante. El medicamento debe estar listo para su uso inmediato y llegar en buen estado, con información adecuada y tiempo de validez suficiente. A este respecto, la legislación de los distintos países, también determina las condiciones y responsabilidades que deben exigirse, con el objeto de seguir garantizando la calidad del medicamento.

⇒ Almacenamiento: tanto los almacenes de distribución a gran escala (droguerías, depósitos), como los pequeños lugares de almacenamiento (farmacias, hospitales, botiquines), deben garantizar la conservación adecuada de cada medicamento, en las condiciones necesarias de temperatura, humedad, luz, limpieza y aireación. Así mismo, debe realizarse un estricto control de los *stocks* para garantizar la disponibilidad del medicamento existente y evitar robos y pérdidas por caducidad.

⇒ Prescripción: consiste en elegir el medicamento adecuado para una persona concreta, con un problema de salud determinado. Para esto, es necesario que el prescriptor conozca bien los medicamentos, es decir, sus indicaciones y contraindicaciones, la dosis, período del tratamiento, su costo, sus efectos secundarios, sus interacciones, las alternativas existentes, etc. Además, es indispensable que establezca un buen diagnóstico del problema de salud. Finalmente, debe tener presente las características particulares de la persona en lo referente a edad, peso, características genéticas particulares, modo de vida, cultura, etc.

⇒ Dispensación: es el momento en que el medicamento es entregado al paciente y se le explica cómo debe utilizarlo. Es un punto crítico para asegurar un uso racional del medicamento, dónde debe asegurarse la perfecta comprensión del mensaje por parte del paciente. Este acto debe ser realizado o controlado por el farmacéutico. Para ello, es necesario que este profesional conozca las características del medicamento y del paciente. Debe transmitirle cuándo, cómo y por cuánto tiempo debe utilizar el

tratamiento, como así también, los posibles efectos adversos o secundarios que pueden aparecer tras su administración. El seguimiento farmacoterapéutico es una actividad fundamental que va unida a la dispensación.

⇒ Administración: es el momento en el que el paciente toma su medicación, sea por sí mismo o con la ayuda de un cuidador o personal sanitario. Este paso debe tenerse muy en cuenta para asegurar la efectividad de los medicamentos administrados. Se deberán considerar factores culturales, sociales, ambientales e higiénicos. Una vez que un paciente dispone del medicamento que necesita, su efectividad va a depender, fundamentalmente, del cumplimiento del tratamiento prescrito. Sin embargo, y aunque todo haya sido realizado correctamente hasta este momento, la respuesta individual de cada persona puede no ser la esperada. Por ello, es básico la observación del efecto que el medicamento produce en el paciente, tanto deseado como no deseado.

⇒ Desecho: los restos de medicamentos que no han sido utilizados por el paciente y aquellos que han caducado, deben ser correctamente eliminados, para que no se conviertan en un riesgo de salud ambiental. Este proceso debe realizarse en un marco legal, a través de agencias expertas. El grado de colaboración ciudadana, así como del personal sanitario, son fundamentales para que el proceso de eliminación se realice con éxito (18).

En la Figura 1.2, se esquematizan las etapas de post-comercialización de medicamentos una vez que son aprobados para la comercialización por la Autoridad Sanitaria.

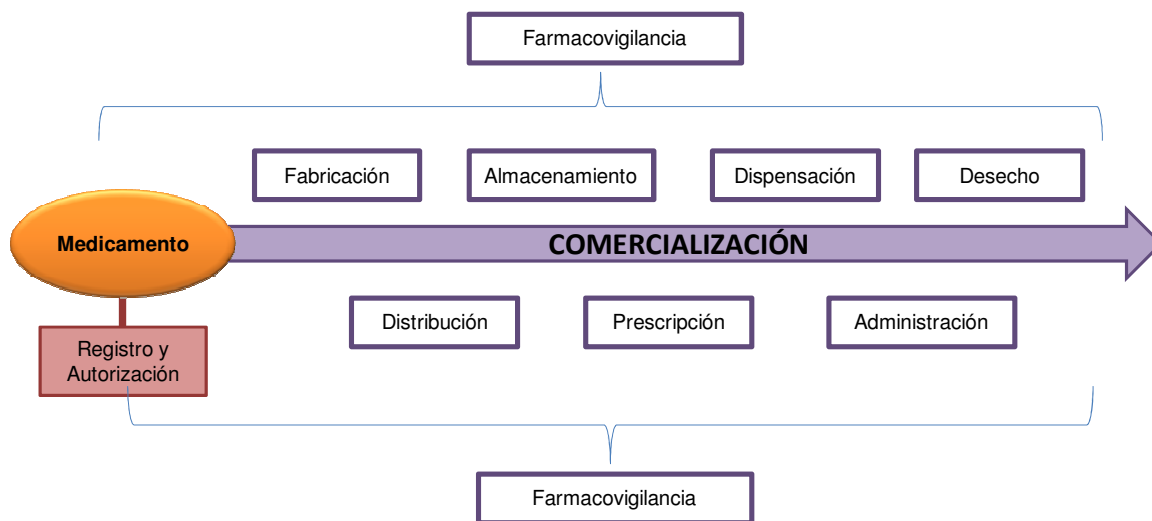


FIGURA 1.2. Etapas de post-comercialización de medicamentos

### 1.1.2.2- LOS ACTORES

En el ciclo integral del medicamento están involucrados varios actores, los cuales participan en cada una de las etapas arriba descriptas, con diferentes funciones y responsabilidades según sus incumbencias e intereses. Entre ellos se destacan las instituciones públicas y privadas, como así también profesionales y el propio paciente.

Dentro de los organismos vinculados se encuentran, entre otros, la industria farmacéutica, que desea comercializar determinado medicamento; la Autoridad Sanitaria, encargada de la autorización, el registro y la fiscalización de diferentes actividades de la pre y post-comercialización; las Universidades, que actúan como soporte académico y científico; el Estado, como responsable de las políticas sanitarias en un país que debe asegurar el acceso a los medicamentos.

Por otro lado, si bien el medicamento puede considerarse un bien de consumo, tiene características únicas que lo distingue de otros productos, ya que implica en su utilización a diferentes actores: lo utiliza el paciente, lo prescribe el médico, lo dispensa el farmacéutico y, cuando no es posible que el propio paciente o cuidador lo administren, se recurre a un enfermero. En algunas ocasiones lo paga el sistema público de salud y, en otras, el usuario a través de las obras sociales o en forma particular.

## 1.2- EL MEDICAMENTO COMO BIEN SOCIAL

### 1.2.1- ACCESO, DISPONIBILIDAD Y ASEQUIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Los medicamentos son las herramientas terapéuticas más utilizadas, y tanto el consumo como el gasto correspondiente, han crecido rápidamente. Es responsabilidad de la ciudadanía y, en particular de los gobernantes, promover iniciativas que conduzcan a un acceso equitativo y racional a la salud y por lo tanto a los medicamentos. Acceder a la atención de salud, y por ende a la farmacoterapia necesaria, es un derecho humano fundamental, consagrado en tratados internacionales y reconocido por gobiernos de todo el mundo (19-22).

Sin embargo, la OMS estima que al menos una tercera parte de la población mundial todavía no accede a los medicamentos esenciales, ya sea porque no están disponibles o son demasiado caros, o porque no existen servicios adecuados o profesionales capacitados para prescribirlos (20, 22, 23). Para asegurar a los pacientes el acceso a la farmacoterapia, los países necesitan formular y aplicar políticas nacionales de medicamentos, como un componente de las políticas nacionales de salud (22, 24).

En su sentido más amplio, una política farmacéutica nacional debe promover la equidad y facilitar que el sector farmacéutico sea sostenible. Los objetivos generales de una política farmacéutica nacional son asegurar:

- El acceso, entendido como la disponibilidad equitativa y asequibilidad de los medicamentos esenciales, incluidos los de la medicina tradicional;
- La calidad, la inocuidad y la eficacia de todos los medicamentos;
- La promoción del uso de los medicamentos en forma terapéuticamente racional y económicamente eficiente, por parte de los profesionales sanitarios y los consumidores.

Siempre y cuando el problema de salud de un paciente implique recurrir a medicamentos, estos deben ser accesibles, definiendo accesibilidad como la suma de **disponibilidad** más **asequibilidad**. Así, la **no disponibilidad** puede ser una de las causas por las cuales el paciente no accede a la terapia farmacológica necesaria, es

decir, **el medicamento tiene que estar para que se lo pueda tener**. En la Figura 1.3 se esquematiza lo planteado.



**FIGURA 1.3.** La disponibilidad como componente de la accesibilidad de medicamentos

Normalmente, la falta de un producto en el mercado se atribuye a cuestiones económicas pero, tratándose de medicamentos, la situación es más compleja. A los factores económicos, fuertemente vinculados a los intereses de la industria farmacéutica y al costo cada vez mayor en I+D, se suman otros, como por ejemplo:

- Los problemas éticos, propios de las fases clínicas,
- La adecuación de marcos regulatorios apropiados, cada vez más exigentes,
- Las cuestiones epidemiológicas, relacionadas a la existencia de grupos especiales de pacientes (pediatría, geriatría, etc.) y a la prevalencia y distribución de las enfermedades en la población y en las diferentes regiones, etc.

Es decir, un paciente puede tener un diagnóstico correcto, haber recibido la prescripción adecuada y poseer el dinero para pagar el tratamiento pero, **si el medicamento no está disponible**, tendrá problemas para acceder a él, o no accederá y, por lo tanto, **no podrá solucionar su problema de salud**.

La falta de disponibilidad de medicamentos es una preocupación tratada a nivel mundial. En algunos países desarrollados se han planteado soluciones acordes a su realidad, mientras que en Argentina las políticas de medicamentos no prevén un abordaje integral del tema.

### **1.2.2- LA FALTA DE DISPONIBILIDAD EN EL CONTEXTO DEL CICLO INTEGRAL DEL MEDICAMENTO**

En las etapas de I+D antes mencionadas, se podrían señalar diversas situaciones que pueden dar origen a problemas de disponibilidad de medicamentos:

- a) Que no se conozca un PA o tratamiento eficaz.
- b) Que el PA se conozca, pero que las restantes actividades de I+D aún se encuentren en proceso o que se hayan abandonado. Podemos encontrar dificultades en las fases preclínicas (problemas de síntesis, de formulación, de estabilidad, de biodisponibilidad, de modelos animales adecuados para ensayos toxicológicos, etc.) o en las fases clínicas (problemas éticos, de números de pacientes suficientes, entre otros).

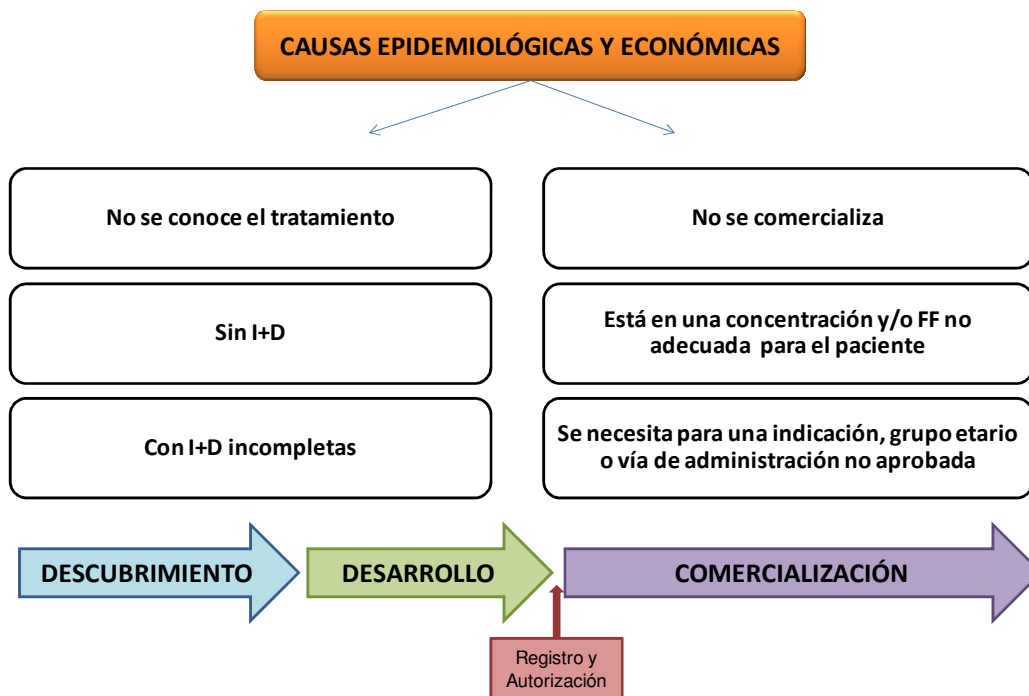


En las etapas de post-comercialización, las situaciones asociadas a la falta de disponibilidad, podrían relacionarse a:

- a) Que el medicamento no se produzca ni comercialice localmente, ya sea por problemas de patente, políticas de la empresa, de toxicidad, de uso restringido, etc.
- b) Que se comercialice localmente, pero:
  - Se necesite para una indicación, grupo etario o vía de administración que no es la aprobada por la autoridad sanitaria.
  - Se encuentre en una FF y/o concentración inadecuada para el paciente.

Según la industria farmacéutica, en las actividades de I+D se invierten grandes cantidades de dinero, entre 300-900 millones de dólares. Dicha inversión se recupera a través de los precios que se aplican a cada medicamento y se protegen a través de las patentes. En el caso de las enfermedades donde la industria no tiene la seguridad de recuperar el dinero empleado, no lleva a cabo I+D.

En la Figura 1.4 se esquematizan las diferentes situaciones asociadas a la falta de disponibilidad en el contexto del ciclo integral del medicamento



**FIGURA 1.4.** Situaciones de falta de disponibilidad en el ciclo integral del medicamento

### 1.3- ENFOQUES EN EL ABORDAJE DEL PROBLEMA DE LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS

La falta de disponibilidad de medicamentos, cualquiera sea su origen, crea un problema sanitario que debe ser resuelto. Como vimos previamente, son muchas las causas que pueden conducir a que un medicamento no esté disponible cuando un



paciente lo necesite. En este contexto, haciendo una exhaustiva revisión de la literatura se encuentran dos tipos de enfoques, que podrían clasificarse como:

- Un enfoque clásico, que involucra a los medicamentos necesarios para tratar enfermedades raras o pocos frecuentes, los denominados medicamentos huérfanos.
- Los enfoques no clásicos, que reúnen otras situaciones por las cuales un medicamento no está disponible.

De esta manera, se presenta el paradigma de los criterios clásicos utilizados por los países desarrollados, en contraposición con el no clásico.

### **1.3.1- ENFOQUE CLÁSICO. MEDICAMENTOS PARA ENFERMEDADES RARAS**

En países desarrollados, las actividades realizadas para contribuir a que el medicamento esté disponible para la población, se abordaron legalmente desde un enfoque histórico que se podría llamar **clásico**, dado que es el más difundido a nivel mundial (25-35). El eje del problema es el escaso número de pacientes que padece una enfermedad. En este contexto, se encuentran los **medicamentos huérfanos** (MH) como las herramientas terapéuticas para prevenir, tratar y/o diagnosticar enfermedades raras (ER) o pocos frecuentes.

Una ER es aquella padecida por un número muy reducido de personas, donde el único parámetro utilizado para clasificarla como tal es su la baja prevalencia. Nótese que esto difiere sustancialmente de equipar raras con desconocidas. El concepto de ER varía dependiendo de la zona geográfica en la que se estudia el problema. La **OMS** define ER, huérfana o de baja prevalencia a toda condición patológica que afecte de 650 a 1.000 personas por millón de habitantes (1/1.000 – 1/1.500) (26). Sin embargo, la legislación de cada país establece ese límite de una forma variable. En **EEUU**, se considera ER a aquella que afecta a menos de 200.000 personas, lo que equivale a 7 de cada 10.000 habitantes de EEUU (1/1.200) (36). Mientras que las legislaciones de otros países establecen un límite menos amplio, lo que ha provocado las quejas por parte de las asociaciones de pacientes afectados. En **Japón**, se incluyen dentro de este criterio a aquellas patologías que afectan a 4 de cada 10.000 habitantes (1/2.500) (37) y, en **Australia**, a las que afectan a 1 de cada 10.000 habitantes (38). La **Unión Europea** (UE) por su parte, clasifica dentro de esta asignación a aquellas situaciones clínicas que afecten a menos de 185.000 personas, lo que equivale a 5 de cada 10.000 habitantes (1/2.000) (39).

La OMS estima que existen actualmente unas 5.000 ER o de baja prevalencia en el mundo. Teniendo en cuenta el número de las ya informadas, se podría decir que un 10% de la población mundial, o que entre el 6 y el 8% de la población de un país, padece una enfermedad con estas características. De las conocidas hasta ahora, el 80% es de origen genético, de las cuales, un 50% se manifiesta durante la infancia y otro 50% afecta el sistema nervioso. Aunque la mayoría de las patologías genéticas son raras, no todas las enfermedades raras son genéticas, también existen enfermedades infecciosas, endocrinas o autoinmunes muy raras (40, 41).

La clasificación de las ER según criterios económicos, se basa en la carencia de un tratamiento efectivo en el mercado por la falta de interés en su producción. La industria farmacéutica se muestra reacia a invertir en proyectos de investigación para

este tipo de patologías. En algunos casos esto se debe a la dificultad de rentabilizar esa inversión, según las reglas habituales del mercado o a cuestiones de prestigio, dadas las limitaciones de los ensayos clínicos al contar con escasos pacientes. A esta realidad se le opone otra: el hecho de que la mayoría de estas enfermedades constituye un alto costo sanitario y social, que alguien debe afrontar (25-27, 42, 43).

La gravedad, la dificultad en el diagnóstico y el tratamiento, los aspectos relacionados con la prevalencia y el alto impacto social, son un denominador común en las ER (3, 5, 25, 26, 42, 44-51):

- ✓ Gravedad, difícil diagnóstico y tratamiento: generalmente, son graves, evolutivas y suelen tener un alto índice de mortalidad o invalidez crónica. Las personas afectadas, encuentran todo tipo de dificultades en la búsqueda de un diagnóstico, en obtener información y en ser dirigidas a los profesionales especialistas. A causa de ello, un gran número de pacientes no es diagnosticado correctamente, o el diagnóstico llega tarde.

Hay que tener en cuenta que, muchas de estas patologías, no tienen manifestación clínica hasta que una serie de síntomas se aúnan para configurar un síndrome que, en general, es progresivo. Así, la etiología de la enfermedad permanece desconocida y sólo se tratan los síntomas. En EEUU, se observó que el 33% de los casos se diagnosticaba en un período de entre 1 y 5 años a partir de la aparición de los primeros síntomas, mientras que en el 15% el diagnóstico superaba los 6 años. Para algunas enfermedades raras, no sólo se desconocen sus causas, sino que tampoco se dispone de una terapia efectiva, ni de medios para prevenirlas.

- ✓ Baja prevalencia: se caracterizan por tener una baja incidencia (nuevos casos) y por ende una baja prevalencia (total de casos) en la población. Sin embargo, todas ellas en conjunto, suelen afectar a un gran número de personas; por ejemplo, en EE.UU. se estima que unos 20 millones de pacientes padecen alguna ER.

- ✓ Estimación de la prevalencia real: la mayor parte de las estimaciones de prevalencia de ER, disponibles actualmente, son imprecisas debido a la falta de sistemas de notificación de casos, tanto a nivel nacional o internacional, como en un área geográfica concreta o en una población dada. Este problema también se relaciona con los escasos estudios epidemiológicos y métodos específicos para realizar un seguimiento de los pacientes afectados. A ello se suman, las distorsiones que sufre la información desde la recolección de datos hasta su análisis y, como se mencionó anteriormente, la falta de diagnósticos precisos. Es necesario un registro de pacientes, a fin de permitir la investigación clínica y epidemiológica con las garantías legales y éticas necesarias.

- ✓ Variación de su prevalencia según el área geográfica o la población considerada: cuando se quiere clasificar una enfermedad como rara, por su baja frecuencia, se encuentra muchas veces con que sólo es posible hacerlo en función de áreas geográficas determinadas. Hay enfermedades que aparecen con incidencias y prevalencias muy distintas en diferentes poblaciones o regiones. Esto ocurre como consecuencia de factores genéticos o medioambientales, por la difusión del agente causal, por el estilo de vida de los habitantes, o por causas socio-económicas. Así, no debería extrañar que enfermedades endémicas en amplias zonas del mundo, por ejemplo el paludismo, la leishmaniasis, entre otras, se consideren como huérfanas en los países desarrollados. Durante años, el SIDA fue una enfermedad extremadamente

rara y ahora tiene una alta prevalencia en algunas poblaciones. La lepra es una ER en España, pero es muy frecuente en África central. La talasemia, que es una anemia de origen genético, es una ER en el norte de Europa, mientras que no lo es en la región mediterránea. Hay también enfermedades frecuentes cuyas variantes son raras; tal es el caso de la tuberculosis multirresistente.

✓ Alto costo económico, sanitario y social: debido a la baja prevalencia de estas enfermedades y a la falta de centros adecuados para tratarlas, los costos de sus cuidados son, generalmente, mayores que los de otras patologías. El frecuente número de ingresos hospitalarios de estos pacientes, así como el apoyo económico a las familias, consume una importante cantidad de los recursos sanitarios públicos y privados. Muchas veces, una parte significativa de estos costos es contribución económica directa de la familia. El acceso a una atención sanitaria de calidad con el manejo global de los aspectos sociales y médicos de la enfermedad (incluyendo la coordinación de los cuidados hospitalarios y domiciliarios), la autonomía y la inserción social, profesional y ciudadana, son dificultades cotidianas para el paciente.

La problemática de las ER ha motivado la creación de diferentes asociaciones de pacientes, con la finalidad de contribuir a mejorar su calidad de vida. Estas tienen un papel muy importante en la recolección, la difusión y el intercambio de conocimientos y experiencias relacionadas con las ER y sus tratamientos. En general, sus funciones son asesorar a los pacientes y al equipo de salud, promover la conciencia pública, estimular la investigación, plantear cuestiones éticas, asegurar que se respeten los derechos de los pacientes y facilitar la accesibilidad a los tratamientos necesarios. Algunas de las asociaciones existentes son: Orphanet (52), Centro para la Investigación del Síndrome Tóxico y las Enfermedades Raras (CISATER) (53), *Canadian Organization for Rare Disorders* (CORD) (54), *European Organization for Rare Disorders* (EURORDIS) (55), Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) (56), *National Organization for Rare Disorders* (NORD) (57), *Office of Rare Disorders* (ORD) (58).

### 1.3.2- ENFOQUES NO CLÁSICOS

Por otra parte, existen otras situaciones por las cuales un medicamento no está disponible, las cuales se analizarán bajo un enfoque diferente al de las ER (59, 60). Entre estas situaciones podemos mencionar aquellas relacionadas a:

- Los medicamentos de eficacia terapéutica conocida, pero que la industria dejó de elaborar por diferentes causas (seguridad, no eran medicamentos de primera elección, con patentes vencidas, bajos precios, etc.) (61, 62). Como ejemplos, podemos mencionar a la talidomida, retirada del mercado por producir teratogenicidad, el ácido *p*-aminosalicílico (PAS) usado para tratar la tuberculosis multifármaco-resistente.

- Los medicamentos no disponibles en el país donde se los necesita, pero que se comercializan en otro (63-65). Por ejemplo, el alglucerase para la enfermedad de Gaucher, se comercializa en España bajo el nombre comercial Ceredase®, pero en Argentina no está registrado en ANMAT.

- Los medicamentos que se encuentran en ensayos clínicos de Fase III y que debido a las exigencias de los protocolos, sólo están disponibles para los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión al mismo (66, 67). Un caso de estas características, es el ácido micofénólico, medicamento en Fase III para trasplante de hígado.

- Los medicamentos que se necesitan para tratar las denominadas enfermedades olvidadas, desatendidas o de la pobreza (ED) (68, 69). Esta es una problemática que afecta a los países en vías de desarrollo o pobres y se suma a la falta de recursos para financiar el sistema de salud. En este caso, la cantidad de pacientes afectados (consumidores potenciales) es numerosa, pero de escasos recursos. Por ejemplo, para la enfermedad del sueño, el melarsoprol, medicamento elaborado en 1949, no está al alcance de todos los pacientes. La eflornitina es un tratamiento alternativo al melarsoprol, pero el fabricante abandonó su producción porque no le resultaba rentable.

- Las formulaciones huérfanas, plantean una situación que se presenta habitualmente en pediatría y geriatría, aunque no exclusivamente (43, 59). En estos pacientes, los profesionales deben adaptar las posologías o formas de administración, basándose principalmente en su experiencia clínica y en los escasos datos disponibles en literatura científica. Como ejemplo, se puede mencionar a la espironolactona, muchas veces necesaria en dosis de 5 mg y cuyas presentaciones disponibles son comprimidos de 300mg. La adaptación de la FF de acetazolamida comprimidos a una forma líquida, que permita su uso en pacientes que no pueden tragar.

Una situación particular y controvertida es la de los medicamentos que se utilizan en indicaciones, grupos etarios o vías de administración que no son aprobadas para su comercialización por la Autoridad Sanitaria local (uso “*off label*” en inglés). Esta situación, sería una evidencia de que no estaría disponible el medicamento apropiado para esa indicación, o que el medicamento utilizado “*off label*” tiene incompleta alguna etapa de I+D. Por ejemplo, el uso en niños de medicamentos aprobados para adultos (dexmedetomidina), o el uso de ampollas inyectables por vía nasal (midazolam), etc.

## 1.4- SOLUCIONES ADOPTADAS ANTE LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN EL ÁMBITO INTERNACIONAL

### 1.4.1- EN RELACIÓN AL ENFOQUE CLÁSICO

Las políticas de salud de algunos países centrales o desarrollados incluyen marcos regulatorios, cuya finalidad es promover la disponibilidad de los llamados MH y su accesibilidad, atendiendo a las necesidades sanitarias de la población.

El pionero fue EEUU ya que, en 1982, crea la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (OOPD), dependiente de la FDA. En 1983, se promulga la ley “The Orphan Drug Act” que otorga privilegios e incentivos especiales para la investigación, el desarrollo y la comercialización de estos medicamentos, garantizando la exclusividad

en la comercialización a la empresa que desarrolle un MH, una vez aprobado por la FDA. A partir de esta ley, la OOPD es la oficina encargada de otorgar el periodo de exclusividad para la comercialización, coordinar créditos y subsidios para investigación clínica, brindar asistencia científica, técnica y legal, entre otros beneficios. Como consecuencia de la aplicación de esta ley, y de la experiencia acumulada, en los años 90 se le introducen modificaciones (enmiendas) para no desvirtuar el espíritu con que fue promulgada y debido a la especulación de la industria farmacéutica (36).

Por otra parte, en 1993 y dentro del proceso de unificación de la Comunidad Europea, se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)<sup>3</sup>. En diciembre de 1999, se aprueba el Reglamento CE N° 141/2000 (39), cuyos objetivos son incentivar a la industria farmacéutica y biotecnológica a desarrollar y comercializar medicamentos huérfanos y crear un Comité de Productos Médicos y Huérfanos (COMP). En abril de 2000, se adopta el Reglamento CE N° 847/2000 (70) en el cual se establecen criterios para la designación de los MH, se amplían otros conceptos relacionados y se nombran los miembros del COMP. Este comité se responsabiliza de estudiar las solicitudes para designar a los medicamentos como huérfanos, además de aconsejar y asistir a la EMA en cuestiones referentes a éstos. Singapur (Ley de Exención de Medicamentos Huérfanos en 1991), Japón (Orphan Drug Regulation en 1993) y Australia (Orphan Drug Policy en 1997) implementaron oficialmente la categorización de MH basándose en políticas similares a las de EEUU (37, 38, 52).

En la Tabla 1.1, se resumen las características más relevantes de las leyes implementadas en EEUU, Japón, Australia y la UE. Para Singapur y Colombia no hay datos disponibles en Internet, por lo cual no fueron incluidos en este análisis.

**TABLA 1.1.** Resumen de acciones legales en relación a MH (36-39)

	EEUU	Japón	Australia	Europa
Marco legal	<i>Orphan Drug Act</i> (1983)	<i>Orphan Drug Regulation</i> (1993)	<i>Orphan Drug Policy</i> (1997)	<i>Regulation (CE)</i> N° 141/2000 (2000)
Autoridades administrativas implicadas	Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos (FDA)	Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW)	Administración de Bienes Terapéuticos (TGA)	Comité de Productos Médicos y Huérfanos (EMA)
Prevalencia de la enfermedad (por 10000 individuos) que define el estatus huérfano	7,5	4	1,1	5
Comercialización Exclusiva	7 años	10 años	5 años	10 años
Reducción en las tarifas de registro	Siempre	No se conoce	Siempre	Según Demanda
Desgravación Fiscal	Si: 50% para estudios clínicos	Si: 6% para cualquier estudio + limitado al 10% del impuesto de corporación	No	Gestionada por los estados miembros
Subvenciones para la investigación	Programas del Instituto Nacional de Salud y otros	Fondos del gobierno	No	"Biomed II" + medidas nacionales
Reconsideración de las solicitudes	No	Si	Si (cada 12 meses)	Si (cada 6 años)
Asistencia técnica para la elaboración de la solicitud	Si	Si	No	Si
Procedimientos para acelerar la comercialización	Si	Si	Sin información	Si

<sup>3</sup> A partir del año 2010 llamada Agencia Europea del Medicamento (EMA)

### **1.4.2- EN RELACIÓN AL ENFOQUE NO CLÁSICO**

Todos los enfoques mencionados como no clásicos, giran en torno a un mismo eje, que es la falta de disponibilidad de medicamentos, sin embargo son muy diferentes unos de otros. En relación a esto, se describen a continuación algunas de las acciones llevadas a cabo en diferentes situaciones.

Para el caso de medicamentos incluidos en ensayos clínicos, cuando son necesarios para pacientes que no pueden entrar en estos estudios, tanto EEUU como Europa y Canadá, utilizan la Vía del Uso Compasivo de Medicamentos (66, 67, 71), que permite su uso en pacientes aislados, con la debida justificación y responsabilidad del profesional médico a cargo.

Cuando el medicamento no está disponible en el país donde se lo necesita, pero se comercializa en otro, pueden utilizarse los mecanismos de importación de medicamentos. En países desarrollados, como EEUU, algunos europeos y Canadá, estos mecanismos son excepcionales y están claramente reglamentados (63, 72, 73). En los países en vías de desarrollo es un recurso muy utilizado, debido a la escasa producción local de medicamentos y conllevan un alto costo (64, 65, 74).

Para medicamentos necesarios en ED, algunas organizaciones sugieren la implementación de políticas similares a las realizadas por EEUU y la UE con los MH. Otra propuesta es la de ampliar la categoría de huérfanos para aquellos necesarios en las ED o de desarrollar políticas sanitarias. Sin embargo, en ambos casos, sería indispensable regular el precio final del medicamento para que, una vez disponible en el mercado, sea asequible. Médicos sin Fronteras (MSF) es una de las principales ONG que ha evidenciado las ED como un problema a nivel mundial y ha promovido numerosas acciones para garantizar el acceso y la disponibilidad de medicamentos (75-78).

Para medicamentos considerados vitales, en Colombia, a través de un Decreto Nacional (79), se incentiva la elaboración de los mismos.

Otra alternativa muy empleada para resolver la falta de disponibilidad, cuando es factible, es la elaboración de preparaciones farmacéuticas magistrales<sup>4</sup> (1) o normalizadas<sup>5</sup> (80), o la adaptación de FF o concentraciones partiendo de las especialidades medicinales comercializadas (81-83).

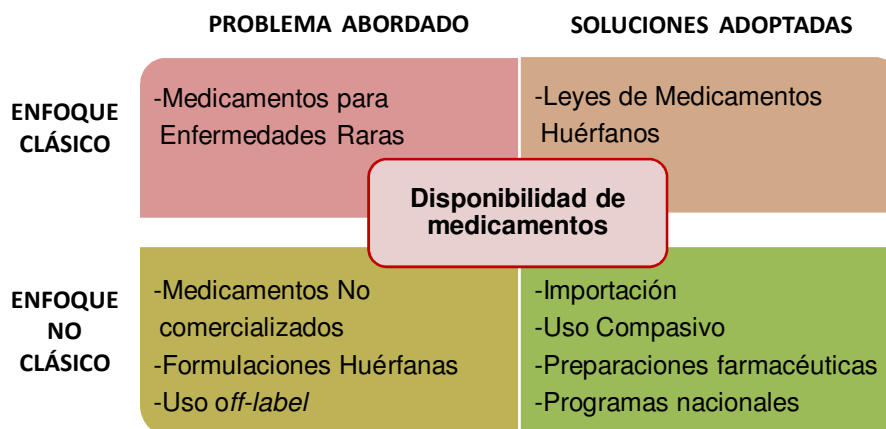
En la Figura 1.5 se resumen los problemas abordados y las soluciones adoptadas ante la falta de disponibilidad de medicamentos.

---

<sup>4</sup> Medicamento prescrito para un paciente individualizado y preparado, envasado y rotulado por un farmacéutico en el laboratorio de farmacia y dispensado en la misma.

<sup>5</sup> Formulación elaborada por un farmacéutico en el laboratorio de farmacia sustentada por la experiencia médico-farmacéutico-paciente que puede elaborarse con anticipación a la prescripción si hay documentación que respalde la estabilidad del producto preparado.





**FIGURA 1.5.** Abordaje y soluciones adoptadas para los enfoques clásico y no clásico del problema de la disponibilidad de medicamentos

## 1.5- SITUACIÓN EN ARGENTINA

A continuación, se describe el estado de situación de la falta de disponibilidad de medicamentos en Argentina. Para una mejor comprensión de la situación, es imprescindible, definir previamente, las particularidades de la autorización y registro de los medicamentos en nuestro medio. También, es fundamental describir el sistema sanitario argentino, como escenario en el que se desarrollan las cuestiones relacionadas a la salud.

### 1.5.1- EL REGISTRO Y LA AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN ARGENTINA

En el proceso de registro y autorización de medicamentos, se puede destacar la participación directa de dos actores: la Autoridad Sanitaria y a la industria farmacéutica.

#### 1.5.1.1- LA AUTORIDAD SANITARIA

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es un organismo sanitario regulador a nivel nacional. Es el encargado de cumplir con los procesos de registro y autorización, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos que se utilizan en medicina, alimentación y cosmética humana (84). La ANMAT es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, creado mediante el Decreto 1490/92 (85). Tiene jurisdicción en todo el territorio nacional y depende técnica y científicamente de las normas y directivas que le imparte la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud, con un régimen de autarquía económica y financiera.

El registro y autorización de medicamentos está contemplado en la Ley 16.463 y su Decreto Reglamentario N° 9763/1964 (Normas sobre Contralor Técnico y Económico de los Medicamentos, Drogas y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana) (64). El Decreto N° 150/1992 (con las modificaciones de los

Decretos 968/1992, 1890/1992, 177/1993 y 1528/2004) especifica las normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos (82).

Las autorizaciones para elaborar y comercializar medicamentos deben cumplir las condiciones establecidas en dichas normas y reunir ventajas científicas, terapéuticas, técnicas o económicas. Dichas autorizaciones y sus reinscripciones tienen vigencia por el término de cinco años, a contar de la fecha de certificado autorizante. El plazo de vigencia de la autorización, puede ser prorrogado a su término, cuando se otorga la reinscripción del producto, previa solicitud del interesado a tal efecto. Las autorizaciones de elaboración y venta pueden ser canceladas a pedido del titular, por cualquier modificación, alteración o incumplimiento de las condiciones de la autorización, por vencimiento de la vigencia del certificado, o cuando el producto no mantenga finalidades terapéuticas útiles, acordes con los adelantos científicos. No se especifican ni aclaran los plazos que tiene la industria para hacer efectiva la comercialización. Es posible, entonces, que un laboratorio solicite autorización para un producto determinado y no lo comercialice.

Las especialidades medicinales registradas por la ANMAT, se encuentran disponibles en Internet, a través de la siguiente dirección web: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp> (86). Esta BD contiene información de cada producto registrado (PA, concentración, FF, vía de administración, presentación, nombre comercial, laboratorio elaborador código ATC, número de certificado y fecha de vigencia del mismo). Consultando esta base de datos, no es posible conocer si el medicamento registrado está realmente comercializado en el país.

### **1.5.1.2- LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

La mayoría de los laboratorios farmacéuticos en Argentina están registrados en ANMAT, y por lo tanto pueden comercializar sus productos en el país. Se dividen en un sector de capital nacional, que es mayoritario en el control de mercado y un sector de filiales de monopolios extranjeros, que tiene la fracción menor del mismo (84, 87, 88). Además, pueden existir laboratorios autorizados por parte de los Ministerios de Salud para la elaboración y comercialización de productos médicos, pero sólo a nivel local (provincial o municipal) (89).

Sin embargo, es importante destacar que, a partir del año 2008, las Disposiciones de ANMAT 4932/2008 y 7266/2008 permiten el tránsito interprovincial de productos, elaborados por laboratorios no inscriptos en ANMAT y de producción pública de medicamentos. Los motivos que justifican esta situación son la falta del producto, el aumento en el número de casos de una enfermedad, epidemias o una emergencia sanitaria (90).

### **1.5.2- EL SISTEMA SANITARIO ARGENTINO**

El sistema de salud argentino se divide en tres subsistemas o subsectores y se caracteriza por la fragmentación y heterogeneidad de cada uno y del conjunto.

a) Subsistema público o estatal, de jurisdicción nacional, provincial, municipal o comunal, financiado por impuestos (ciudadanos).



b) Subsistema de la seguridad social o las Obras Sociales, financiado por aportes de trabajadores y empleadores, jubilados y pensionados.

c) Subsistema privado o de Medicina Prepaga, financiado por el usuario-consumidor (gasto directo de las familias).

La convivencia de estos subsectores, con sus particularidades, sumados a la falta de coordinación y a la desarticulación entre los diferentes efectores, deriva en la inexistencia de un sistema de salud formalmente constituido y unificado en nuestro país. Tanto el subsistema público, como el de la seguridad social, se sustentan en el supuesto del empleo pleno. El sector público pretende dar cobertura médica universal, complementando a las Obras Sociales que atienden a los trabajadores, sin embargo, los desempleados, los trabajadores informales, los subocupados y los sectores más carenciados no logran una cobertura sanitaria satisfactoria.

En Argentina, el acceso a la salud es una obligación del Estado, pero satisfacer las necesidades crecientes de la comunidad, con recursos limitados, implica discutir cuáles son los bienes y servicios que la sociedad considera esenciales para financiar y administrar (gestión pública) (91-94).

En la Figura 1.6 se resume la coexistencia de los subsectores de salud en la Argentina.

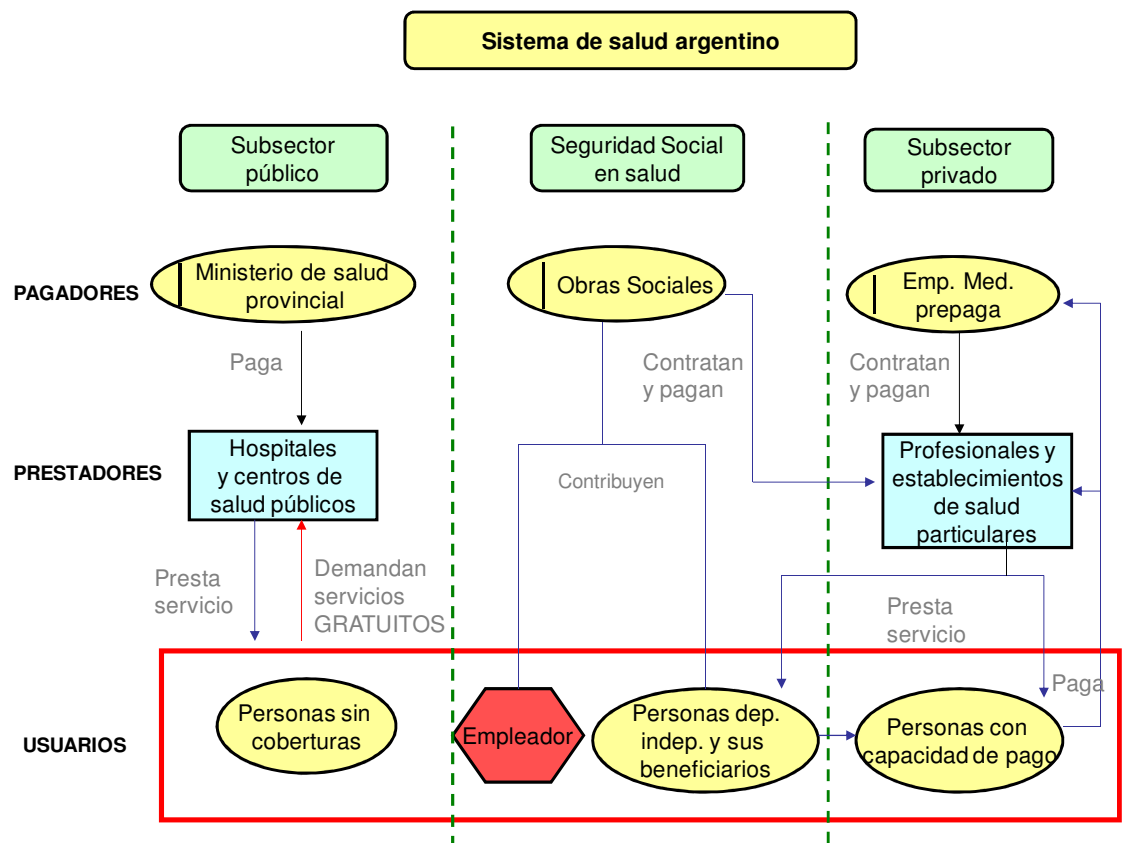


FIGURA 1.6. Subsectores en el sistema de salud argentino

### **1.5.3- LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN ARGENTINA**

La situación en Argentina, respecto al tema de la falta de disponibilidad de medicamentos, presenta particularidades que involucran a las ER y a los otros problemas hasta aquí mencionados.

Las ER, por ejemplo, han tomado visibilidad recientemente, debido a la motivación de grupos de pacientes de nuestro país. Al igual que sucedió en los países desarrollados, se han conformado en asociaciones que les permiten aunar esfuerzos en la búsqueda de soluciones. En 2009, han logrado que se sancione una ley sobre ER en la ciudad autónoma de Buenos Aires (95) y este año (2011) se consiguió una ley nacional (96). Ambas normativas tienen por finalidad de que los tratamientos para enfermedades poco frecuentes sean cubiertos por la seguridad social. Los MH como tales, por su parte, no están contemplados en una ninguna ley, ni acción complementaria específica. Sólo se encuentran mencionados en algunas normativas, sin una definición oficial.

Por otra parte, teniendo en cuenta el Decreto N° 2284/91 de desregulación económica (97) y el Decreto N° 150/92 sobre registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio y comercialización de medicamentos (82), desde el año 1992, es posible la importación de los mismos por laboratorios, droguerías, farmacias, entes prestadores de salud públicos o privados y obras sociales.

En algunos casos puede usarse la Vía del Uso Compasivo de Medicamentos (VUCM), según la disposición N° 840/95 de la ANMAT (98). Esta se orienta a agilizar trámites de importación de medicamentos no comercializados o no disponibles en nuestro país, destinados exclusivamente a un paciente en particular. No obstante, sus alcances tienen muchas limitaciones, ya que no es eficiente ni rápida y suele ser muy cara, dificultando el acceso en el momento oportuno, especialmente en un país como Argentina, alejado de los centros más desarrollados.

Los Programas Nacionales de Salud Pública (99), son otras alternativas que pueden paliar el problema de la falta de disponibilidad de medicamentos. En este mismo sentido, podemos citar la Ley 26688 de producción pública de medicamentos, promulgada en junio de 2011 (100). Esta normativa establece entre sus objetivos la promoción de la investigación, desarrollo y producción de medicamentos que no se comercializan en nuestro país.

Si bien, se han mencionado acciones en nuestro medio, relacionadas a la falta de disponibilidad de medicamentos, el problema no está claramente definido ni delimitado, lo que no permite su registro ni cuantificación como tal. No existen bases de datos que registren cuales son los medicamentos no disponibles en nuestro país y que han sido o son necesario para cubrir problemas de salud de los pacientes. La búsqueda de soluciones generalmente no es sistemática ni organizada, dispersando esfuerzos y recursos con resultados imprevisibles, rara vez documentados y de muy escasa difusión. Consecuentemente, se genera incertidumbre en el equipo de salud, en la población y en el propio paciente. Este problema requiere una discusión local o regional, luego de un análisis global de la situación.

### 1.5.4- ANTECEDENTES EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Desde 1999, nuestro grupo de investigación está avocado al estudio del tema con el fin de establecer las necesidades reales de disponibilidad de medicamentos en nuestro medio, evaluar su impacto en el sistema de salud, proponer soluciones y contactar industrias farmacéuticas que pudieran interesarse en la producción de estos medicamentos. Para la consecución de estos objetivos, se utilizan los fundamentos científicos de la Química Medicinal y de la Farmacoepidemiología. Con esta estrategia, en un mismo proyecto se integran actividades de investigación, docencia y extensión.

Como investigaciones básicas, vinculadas a las etapas tempranas de la I+D de medicamentos, se llevan adelante tesis doctorales vinculadas a ED. Una de ellas estuvo relacionada al estudio del grupo bencenosulfonilo en el diseño racional de drogas (101-103) y otra fue referida al diseño y desarrollo de fármacos y medicamentos para ED (104-106).

Dentro de los desarrollos de medicamentos realizados en nuestro laboratorio, se encuentran:

⇒ La hematina inyectable, para el tratamiento de las crisis de Porfiria Aguda Intermittente, la cual no es comercializada en Argentina. Este trabajo ha sido realizado en conjunto por nuestro grupo y el Laboratorio de Hemoderivados de la UNC, el Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba - CEMECO del Hospital de Niños de la Provincia de Córdoba y el Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires. Actualmente, este desarrollo ha sido transferido al Laboratorio de Hemoderivados de la UNC. Una vez finalizadas las etapas de escalado y preparación de los lotes, se solicitará el registro ante ANMAT de hematina como medicamento.

⇒ El p-amino salicilato de sodio (PASS) para el tratamiento de la Tuberculosis Multifármacoresistente, en forma de polvo, para su administración como solución oral. Este medicamento no está disponible en una forma farmacéutica adecuada que facilite la adherencia al tratamiento. Este trabajo fue realizado como parte de una tesis doctoral en nuestro grupo, con la colaboración de profesionales del Hospital Muñiz de Buenos Aires. Se cumplimentó con el desarrollo a escala laboratorio de la nueva formulación de PASS y se está en tratativas de concretar la transferencia al sector productivo público o privado.

Además, existen en marcha proyectos extensionistas referidos a brindar información sobre la falta de disponibilidad de medicamentos, mediante un trabajo multidisciplinario con enfermeras y farmacéuticas de 3 instituciones sanitarias pediátricas de la ciudad de Córdoba. Como se explicará en la metodología, esta tesis, refuerza las actividades en marcha del grupo, permitiendo la integración del problema desde el punto de vista de la farmacoepidemiología y de la farmacoquímica, pudiendo surgir así, aportes únicos y originales.

En la Figura 1.7 se resume el proyecto marco que sustenta las actividades desarrolladas en este trabajo de tesis doctoral.

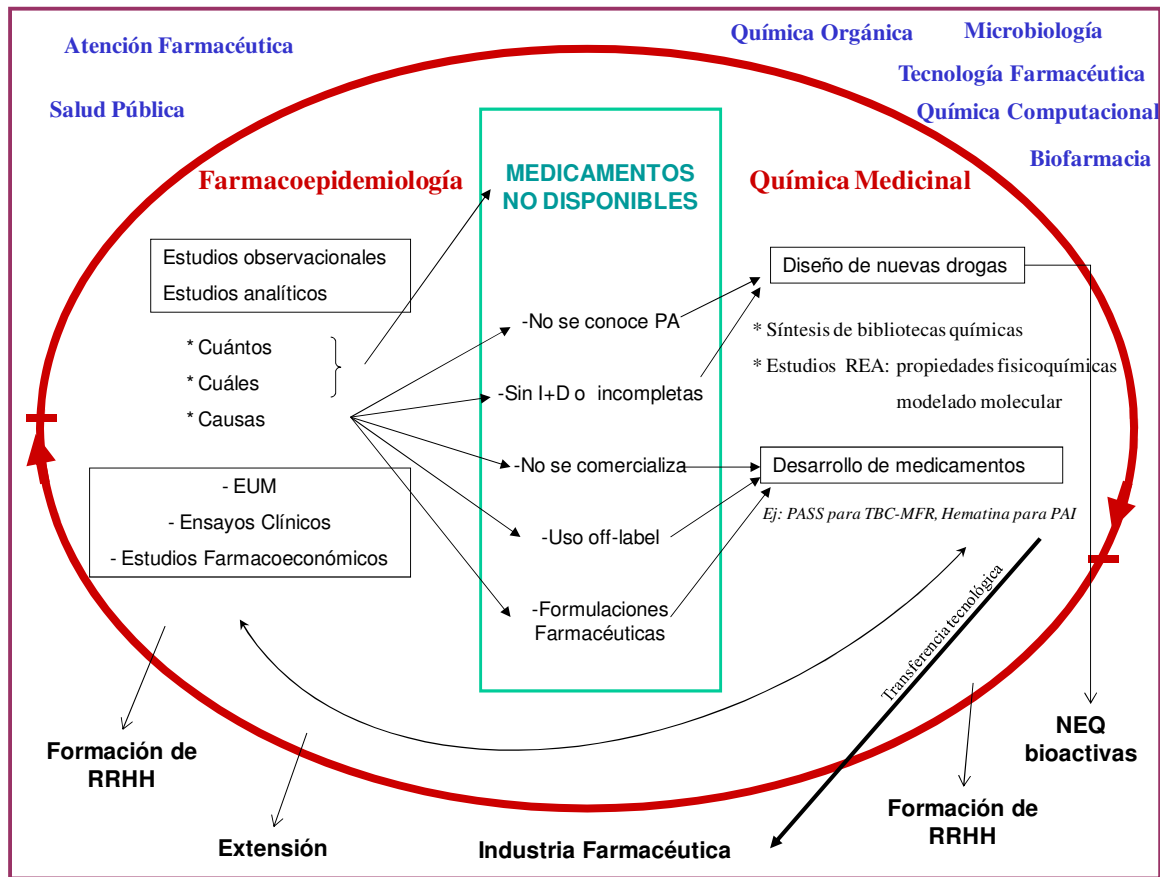


FIGURA 1.7. Proyecto marco de investigación en Medicamentos no Disponibles



# OBJETIVOS E HIPÓTESIS

---

## 2.1- OBJETIVOS GENERALES

- Evidenciar, mediante estudios farmacoepidemiológicos, la falta de disponibilidad de medicamentos en nuestro medio, como un problema sanitario que necesita ser identificado, analizado y delimitado.
- Explicar, desde un punto de vista químico-tecnológico-epidemiológico, la falta de disponibilidad de medicamentos.

## 2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar un diagnóstico de situación cuali-cuantitativo, sobre las necesidades de medicamentos no disponibles en Córdoba, que incluya la descripción de situaciones que los originan.
- Diseñar estudios que permitan identificar, analizar, delimitar y profundizar problemáticas específicas observadas.
- Redefinir el término de “Medicamentos Huérfanos” en función de la realidad de nuestro medio.

## 2.3- HIPÓTESIS

Las hipótesis que guiaron esta tesis se basaron en dos aspectos fundamentales de la investigación científica: el dominio crítico del marco teórico existente del problema en estudio y la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el tema.

Del profundo análisis del contexto internacional descrito en la literatura, se

desprende la existencia de un enfoque clásico de la falta de disponibilidad de medicamentos. Este enfoque, asocia el problema exclusivamente a las ER o de baja prevalencia, siendo los medicamentos llamados “huérfanos” los principales protagonistas del problema de disponibilidad. Podríamos utilizar políticas similares, ya que la experiencia acumulada por esos países es mucha. Sin embargo, nuestro país posee un sistema sanitario diferente y realidades socio-económicas y culturales también distintas. Por otra parte, existen numerosas publicaciones en la literatura científica acerca de las políticas de MH, que señalan tanto sus ventajas como desventajas y, fundamentalmente, sus incongruencias.

El marco teórico en el que se plantean las hipótesis, es el siguiente:

**Los medicamentos son descubiertos y desarrollados para resolver el problema de salud de un paciente.**

A partir de ese paradigma, es de destacar dos aspectos:

- ❖ El fin último de la I+D de fármacos no es el medicamento, es el **paciente**.
- ❖ El fin último del tratamiento farmacoterapéutico no es la enfermedad, es el **paciente**.

Esto significa que:

- 1) Los actores involucrados deben cerrar el círculo:
  - a) **paciente**
  - b) enfermedad
  - c) medicamento elaborado por industria farmacéutica
  - d) medicamento autorizado por autoridad sanitaria
  - e) **paciente**
- 2) Los “huérfanos” que realmente hay que tener en cuenta son los pacientes.
- 3) Debe existir una simetría entre:
  - a) El medicamento como bien de consumo y el medicamento como bien social.
  - b) Su biodisponibilidad y su sociodisponibilidad.
- 4) Las políticas de salud deberían reflejar esas prioridades.

Causas químico-farmacéuticas, epidemiológicas, económicas y legales, son los factores que originan la aparición de “circunstancias de riesgo” que llevan a un proceso de exclusión. En el enfoque clásico, se ve claramente que el excluido es el medicamento, por lo cual es considerado “huérfano”. Entonces, el punto crítico al momento de enfocar el estudio del problema, se resume en la siguiente cuestión:

¿Qué aproximación conceptual elegir para decidir a quien considerar como el principal excluido: la enfermedad, los medicamentos o el paciente?

La experiencia preliminar proporcionada por estudios exploratorios realizados, nos permite inferir que, la falta de disponibilidad es un problema para quienes los necesitan.

Definir el problema, teniendo en cuenta la descripción e interpretación conceptual en el sistema de salud argentino, delimitaría sus alcances para promover acciones concretas que atiendan las necesidades reales de los pacientes.

El concepto utilizado a nivel internacional, como ya se mencionó, es el de MH, vinculado directamente con las ER. Sin embargo, en la literatura internacional, en nuestra experiencia previa y en trabajos exploratorios locales, se encuentra la existencia de otras situaciones, por las cuales un medicamento puede no estar disponible.

Estas son consideraciones que nos llevan a postular que, la falta de disponibilidad de medicamentos en Argentina, no estaría asociada solamente a las ER. Otras causas estarían vinculadas con los medicamentos no comercializados (NCA), las formulaciones huérfanas (FH) y el uso *off-label* (OL) de medicamentos. Las mencionadas situaciones, serían las categorías que definirían el problema.

En el contexto arriba descrito, es que creemos que el término MH no sería el adecuado para referirnos a la problemática en Argentina, por ello se propuso el de **Medicamento no Disponible (MND)**.

Finalmente, teniendo en cuenta que:

- ❖ El fenómeno de la falta de disponibilidad de medicamentos, es complejo y multifactorial.
- ❖ Se quiere conocer aspectos relacionados a medicamentos en una población.

Consideramos que:

- ❖ El uso de las herramientas de la Farmacoepidemiología sería una metodología adecuada para conocer y analizar el problema.
- ❖ Analizar el problema teniendo en cuenta el ciclo completo del medicamento, proporcionaría un conocimiento más profundo e integral, a fin de proponer soluciones que contemplen todas las causas involucradas.





# 3 METODOLOGÍA

---

## 3.1- LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA COMO CIENCIA DE LA SALUD

El punto de partida de esta investigación ha sido la aproximación al estudio de los **MH**, tomando como indicador de **orfandad** a aquellos medicamentos que, por su **falta de disponibilidad**, originan pacientes huérfanos, excluidos del tratamiento farmacológico que necesitan. Según se pudo apreciar en el Capítulo 1, el término MH, tiene una definición consensuada internacionalmente que los vincula con las ER, siendo factores epidemiológicos y económicos los que explicarían su calificación particular dentro de este grupo.

En el contexto descripto, se ha elegido abordar el estudio de los MH como un problema de **disponibilidad** multifactorial, y desde un punto de vista epidemiológico. Este enfoque supone contar con un método adecuado, proporcionado por la **Farmacoepidemiología**, la que resulta de la conjunción de la farmacología clínica y de la epidemiología. La primera estudia los efectos de los fármacos en los humanos y la segunda presta el método que le es propio (107-112).

**La Farmacoepidemiología se define como la ciencia que estudia el uso y los efectos (impacto) de los medicamentos en las poblaciones.**

Además, dado que los fármacos son una de las herramientas que el sistema sanitario utiliza con la finalidad de actuar sobre la salud<sup>6</sup> (69) de las poblaciones, su estudio emplea las metodologías que son propias de las Ciencias de la Salud. Como rama de éstas, los fines de la farmacoepidemiología son básicamente, evaluar la eficacia, la seguridad y la eficiencia de las intervenciones y los programas de salud, en torno a la utilización de fármacos.

Las Ciencias de la Salud (nótese su plural), comprenden distintas disciplinas y diferentes profesionales, los que pueden y deben dedicarse a la salud como objeto de estudio e intervención (112, 113). Debe tener en cuenta el contexto social en el que se desarrolla. La investigación en salud, como modelo biopsicosocial (114, 115), debe

<sup>6</sup> La OMS define salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones y enfermedades

tener en cuenta el cotidiano (tiempo, lugar), tomar la palabra de los investigados (pacientes, comunidades, profesionales, etc.) como medida y resultado. Debe desafiar la discontinuidad conceptual de la multidisciplinariedad y mediante la interdisciplina se debe representar una verdadera interacción entre ellas (116).

## 3.2- DISEÑO METODOLÓGICO

El diseño metodológico de una investigación en farmacoepidemiología, como cualquier investigación en salud, implica considerar varios aspectos, como ser: los tipos de estudios que pueden realizarse; el universo o la muestra que se estudiará; la medición y operacionalización de las variables implicadas en el estudio; las técnicas o herramientas con las que se recolectará la información, el plan de tratamiento o procesamiento de los datos. Además, debe considerarse el enfoque que se le dará a la investigación propuesta, para lo cual se describen a continuación las características generales de estos aspectos (107-112, 117-124).

### 3.2.1- LOS TIPOS DE ESTUDIOS

Para llevar a cabo investigación en salud y obtener conclusiones válidas, se utiliza el método científico. Estos estudios pueden tener enfoques diferentes, según nos limitemos a constatar la realidad de lo que sucede sin intervenir para modificarla, o bien, interviniendo alterando alguno de los factores que condicionan la sucesión de los acontecimientos. Otros factores a tener en cuenta son la posibilidad de generar o confirmar hipótesis y la existencia o no de secuencia temporal. Estas consideraciones también se aplican en las investigaciones farmacoepidemiológicas.

Existen diferentes clasificaciones para los tipos de estudios según el autor a que se haga referencia. Algunos las clasifican por la **clase de medios utilizados** para obtener los datos: documental, de campo o experimental:

- **Investigación documental:** es la que se realiza, apoyándose en fuentes de carácter documental, esto es, en documentos de cualquier especie.
- **Investigación de campo:** se apoya en informaciones que provienen entre otras, de entrevistas, cuestionarios, encuestas y observaciones. Este tipo de investigación, se realiza en el propio sitio donde se encuentra el objeto de estudio.
- **Investigación experimental:** es la que obtiene su información de la actividad intencional realizada por el investigador y que se encuentra dirigida a modificar la realidad con el propósito de crear el fenómeno mismo que se indaga, y así poder observarlo.

Otra clasificación de investigación en salud, se basa en el **nivel de conocimientos que se adquieren**. Entre estas se encuentran:

- **Investigación exploratoria:** se realiza con el propósito de destacar los aspectos fundamentales de una problemática determinada y encontrar los procedimientos adecuados para elaborar una investigación posterior. Es mucho más simple este tipo de investigación para elaborar proyectos y consecuentemente comprobar las hipótesis planteadas.

- **Investigación descriptiva:** utiliza el método de análisis para caracterizar un objeto de estudio o una situación concreta, señalar sus características y propiedades. Combinada con ciertos criterios de clasificación sirve para ordenar, agrupar o sistematizar los objetos involucrados en el trabajo indagatorio. Puede servir de base para investigaciones que requieran un mayor nivel de profundidad.

- **Investigación explicativa:** requiere la combinación de los métodos analítico y sintético, en conjugación con el deductivo y el inductivo; se trata de responder o dar cuenta del porqué del objeto que se investiga.

Por último, los estudios pueden clasificarse según se pueda controlar la **asignación de la exposición**. Si la asignación es controlada por el investigador, nos encontramos ante los clásicos **estudios experimentales** como son:

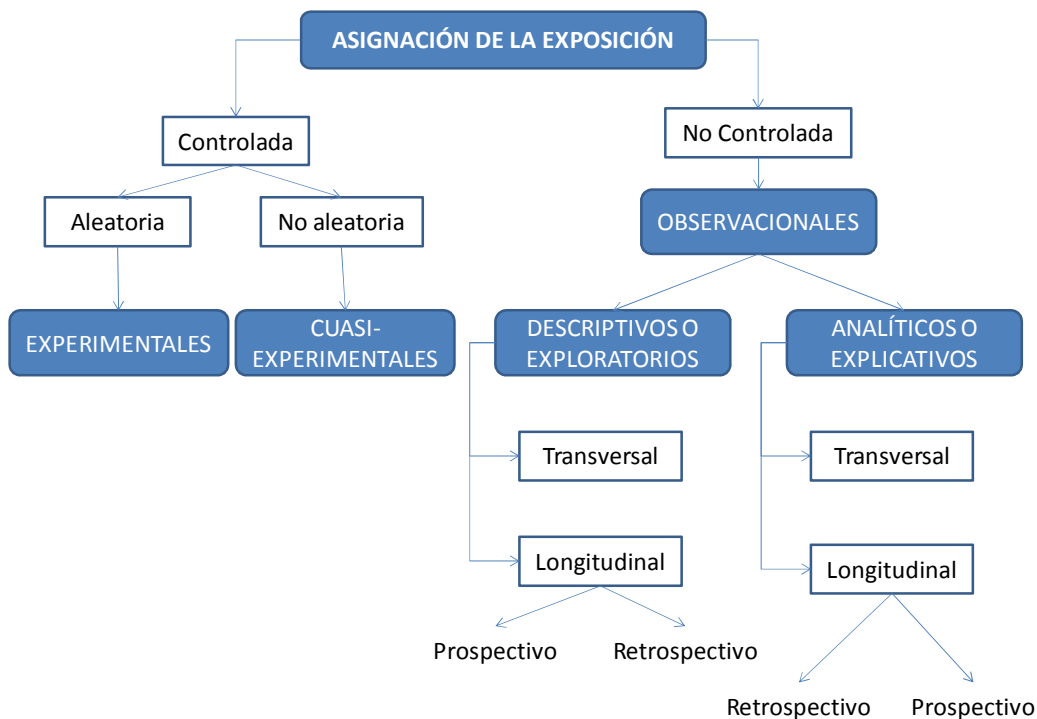
- El ensayo clínico, cuando los individuos son pacientes.
- Los ensayos comunitarios, cuando los individuos son sanos.
- Los estudios cuasi-experimental, cuando la asignación controlada de los sujetos no es posible o pertinente.

Por otro lado, cuando no se realizan intervenciones sobre el factor estudiado, estamos ante los **estudios observacionales**. Éstos pueden subclasificarse en:

- Descriptivos o exploratorios, cuando se realiza una aproximación inicial al problema para formular las primeras hipótesis.
- Analíticos o explicativos, para confirmar hipótesis planteadas.

En ambos casos, cuando no existe secuencia temporal, es decir, en el que la identificación del suceso y de los factores se realiza en el mismo momento se los llama **transversales o de prevalencia**. Cuando existe secuencia temporal, los estudios se denominan **longitudinales**. Si se parte de la identificación de existencia o no de la posible causa y se investiga la posterior aparición de un efecto, estamos ante estudios **prospectivos** (cohortes, estudios de utilización de medicamentos, farmacovigilancia, etc.). Cuando, por el contrario, partimos de la identificación del efecto y se investiga retrospectivamente la exposición a determinados factores posibles de riesgo, nos encontramos ante estudios **retrospectivos** (caso-control, estudios de utilización de medicamentos, farmacovigilancia, etc.).

Para esta tesis se ha elegido el que se esquematiza en la Figura 3.1, ya que son los que se adecuan mejor a las actividades previstas.



**FIGURA 3.1.** Tipos de estudios farmacoepidemiológicos

### 3.2.2- EL UNIVERSO Y LA MUESTRA

En farmacoepidemiología, la población o universo se puede traducir en pacientes, profesionales, hospitales o centros sanitarios y medicamentos. Este **universo** puede ser finito o infinito. Dependiendo de ello, y de los recursos con los que se cuente, se podrá estudiar toda la población o se deberá recurrir a tomar una **muestra**, que sea representativa de lo que se quiere estudiar.

Los métodos de muestreo pueden ser determinísticos o probabilísticos. Con los primeros, los sujetos se seleccionan de acuerdo a la opinión o juicio de personas expertas en el tema que se estudia. Los segundos, implican una selección aleatoria o al azar, de manera tal que cada una de las unidades seleccionadas tengan la misma probabilidad u oportunidad fija y conocida de ser elegida. Entre éstas podemos mencionar el muestreo aleatorio simple, sistemático, estratificado, por conglomerados, polietápico, compuesto y por saturación teórica.

### 3.2.3- LAS VARIABLES

Para un estudio determinado, se debe definir y cuantificar las variables involucradas. Las categorías en que se las puede dividir, dependen de su naturaleza y de las decisiones del investigador. Cualquiera sea el sistema de medición seleccionado, debe ser exhaustivo (clasificar a todas las unidades de observación) y lograr que las categorías seleccionadas sean mutuamente excluyentes.

Las variables que se definan en un estudio deben operacionalizarse, es decir, llevar a la variable desde el plano abstracto o teórico, al operacional o empírico, definiendo indicadores susceptibles de medición.

### **3.2.4- LAS TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Las técnicas o herramientas, usadas habitualmente en investigación en salud, pueden ser experimentales, medicionales u observacionales. Entre las primeras, se destacan las empleadas para la manipulación de variables y estudiar efectos de sus variaciones. Entre las técnicas medicionales, se encuentran las que sirven para medir variables químicas, fisiológicas o antropométricas. Dentro de las técnicas observacionales, se pueden mencionar las encuestas, la observación participante, el análisis de contenido, los análisis interpretativos, el análisis del discurso, la teoría fundamentada, la inducción analítica, las técnicas grupales (grupo nominal, grupo focal, grupo delphi, etc.).

### **3.2.5- PROCESAMIENTO DE LOS DATOS**

La manera en la que se tratan los datos recolectados en la investigación, constituye un punto clave en su diseño metodológico. Consta de la codificación, la tabulación, el análisis estadístico, como también la interpretación de los resultados alcanzados.

Dentro de ellos el análisis estadístico cumple un rol fundamental al momento de observar los resultados a la luz de las hipótesis y teorías, para luego establecer conclusiones. Existen diferentes niveles de análisis:

- Descripción resumida de la variabilidad de los datos de una variable.
- Comparación de las variaciones concomitantes de los datos de dos o más variables.
- Inferencia acerca de las diferencias halladas entre medidas de resumen o distribuciones de frecuencias
- Generalización de medidas muestrales al universo poblacional
- Búsqueda de relaciones causales. Análisis univariados o múltiples.

Las medidas o parámetros estadísticos pueden ser de:

- Ocurrencia o descriptivas: medidas de tendencia central, frecuencias relativas y absolutas, coeficientes, tasas, razones, proporciones.
- Asociación: riesgo relativo, riesgo atribuible, razón de *odds*, índices.
- Significación estadística: derivadas de la aplicación de *test* estadísticos, como ser prueba de *t de student*, entre otros.

Respecto al uso estas medidas, en cada tipo de estudio, existen diferentes posturas. Algunos autores, asumen que los estudios transversales, se clasifican dentro de los observacionales descriptivos, donde el objetivo es atender las cualidades o cantidades independientes de cada una de las variables. Se asume así, que la realización de un análisis estadístico descriptivo de las mismas, sería suficiente (moda,

mediana, media, rango, etc.). Mientras que, el análisis de relación entre las variables, debe realizarse en los estudios observacionales analíticos (razón de *odds*, riesgo relativo, *test* de chi cuadrado, etc.). Otros autores, explican que los estudios transversales pueden clasificarse dentro de los descriptivos mixtos (descriptivo y correlacional o analítico). Es decir, agrega a la característica específica de los estudios descriptivos simples, el enfocarse en la interrelación entre ellas; busca descubrir relaciones existentes entre las categorías de dos o más variables. Son, por lo tanto, considerados una modalidad más del estudio descriptivo.

### **3.2.6- LOS ENFOQUES CUALI-CUANTITATIVOS**

La investigación en salud puede desarrollarse a partir de dos enfoques diferentes: **el cualitativo y el cuantitativo**. En el primero, se entiende que la cantidad es parte de la cualidad, dando mayor atención a lo profundo de los resultados, que a su generalización. En el segundo, lo importante es la generalización o universalización de los resultados de la investigación. Ambos enfoques, en una investigación científica, pueden usarse en forma conjunta, interaccionando sus metodologías. Las diferencias se dan a nivel de los métodos e instrumentos que cada cual aplica y a la forma en que procesan los resultados (121).

La **metodología cualitativa**, como indica su propia denominación, tiene como objetivo la descripción de las cualidades de un fenómeno. No se trata de probar o de medir en qué grado una cierta cualidad se encuentra en un acontecimiento dado, sino de descubrir tantas cualidades como sea posible. Por esto, es objetiva y se debe hablar de entendimiento en profundidad en lugar de exactitud.

La **metodología cuantitativa**, es aquella que permite examinar los datos de manera numérica, especialmente utilizando técnicas de la estadística. Es objetiva, hace demostraciones con los aspectos separados de su todo, a los que se asigna significado numérico y se hacen inferencias de los datos obtenidos.

En general, una limitación de los métodos cualitativos es su dificultad para generalizar. En cambio, los cuantitativos son muy potentes en términos de validez externa, ya que con una muestra representativa, con una seguridad y precisión definida, se pueden hacer inferencia sobre la población.

Las aproximaciones cualitativas y cuantitativas no deben ser consideradas antagónicas, sino lenguajes complementarios. Aunque deban ser articulados, combinados y usados de forma complementaria, cada uno de los abordajes, así como las diferentes técnicas, deben ser proyectados hacia propósitos específicos. Unos son más útiles para dimensionar, otros para evaluar interacciones o para comprender creencias, valores y representaciones.

Cuando, con un método singular de investigación no se logra comprender todos los aspectos de un mismo fenómeno, puede usarse lo que se conoce como **triangulación metodológica** (125, 126). Esta, permite asegurar una aproximación más comprensiva del problema, aumentando la validez de los resultados. Así, es conveniente concebir la triangulación, involucrando variedades de datos, investigadores, teorías y metodologías. Se conocen cuatro tipos básicos de triangulación:

⇒ **Triangulación de datos:** consiste en acudir a diferentes fuentes de información o informantes para estudiar un mismo fenómeno, problema, situación o hecho. Con la contrastación de la información proveniente de distintas fuentes e informantes se analiza la divergencia y sus causas, como también la convergencia en los datos obtenidos. Lógicamente, cuando la información obtenida coincide, la evidencia adquiere mayor fuerza (Figura 3.2).

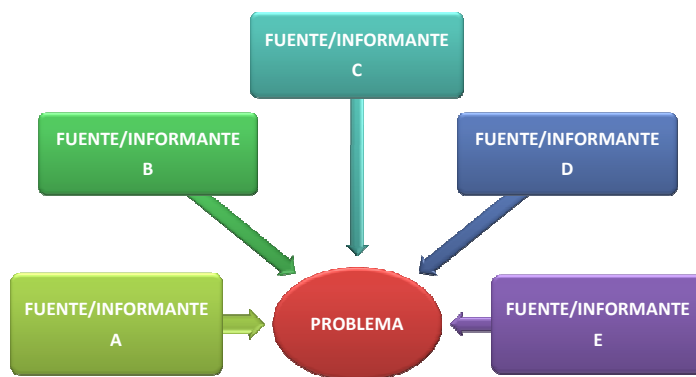


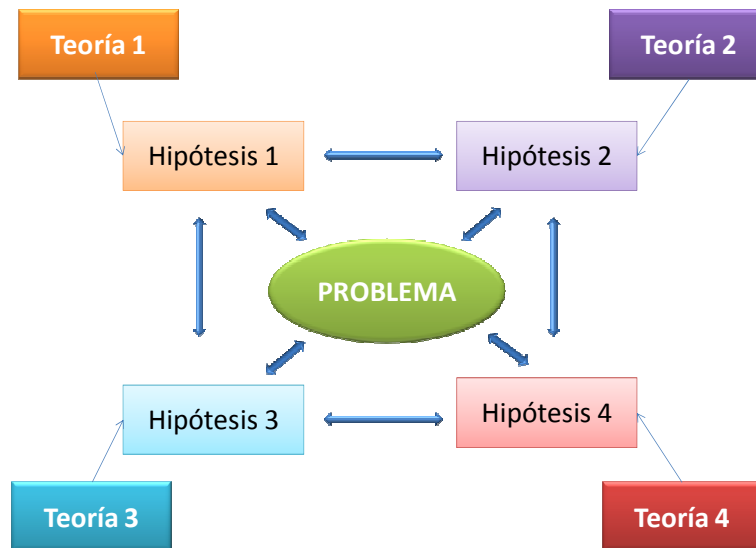
FIGURA 3.2. Triangulación de datos

⇒ **Triangulación de investigadores:** se basa en la participación de investigadores de distintas disciplinas, perspectivas y experiencias en una misma investigación, respetando las diferentes aproximaciones que cada uno realice. Este tipo de triangulación incrementa la validez y calidad de los datos, al eliminar el posible sesgo de un solo investigador (Figura 3.3).



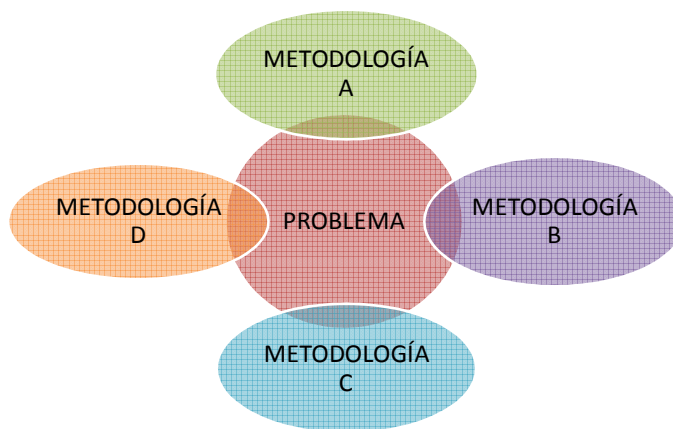
FIGURA 3.3. Triangulación de investigadores

⇒ **Triangulación teórica:** es el empleo de varias perspectivas teóricas para analizar un mismo problema. Se procede mediante la derivación de hipótesis de las distintas teorías, las que se contrastan con los datos obtenidos en la investigación. Confrontar teorías en el mismo cuerpo de datos, significa la presencia de una crítica eficiente y acorde con el método científico (Figura 3.4).



**FIGURA 3.4.** Triangulación de teorías

⇒ **Triangulación de métodos:** implica la obtención de datos, utilizando diferentes metodologías o técnicas, para abordar el mismo problema de análisis. La triangulación puede ser intra-métodos o inter-métodos. La primera combina diferentes técnicas analíticas para el análisis de los datos, verificando su validez interna. La segunda, combina métodos cualitativos y cuantitativos de manera simultánea o secuencial (deductiva o inductiva), midiendo la validez externa de los datos (Figura 3.5).



**FIGURA 3.5.** Triangulación de métodos

### 3.3- ESQUEMA METODOLÓGICO GENERAL DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN ESTA TESIS

El diseño metodológico más detallado de los estudios farmacoepidemiológicos realizados en esta tesis, se describirá en el capítulo correspondiente a cada uno de ellos. No obstante, se creyó conveniente comentar, en esta sección, los aspectos comunes que estos comparten, siguiendo los puntos detallados en el apartado anterior.



✓ **Tipos de estudios:** todos fueron de carácter observacional. En general, constaron de dos etapas complementarias. Una descriptiva, de análisis de los datos recogidos en estudios de campo, en hospitales de la ciudad de Córdoba. Otra analítica, de comparación de la realidad local observada con los referentes internacionales. En este caso, se utilizaron fuentes documentales, en particular, cuando se analizaron los marcos referenciales conceptuales, legales, políticos y operacionales.

✓ **Universo y muestra:** las unidades de observación, si bien diferentes en cada estudio, fueron básicamente dos: los informantes claves y los medicamentos con problemas de disponibilidad. En algunos casos, se pudo trabajar con el universo completo. En otros se debió recurrir a muestreos polietápicos o a la elección de una muestra por saturación teórica de las variables estudiadas.

✓ Los **informantes claves** fueron seleccionados por su participación privilegiada en las diferentes etapas del mencionado ciclo integral del medicamento: los profesionales de la salud (médicos, farmacéuticos, enfermeros), los pacientes (representados por las asociaciones), la Autoridad Sanitaria y la industria. No siempre se incluyeron a los mismos informantes, ni pertenecían a las mismas instituciones. La participación de uno u otro, se fue ajustando a los objetivos de las actividades propuestas y, también, a la aceptación de las instituciones.

Siempre se obtuvieron autorizaciones de las máximas autoridades en cada organismo, sea a nivel ministerial o de la dirección, según correspondía. Para las instituciones de la provincia, además, se obtuvo el Registro como Profesionales Investigadores en Salud (RePIS), otorgado por el Ministerio de Salud de la Nación. Cabe destacar que, en todos los casos se tuvieron en cuenta los aspectos éticos, sobre el resguardo de la identidad de los participantes. En la Tabla 3.1 se enumeran aquellas instituciones implicadas en algún estudio de esta tesis.

**TABLA 3.1.** Descripción de las instituciones participantes

TIPO	INSTITUCIÓN	
Público Municipal	Hospital Infantil Municipal	Hospital de Urgencias
Público Provincial	Hospital Tránsito Cáceres de Allende	Hospital Córdoba
	Hospital Misericordia	Hospital Materno-neonatal
	Hospital de Maternidad provincial	Hospital Pediátrico del Niño Jesús
	Hospital de Niños de la Sma. Trinidad	Hospital Rawson
	Hospital San Roque	Hospital Neuropsiquiátrico
Público Nacional	Hospital Nacional de Clínicas	Hospital de Maternidad Nacional
Privado	Hospital Privado	Sanatorio Allende
	Hospital Español	Hospital Italiano
	Clínica Vélez Sarsfield	Clínica Universitaria Reina Fabiola
Gubernamental	Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	Administraciones de Programas Nacionales de Salud Pública
Obra Social	Obra Social de Docentes Universitarios DASPU	
Asociaciones	Asociaciones de pacientes con ER	
Universidad	Centro de Información de Medicamentos FCQ-UNC	

Dado que algunos estudios involucraron a más de una institución, fue necesario elaborar un mapeo geográfico (Figura 3.6) a fin de coordinar la implementación de la puesta en marcha de las actividades previstas en cada investigación.

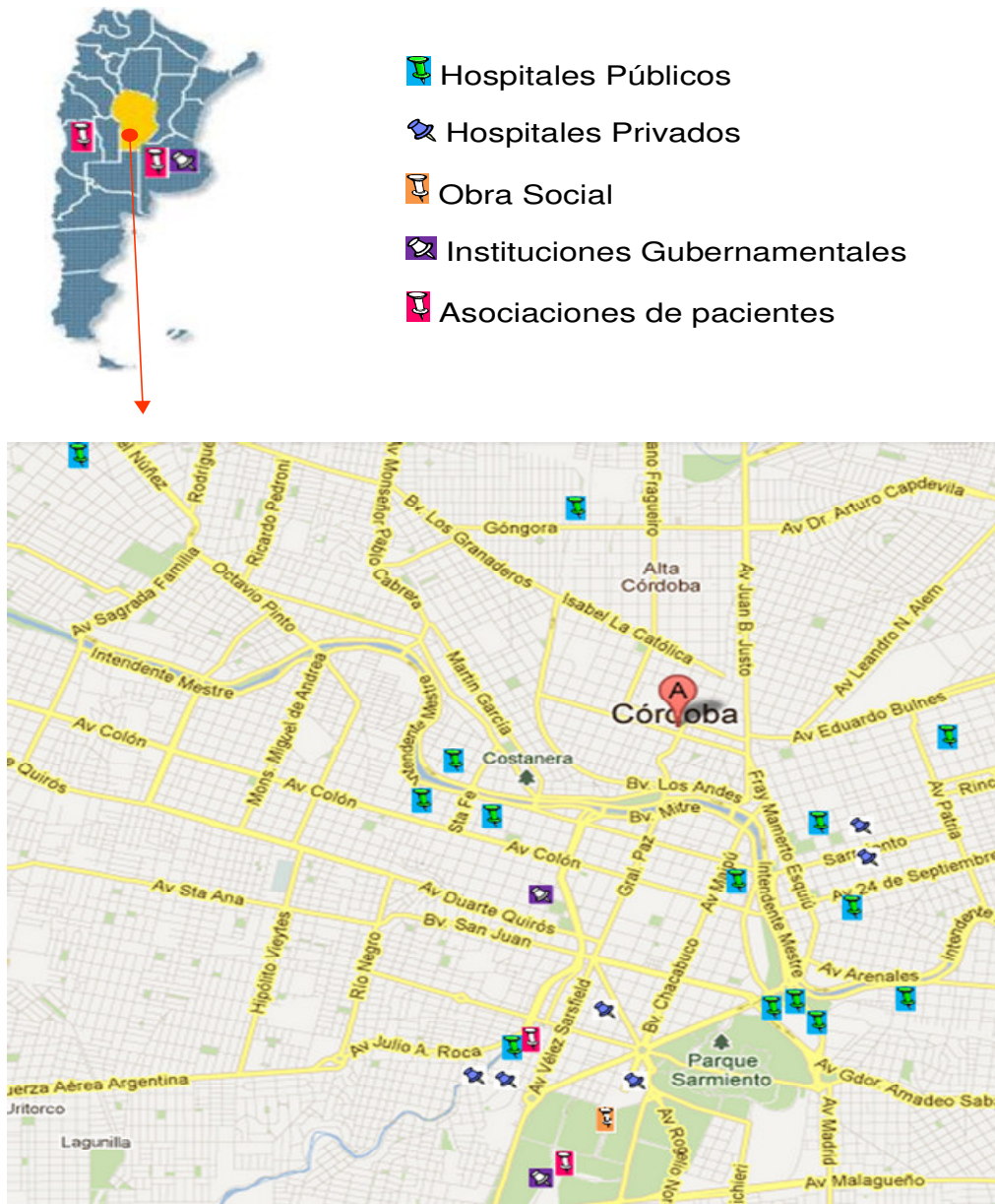


FIGURA 3.6. Mapeo geográfico de las instituciones

La otra unidad de estudio estuvo representada por **los medicamentos**. Estos, fueron los llamados MH y los ejemplos de MND identificados en los estudios de campo.

✓ **Variables:** en general, se analizaron las relacionadas a los informantes claves, a los medicamentos y a las situaciones de falta de disponibilidad. Para las dos últimas, se definieron criterios comunes en todos los estudios.

Los medicamentos, fueron descriptos de la misma manera que se los encuentra en las BD de las Agencias Reguladoras. Es decir, mediante el nombre genérico del PA, la concentración, la FF, la vía de administración, la o las indicaciones y el código ATC.

Las situaciones o categorías de MND fueron las definidas en las hipótesis: NCA, FH, OL. Estas, se operacionalizaron teniendo en cuenta el registro del PA del medicamento en ANMAT y la comercialización del mismo por la industria farmacéutica local.

En la Figura 3.7 se esquematiza el procedimiento seguido para cada caso, el cual se detalla a continuación:

- **NCA:** PA no registrado en ANMAT, PA registrado pero no comercializado, PA no registrado como monodroga.
- **FH:** PA registrado, pero no en la concentración, FF o vía de administración adecuada.
- **OL:** PA registrado, pero no para la indicación, grupo etario o vía de administración necesaria.

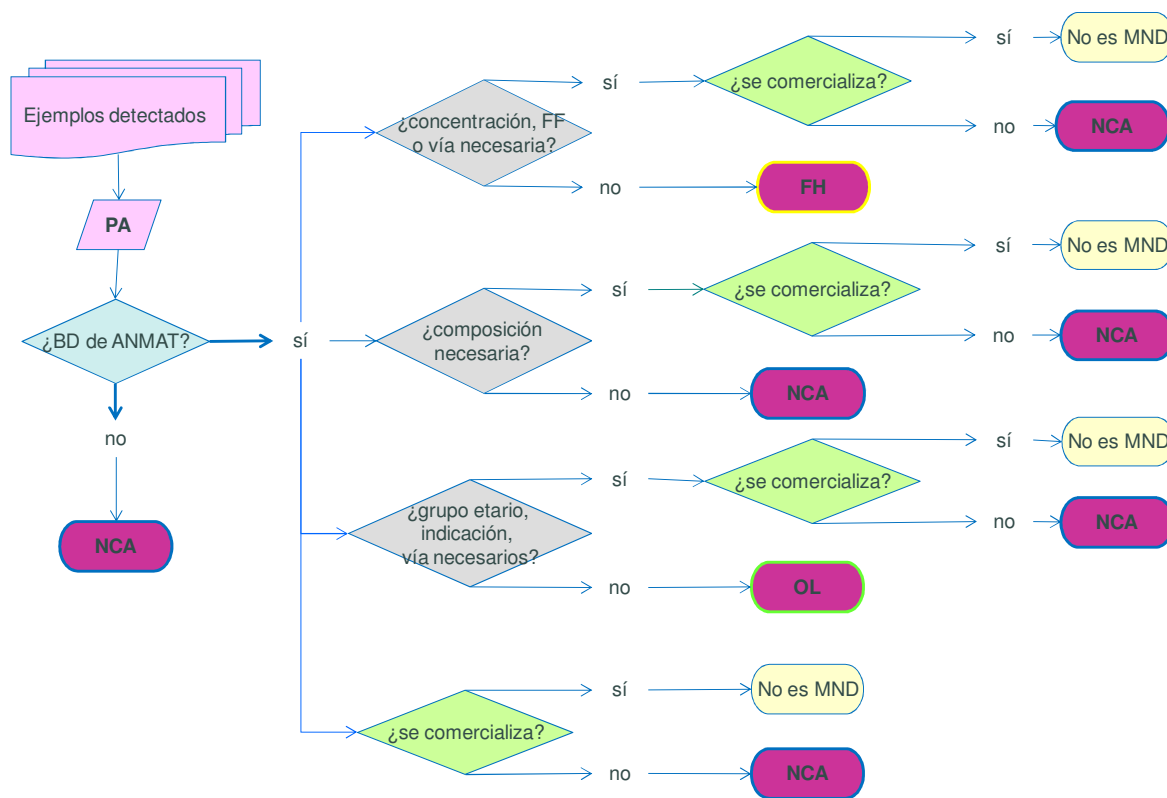


FIGURA 3.7. Diagrama de flujo seguido para la categorización de MND

La información se obtuvo de informantes claves y de registros de uso o necesidad de medicamentos de hospitales, obras sociales, autoridad sanitaria, programas de entregas de medicamentos y organizaciones de pacientes.

✓ **Técnicas empleadas:** se recurrió a la investigación comparativa, la encuesta, la observación participante, la vigilancia epidemiológica y los estudios de utilización de

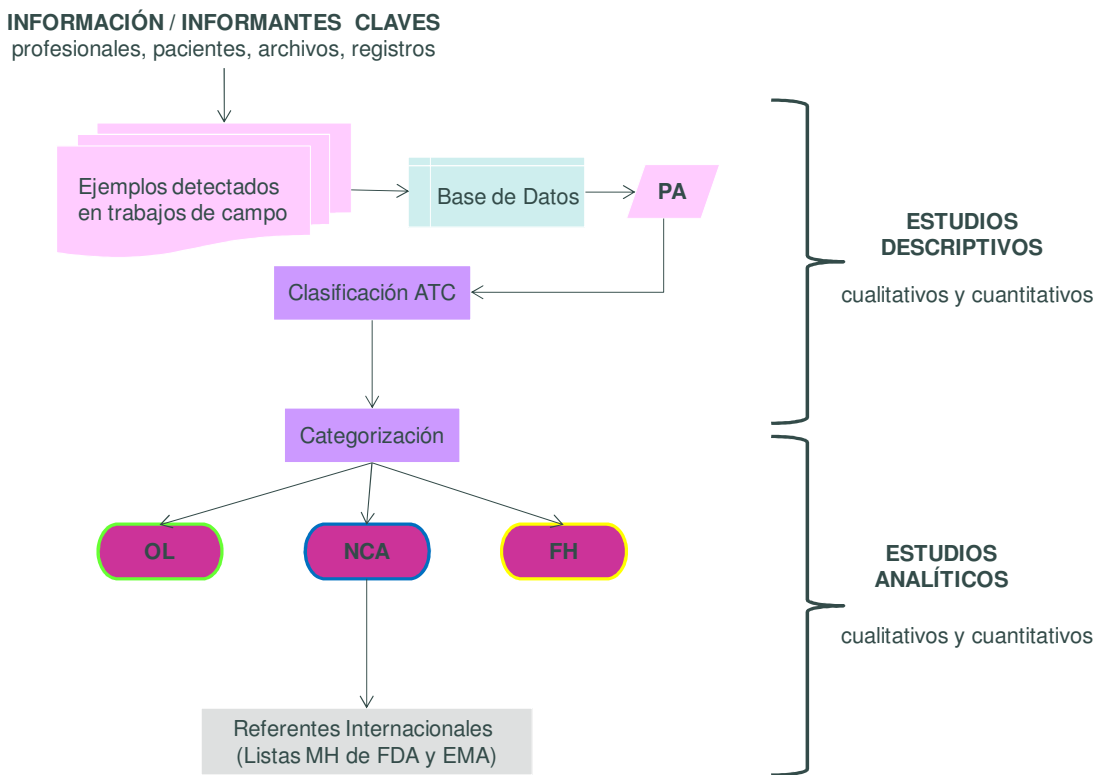
medicamentos. Todas ellas se describen en detalle en cada estudio.

✓ **Procesamiento de los datos:** se siguieron los siguientes procedimientos:

- Codificación y tabulación de los datos obtenidos: se elaboró una BD propia con el Programa Excel 2007.

- Análisis descriptivos de las variables definidas en cada estudio: se destaca la utilización del grupo anatómo-farmacológico (primer nivel) del código ATC<sup>7</sup>. El análisis del resto de las variables es particular, de acuerdo a lo definido en cada trabajo.

- Análisis comparativo de los MND identificados en nuestro medio, con los referentes internacionales: de los MND, se seleccionaron los categorizados como NCA, por ser en Argentina la situación que más se asemeja a lo relacionado con los MH. De los referentes internacionales, se eligieron a los MH, incluidos en las listas oficiales de la FDA (127) y la EMA (128). Esto se fundamenta en que los MH incluidos en estas listas comprenden a la mayoría de los MH de Japón y de Australia (Capítulo 4). Además, para los MH de la lista de Japón, la última actualización es del 2004. La comparación consistió en contrastar el PA y la indicación, de cada MND, con el PA y la indicación de cada MH. En la Figura 3.8 se esquematiza la secuencia de los pasos que fueron comunes a todos los estudios



**FIGURA 3.8.** Esquema metodológico general de los estudios realizados en la tesis

Se realizaron análisis estadísticos a diferentes niveles, según las características y objetivos de cada estudio. En la mayoría de ellos se llevaron a cabo descripciones de la variabilidad de los datos. Cuando se utilizaron muestreos, estos fueron probabilísticos polietápicos o de saturación teórica. Para la búsqueda de relaciones causales se

<sup>7</sup> Coincidente con el primer nivel de clasificación EPhMRA

realizaron análisis de regresión logística múltiple, contemplando todos los requisitos necesarios en su diseño.

✓ **Enfoques:** las variables definidas para cada estudio se analizaron de manera cuali y cuantitativa. En los casos en que fue posible, se realizó una **triangulación de datos** (diferentes informantes y fuentes de datos), **teórica** (desde el enfoque clásico internacional de los MH y los enfoques no clásicos) y **de métodos** (combinación de metodologías cualitativas y cuantitativas). Los resultados obtenidos proporcionaron evidencia científica para la construcción de un nuevo concepto y definición del problema de disponibilidad de medicamentos, acorde a la realidad de nuestro medio (Figura 3.9).

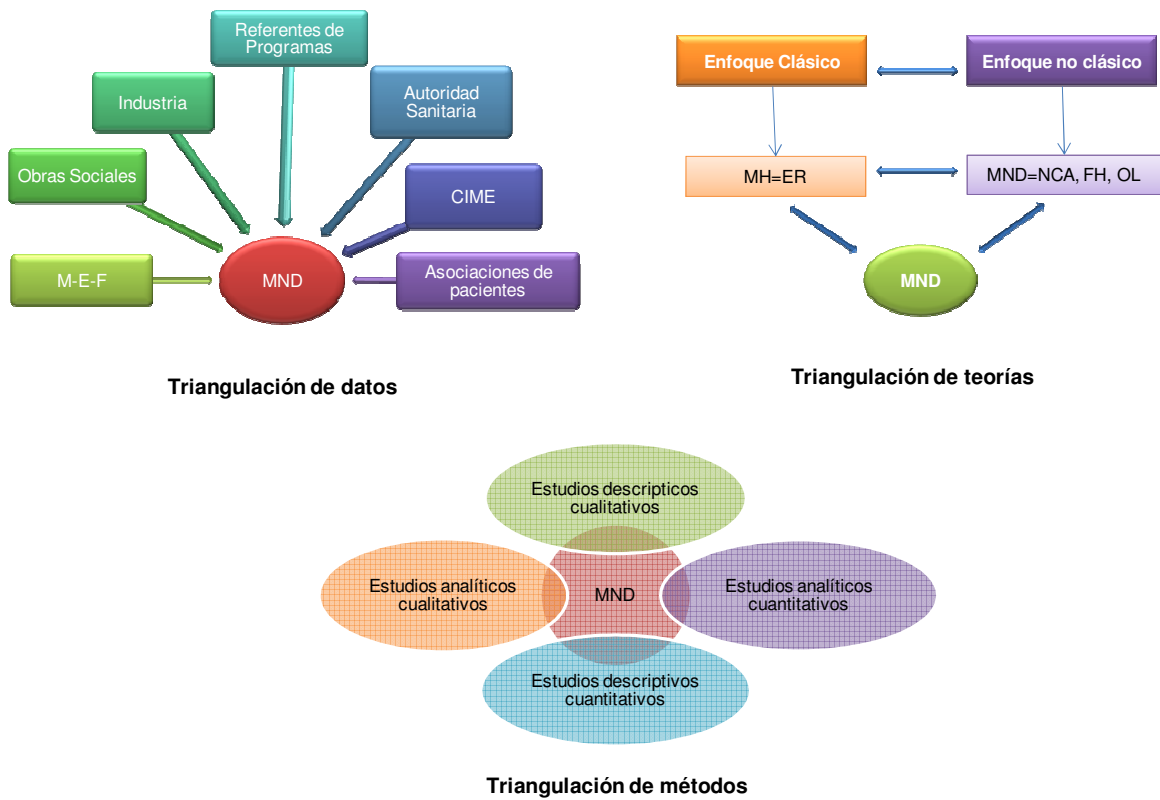
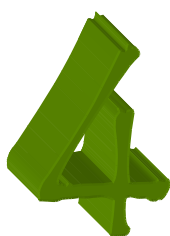


FIGURA 3.9. Triangulación metodológica de datos, teorías y métodos





# LA DISPONIBILIDAD: IMPLICANCIAS Y ALCANCES DE LAS NORMATIVAS

---

## 4.1- ESTUDIOS DESCRIPTIVOS COMPARATIVOS

### 4.1.1- INTRODUCCIÓN

La falta de accesibilidad de medicamentos ha cobrado una gran visibilidad en la literatura en los últimos años (19, 20, 23, 24, 76, 129-131). Se destaca, por un lado, el reconocimiento del papel clave de la industria farmacéutica para desarrollar nuevos medicamentos (9, 107, 132-135). Por otro lado, surge un mayor interés de los pacientes por conocer sobre sus enfermedades, recurriendo a información de fácil acceso disponible gracias a las nuevas tecnologías (5, 49, 50, 136). Es evidente que debería encontrarse una solución para garantizar un camino rápido y lineal desde el desarrollo y el registro para la comercialización, hasta el paso final que implica que el paciente pueda acceder al tratamiento farmacológico que necesite. Frente a la necesidad de un medicamento adecuadamente prescripto, la falta de disponibilidad puede ser una de las causas por las que el paciente no acceda al tratamiento farmacológico necesario (ver Figura 1.3, Capítulo 1).

A través de una revisión de la literatura, se pudo observar que el término "disponibilidad" asume significados confusos y ambivalentes. A veces, hace referencia a un producto desarrollado, registrado y aprobado, pero otras veces, se refiere a un medicamento efectivamente comercializado (42, 59, 60, 130, 137-140). Este último significado es el que se adoptó en la presente tesis. Aunque se es consciente de que la asequibilidad es un componente clave de la accesibilidad final, no se tuvo en cuenta o, más bien, se consideró una constante. De este modo, se pudo enfocar el estudio sólo en el componente necesario y suficiente, es decir, **la disponibilidad**. Además, como probaremos con esta investigación, no siempre es el costo la razón de la falta de un medicamento en el mercado.



La disponibilidad significa que el medicamento que ha sido aprobado por un Ente Regulador (nacional, provincial o municipal) sea comercializado efectivamente por el laboratorio patrocinador.

Los pasos que sigue un medicamento en sus etapas de pre- y post-comercialización están definidos en las normativas que cada país establece, forman parte de su política de salud, y particularmente de su política de medicamentos. En tal sentido, estas etapas se mencionan como una generalidad en la bibliografía que explica la I+D de medicamentos (2, 3, 9, 12).

Como ya se puntualizó, el medicamento no sólo es un bien de consumo, también es un bien social, cuya carencia puede ocasionar serios problemas de salud pública. Por lo tanto, el estado debe responsabilizarse de la implementación de las acciones políticas y legales que considere oportunas, para garantizar su acceso y uso seguro en la población. Por ello, se consideró importante estudiar si la **disponibilidad**, estaba contemplada en las leyes de medicamentos o si existían acciones normativas complementarias a tal efecto.

En el escenario internacional, las acciones políticas y legales complementarias más importantes, que tratan la falta de disponibilidad de medicamentos, son las relacionadas a los MH. Actualmente, están implementadas en países como EEUU, Japón, Singapur, Australia y la UE, y que, si bien tienen características particulares en cada uno, comparten el mismo espíritu. En su definición, enfocaron el problema, del desinterés de la industria, en los fármacos para tratar las ER y las relacionaron con los MH. En general, proporcionan incentivos económicos para promover la I+D y la comercialización de MH, tales como, exclusividad de comercialización, subsidios, asesoramiento legal, desgravación impositiva, entre otras (36-38, 70, 141).

La implementación de esas leyes, en gran parte impulsadas por las asociaciones de pacientes, ha originado que dichas agrupaciones elaboren listados conteniendo información sobre las ER que padecen. Además, así como existen estas listas, también las hay publicadas por las Agencias Reguladoras y todas son de libre acceso en Internet.

Respecto a los MH, en las páginas web de la autoridad sanitaria de cada país, se pueden encontrar dos tipos de listados, acorde a las etapas que han cumplimentado dichos medicamentos: uno de MH designados (MHD) y otro de MH aprobados para su comercialización (MHA) (127, 128, 142, 143). Los MHD son aquellos que demuestran, ante la Autoridad Sanitaria, que pueden ser de utilidad para una ER. El laboratorio que solicita la designación es el debe demostrar la baja prevalencia de la enfermedad en el país donde desea registrar el fármaco, acorde a los valores prefijados por la ley<sup>8</sup>. Una vez que es designado como MH, la industria debe realizar todos los ensayos preclínicos y clínicos requeridos, en general, a cualquier otro medicamento. Una vez cumplimentados todos los requerimientos de seguridad, calidad y eficacia, el MH es aprobado para la comercialización.

Para tratar de alcanzar un mayor conocimiento de las acciones legislativas arriba descritas, se llevó a cabo un análisis comparativo de los MH existentes en las listas publicadas. Se los analizó y comparó dentro de cada una y entre ellas, buscando

---

<sup>8</sup> Prevalencia de una ER c/10000habitantes: 7,5 en EEUU; 4 en Japón; 1,1 en Australia; 5 en la UE



coherencias internas y externas. Siempre centrando el estudio en la disponibilidad. Además, se intentó corroborar si los MH que alcanzaron su autorización para comercialización estaban efectivamente disponibles en los países donde fueron registrados. Si bien existen algunos trabajos que analizan la disponibilidad de los MH, el significado que adopta de la palabra disponibilidad, solamente está relacionado a que el medicamento esté registrado (42, 130, 138, 140).

Luego, volviendo al escenario de nuestro país, se seleccionaron dos normativas para llevar a cabo el análisis de la disponibilidad de medicamentos. Estas son: la Vía del Uso Compasivo de Medicamentos (VUCM) (98) y los Programas Nacionales de Salud Pública (99).

Los pacientes a los que se les prescribe una medicación que no se comercializa en el país, pueden importarla, utilizando la VUCM (98), de acuerdo a la Resolución 840/95 ANMAT. La misma se refiere al uso de un fármaco para un paciente debidamente identificado, en situaciones clínicas que comprometen la vida, que evolucionan hacia la invalidez, que incapacitan o deterioran la calidad de vida o cuando no es efectiva la terapéutica convencional. También, es utilizada cuando no existe un tratamiento específico, o hay intolerancia a todo tratamiento existente. Otra situación contemplada en la normativa, son los pacientes que vienen con tratamientos desde el exterior, los que podrían perjudicarse con el cambio por una medicación autorizada en nuestro país. El uso de medicamentos en investigación (mínimo en Fase II) también puede ser autorizado por esta vía.

En relación a los Programas Nacionales de Salud Pública (99), éstos representan diferentes propuestas generadas a nivel del Estado para prevenir, diagnosticar y tratar determinadas enfermedades. En general, están estructurados en diferentes niveles (nacional, provincial y municipal o local), con diferentes responsabilidades y alcances en cada uno de ellos. Entre los Programas Nacionales que atienden ED, se puede mencionar a los del Chagas, la tuberculosis, la malaria y la leishmaniasis. Uno de los objetivos de estas acciones, es la provisión de medicamentos, por lo que se analizan los alcances desde el punto de vista de la disponibilidad de los tratamientos para los pacientes con ED.

#### **4.1.2- OBJETIVOS**

1) Analizar si la disponibilidad de los medicamentos se contempla en las normativas referidas al registro y la autorización o en otras acciones complementarias en Argentina, Brasil, Canadá, EEUU, Perú, la UE y dos de sus Estados miembros, España e Italia.

2) Realizar un análisis descriptivo y comparativo de los MH a partir de las listas publicadas por FDA (EEUU), MHLW (Japón), TGA (Australia) y EMA (UE).

3) Evaluar la disponibilidad efectiva de medicamentos registrados en Argentina, Brasil, Canadá, EEUU, España, Italia y Perú.

4) Analizar los alcances de las alternativas de la VUCM y de los Programas Nacionales para ED de Argentina y compararlos con los escenarios internacionales.

### 4.1.3- METODOLOGÍA

#### 4.1.3.1- Análisis de normativas de registro y autorización de medicamentos y otras acciones

Para el análisis de las normativas de registro y autorización de medicamentos, se seleccionaron países con diferentes políticas de salud pública, pero con normativas bien definidas al respecto. Para ello, en una primera etapa, se consultó en las páginas web de las Agencias Reguladoras de Argentina (84), Brasil (144), Canadá (145), EEUU (146), Perú (147), la UE (148) y dos de sus Estados miembros, España (149) e Italia (150) cuáles eran las leyes sobre el registro y la autorización de los medicamentos, vigentes a diciembre de 2010.

Luego, tomando como marco de referencia lo propuesto por la OMS como "Elementos de una legislación sobre medicamentos exhaustiva" (24), se analizó si la disponibilidad se contemplaba en cada normativa.

Por último, se investigó en las páginas web de cada país (84, 144-150), sobre la existencia de acciones complementarias que contribuyeran a la disponibilidad y si las Bases de Datos (BD) de medicamentos autorizados de estas Agencias (86, 151-157), contemplaban información sobre la disponibilidad efectiva de los mismos.

En la Tabla 4.1 se resume la metodología empleada.

**TABLA 4.1.** Resumen de la metodología utilizada para la comparación de leyes sobre autorización y registro de medicamentos y normativas complementarias

<b>Estudio comparativo descriptivo de leyes de autorización y registro y acciones complementarias sobre disponibilidad de medicamentos</b>	
Tipo de Estudio	Observacional, descriptivo, transversal
Período	A diciembre de 2010
Criterios de Inclusión	Argentina, Brasil, Canadá, EEUU, Perú, la UE y dos de sus Estados miembros, España e Italia.
Fuentes de información	Páginas web de agencias sanitarias de los países estudiados
Variable	Disponibilidad

#### 4.1.3.2- Análisis de los medicamentos incluidos en listas de MH

Se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo de los medicamentos incluidos en las listas de MH<sup>9</sup>, hasta su última actualización en Internet, a diciembre de 2010 en EEUU (127), la UE (128), Australia (143) y Japón (142). El análisis se realizó con el siguiente procedimiento:

- ✓ Se identificaron los MHD y MHA en cada lista.
- ✓ Se ingresaron todos ellos a una BD, elaborada con el Programa Microsoft Excel. La información extraída fue: PA, indicación, fecha de designación, fecha de aprobación, laboratorio, agencia sanitaria
- ✓ Se comparó cada PA y su indicación dentro de cada lista y luego con las demás. Para corroborar si dos indicaciones eran iguales se consultaron diccionarios médicos y bibliografía afín (158-160).

<sup>9</sup> Singapur fue excluido del análisis porque no hay datos disponibles en Internet

✓ Se diferenciaron los medicamentos con estatus de exclusividad de comercialización vigente, teniendo en cuenta el período otorgado por la ley<sup>10</sup>. Esto fue necesario porque las listas son acumulativas.

✓ Todos los MHA vigentes se clasificaron según el código ATC (7) para conocer qué grupos anátomo-terapéuticos eran los más involucrados.

✓ Se investigó sobre la cantidad de indicaciones para la cual eran aprobados estos MH y si las ED (69, 75) estaban consideradas dentro de ellas.

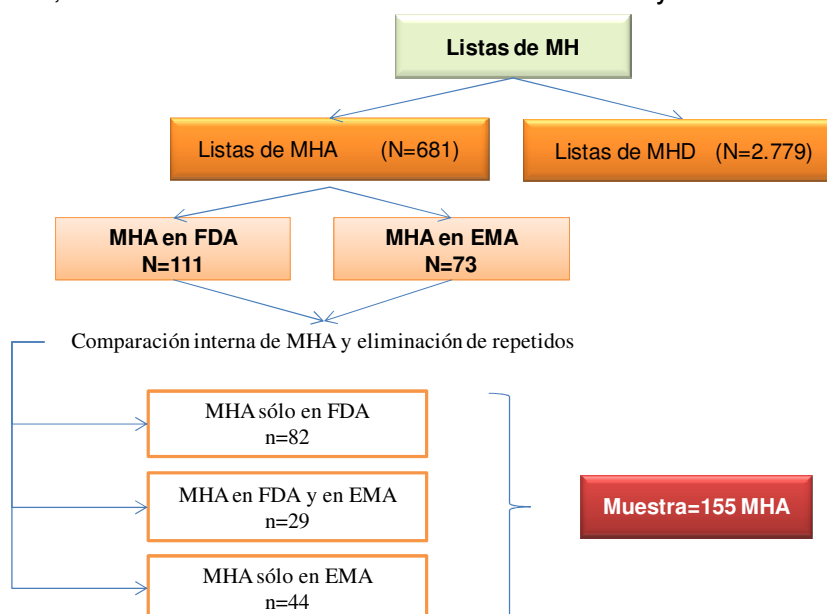
La metodología seguida se resume en la Tabla 4.2.

**TABLA 4.2.** Resumen de la metodología utilizada para la comparación de listas de MH

Estudio comparativo analítico de medicamentos incluidos en listas de MH	
Tipo de Estudio	Observacional, analítico, transversal
Período	A diciembre de 2010
Instrumento de Recolección de Datos	Planilla de cálculos
Fuentes de información	Listas de MHD y MHA incluidos en listas oficiales de MH disponibles en Internet de FDA, EMA, TGA, MHLW
Variables	MH, indicaciones, fechas de designación y aprobación, ATC.

#### 4.1.3.3- Análisis de la disponibilidad efectiva de medicamentos registrados

Para el análisis de disponibilidad efectiva de medicamentos registrados, se seleccionó un grupo de MH. El criterio que guió la elección de esta muestra, es la trascendencia de las acciones legales específicas, relacionadas con la disponibilidad de dichos medicamentos (36-39). Dado el alto número de MH totales (2.770 MHD y 681 MHA), se seleccionaron los MHA, con status vigente a diciembre de 2010, de EEUU (N=111) y de la UE (N=73). Para elaborar la muestra de MH, se siguió el procedimiento de la Figura 4.1, donde se resumen los criterios de inclusión y exclusión.



**FIGURA 4.1.** Muestra de MHA conformada para analizar la disponibilidad efectiva

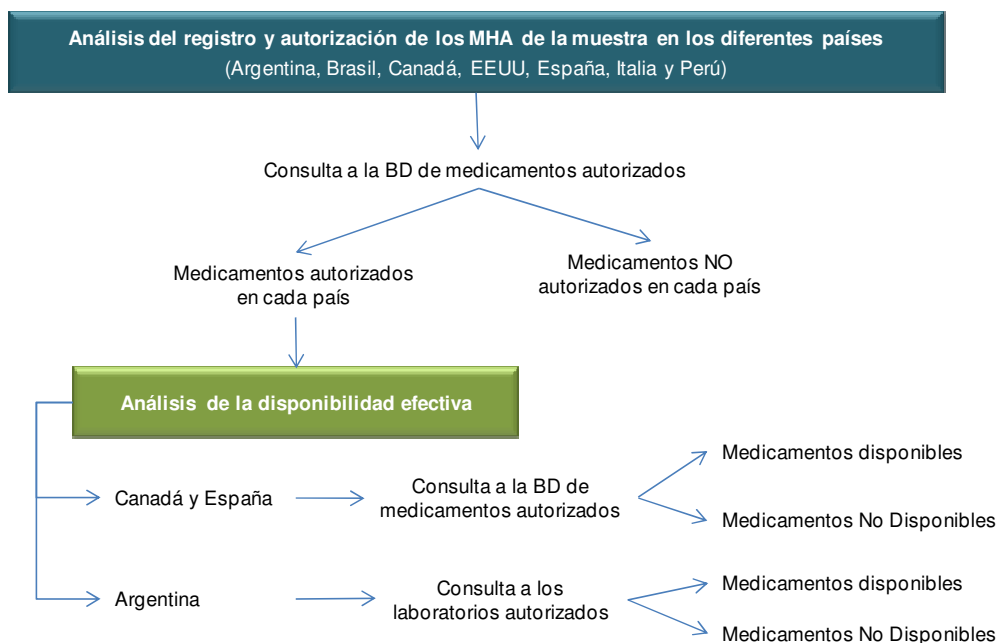
<sup>10</sup> Período exclusividad de comercialización: 7 años EEUU; 10 años Japón; 5 años Australia; 10 años UE.

Se eliminaron aquellos MH repetidos en ambas listas, mediante una comparación interna en cuanto a PA e indicación. La muestra quedó conformada por 155 MH: 82 aprobados sólo por FDA, 44 aprobados sólo por EMA y 29 aprobados por ambas.

Con la muestra de trabajo, ingresada en una BD, se determinó, en una primera etapa, si los 155 MHA estaban registrados y autorizados para la comercialización en Argentina, Brasil, Canadá, EEUU, España, Italia y Perú. Para ello, se consultó en las BD de medicamentos de las Autoridades Reguladoras de cada país (86, 151-157). Se analizó, también, cuales laboratorios estaban autorizados para comercializar un mismo MHA en diferentes países.

En una segunda instancia, se realizó la evaluación de la disponibilidad real en el mercado. Esta actividad se llevó a cabo para los medicamentos autorizados en España, Canadá y Argentina. Los dos primeros fueron seleccionados porque sus Agencias Sanitarias (AEMPS y HC) brindaban información sobre el estado de comercialización de los productos autorizados, a través de sus BD (152, 156). En Argentina fue posible contactar directamente a los laboratorios. Luego, se contactó por e-mail o teléfono a todos los laboratorios autorizados requiriendo información sobre la comercialización de los medicamentos registrados.

El esquema seguido en estas 2 etapas se resume en la Figura 4.2.



**FIGURA 4.2.** Análisis de medicamentos registrados y su disponibilidad efectiva

La metodología utilizada para determinar la disponibilidad efectiva de los medicamentos registrados por las Autoridades Sanitarias se resume en la Tabla 4.3.

**TABLA 4.3.** Resumen de la metodología utilizada para analizar disponibilidad efectiva de medicamentos autorizados

<b>Estudio comparativo analítico sobre registro de MHA vigentes en diferentes países</b>	
Tipo de Estudio	Observacional, analítico, transversal
Período	A diciembre de 2010
Criterios de Inclusión	MHA vigentes en FDA y EMA
Fuentes de información	BD de medicamentos registrados y autorizados de Argentina, Brasil, Canadá, EEUU, España, Italia y Perú
Variables	Medicamentos registrados y autorizados
<b>Estudio comparativo analítico sobre disponibilidad efectiva</b>	
Tipo de Estudio	Observacional, analítico, transversal
Período	A diciembre de 2010
Criterios de Inclusión	MHA registrados en España, Canadá y Argentina
Fuentes de información	BD de medicamentos España (AEMPS) y Canadá (HC) Para Argentina: contacto telefónico laboratorios de Argentina
Variables	Medicamentos registrados y autorizados Medicamentos con disponibilidad efectiva

#### 4.1.3.4- Situación en Argentina según normativas vigentes

Para analizar los medicamentos requeridos por la **VUCM** (98), fue necesario contactar a la sección de Comercio Exterior de ANMAT. Es en esta oficina, donde se atienden todas las solicitudes de importación de medicamentos. Desde allí nos facilitaron los registros informáticos existentes entre agosto de 2007 y octubre de 2009. Luego, los datos recogidos (cantidad de solicitudes, PA, indicación, causa de solicitud, país de importación) se ingresaron a una BD creada con el Programa Excel 2007, se clasificaron por código ATC (7) y fueron comparados con los MH incluidos en las listas de FDA (127) y EMA (128) actualizadas, a esa fecha,.

Para llevar a cabo el estudio de los medicamentos incluidos en los **Programas Nacionales**, se seleccionaron el de Control de Vectores (Chagas, malaria, leishmaniasis) y el de tuberculosis (TBC), como referentes de las ED (99). Se contactó a los coordinadores de cada programa, los que nos proporcionaron la información referida a los medicamentos que cada uno proveía, a diciembre de 2010. Se los clasificó por código ATC y se analizó la procedencia de los tratamientos y los problemas de disponibilidad manifestados por dichos informantes. Además, se compararon estos medicamentos con las listas de MH de FDA y EMA.

En la Tabla 4.4 se resume la metodología seguida para el análisis de los alcances de las dos acciones detalladas en esta sección.

**TABLA 4.4.** Resumen de la metodología empleada para el análisis de los alcances de la VUCM y los Programas Nacionales para ED.

<b>Estudio comparativo descriptivo de solicitudes de importación por VUCM y Programas Nacionales para ED</b>	
Tipo de Estudio	Observacional, descriptivo, transversal
Período	Agosto 2007 a Octubre de 2009 para VUCM A diciembre de 2010 para los Programas Nacionales para ED
Fuente de información	Registros de ANMAT de solicitudes de importación por la VUCM Registros de medicamentos incluidos en Programas Nacionales para TBC, Chagas, malaria y leishmaniasis
VARIABLES ESTUDIADAS	Para VUCM: cantidad de solicitudes, PA y ATC, indicación para la que se solicita, causa de la solicitud, país propuesto para la importación Programas Nacionales para ED: PA incluidos y ATC, procedencia, problemas de disponibilidad
<b>Estudio comparativo analítico de solicitudes de importación por VUCM y Programas Nacionales para ED</b>	
VARIABLES RELACIONADAS	Comparación de medicamentos solicitados por VUCM y en Programas Nacionales con los MH de FDA y EMA

#### **4.1.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **4.1.4.1- Análisis de normativas de registro y autorización de medicamentos y otras acciones**

Según lo propuesto por la OMS, las acciones referidas a la disponibilidad de medicamentos, tal como se define en esta tesis (autorizado + comercializado), implica remitirnos a diferentes capítulos de una ley de medicamentos (Tabla 4.5, puntos b1, b2, b7, c1, e1, g2).

Todos los países incluidos en el estudio tienen leyes de registro y autorización de medicamentos (Tabla 4.6). De su análisis, se encontró que en algunos países existe más de una normativa al respecto, las cuales son complementarias. Por otro lado, se observó que los criterios y requisitos que la industria debe cumplir para obtener la autorización están definidos claramente y se encuentran muchas similitudes entre los diferentes países. Sin embargo, la comercialización efectiva del fármaco autorizado está contemplada sólo en algunas normativas. Por ejemplo, la legislación de Brasil establece los plazos que tiene la industria para hacer efectiva la comercialización del producto autorizado. Lo mismo sucede en las normas respectivas de España e Italia, las cuales siguen las directivas propuestas por la EMA para la UE. En algunos casos, también se detallan los mecanismos exigidos para que el laboratorio informe el estado de comercialización a la autoridad sanitaria. Si no cumplen con este requisito, en un determinado período especificado, se puede cancelar el registro del producto. En las normativas de EEUU, Canadá, Argentina y Perú, no se encontró mención alguna a la obligatoriedad de comercializar el producto registrado. En la Tabla 4.6 se enumeran las leyes de cada país y se detalla si la disponibilidad efectiva está contemplada en cada una de ellas.

TABLA 4.5. Elementos de una ley exhaustiva de medicamentos (OMS) (24)

a)- Disposiciones Generales	a.1- Título a.2- Región Geográfica a.3- Propósitos a.4- Aplicaciones de la ley a.5- Definiciones
b)- Monitoreo de la disponibilidad y comercialización	b.1- Autoridad de inventario, prescripción y dispensación (*) b.2- Registro de los medicamentos (*) b.3- Lista de medicamentos esenciales o formulario terapéutico nacional b.4- Etiquetado, fabricación y sustitución de genéricos b.5- Información, publicidad y educación para el público b.6- Imposición de cuotas b.7- Productos especiales: hiervas medicinales y medicamentos huérfanos (*)
c)- Control de los mecanismos de suministro	c.1- Importación y exportación de medicamentos (*) c.2- Controles, incentivos y desincentivos para la fabricación local c.3- Control de la distribución, el suministro, el almacenamiento y la venta
d)- Administración de Control de medicamentos	d.1- Organización y función d.2- Apelaciones de las decisiones del organismo de reglamentación de los medicamentos
e)- Poder para hacer cumplir las leyes	e.1- Prohibición de actividades específicas (*) e.2- Castigos para cada vulneración basados en la magnitud y frecuencia e.3- Procedimientos legales para las infracciones
f)- Facultades para hacer leyes y legislaciones	
g)- Derogaciones y provisiones de transición	g.1- Derogación de secciones de leyes existentes en conflicto con la ley g.2- Períodos de transición hasta la aplicación (*)
h)- Exenciones de provisiones de la ley	
(*) Puntos seleccionados para el análisis relacionados a la disponibilidad Fuente: La gestión del suministro de medicamentos. Segunda edición revisada y ampliada. 1997 (20).	

TABLA 4.6. Normativas de autorización y registro en los países estudiados a diciembre de 2010

PAÍS/REGIÓN	AUTORIDAD SANITARIA	NOMBRE DE LA REGULACIÓN
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	Ley 16.463, Decreto Reglamentario N° 9763/1964. Decreto N° 150/1992
Brasil	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	Decreto 79.094/1977 Ley n° 9.787/1999 (*)
Canada	Health Canada (HC)	<i>Food and Drug Act and Regulations 1994</i>
España	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	Decreto Real 1345/2007 (*)
EEUU	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	<i>Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and amendments 2007. Chapter 5. Drug and device</i>
Italia	Agencia Italiana del Farmaco (AIFA)	Decreto legislativo 219/2006, aplica a la directiva 2001/83/EC (*)
Perú	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID)	Ley N° 26842/1997 Decreto Supremo N° 010-97-SA
UE	<i>European Medicinal Agency (EMA)</i>	<i>Regulation (CEE) 2309/1993; Directive 2001/83/EC; Regulation (EC) 1084/2003; Regulación (EC) No 1647/2003; Directive 2004/27/CE; Regulation (EC) 726/2004; Directive 2009/53/EC (*)</i>
(*) Contemplan la comercialización efectiva		



El acceso a los medicamentos, entendido como disponibilidad más asequibilidad, debería ser uno de los objetivos principales de una política farmacéutica nacional. Es responsabilidad de las Autoridades Sanitarias implementar las acciones necesarias para que, en este sentido, protejan la salud pública y la seguridad de los pacientes (10, 19-24, 139). Las acciones específicas sobre la efectiva comercialización de los medicamentos aprobados, deberían ser una prioridad y no sólo estar claramente definidas en las leyes, sino que también se debería llevar un control sobre su cumplimiento.

De acuerdo a lo que se pudo consultar en las páginas web, se confirmó que en todas las BD se incluye información sobre los medicamentos autorizados, pero sólo las de España (AEMPS) (156) y la de Canadá (HC) (152) la proveen sobre el estado de comercialización de los productos registrados. Este es un indicador que pone en evidencia el hecho de que, la disponibilidad efectiva no se ve reflejada en las disposiciones que implementan las Autoridades Sanitarias. Si el ciclo del medicamento finaliza con su administración al paciente, es claro que hay un vacío legal al respecto. Además, contar con esta información permitiría hacer una vigilancia de la disponibilidad de los medicamentos en tiempos más reales y llevar a cabo otros estudios farmacoepidemiológicos.

Por otra parte, en las normativas analizadas, todos los países han puesto en marcha algunas medidas adicionales, para resolver o paliar este problema de acuerdo a sus realidades, necesidades y posibilidades (Tabla 4.7).

**TABLA 4.7.** Acciones legales complementarias para la disponibilidad de medicamentos. Actualizado a diciembre de 2010.

PAÍS/REGIÓN	REGULACIONES O ACCIONES
<b>Argentina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decreto N° 2284/1991 y Decreto N° 150/1992</li> <li>- Resolución 840/1995 ANMAT Vía del Uso Compasivo de Medicamentos.</li> <li>- Resolución 7266/2008</li> <li>- Programas Nacionales de Salud Pública.</li> <li>- Elaboración de medicamentos magistrales en farmacias oficinales y hospitalarias</li> </ul>
<b>Brasil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reglamentaciones: SVS/MS 772/1998; SVS/MS 344/1998; SVS/MS 6/1999</li> <li>- Ley 6360 de 1976</li> <li>- Decreto 79.094 de 1977.</li> <li>- Normativa 16/1996</li> <li>- Resoluciones: RDC n° 18/2003; RDC n° 178/2002; RDC n° 98/2000</li> <li>- Acceso expandido de medicamentos en fase 3: RDC MS/ANVISA 26/1999.</li> </ul>
<b>Canadá</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Emergency drug release program EDRP (Special Acces Program SAP)</i></li> <li>- <i>Investigational new drugs</i></li> <li>- <i>Importation of drug for personal use</i></li> </ul>
<b>EEUU</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Orphan Drug Act (1983). Drug for rare disease or conditions: Section 5 of Federal Food Drug and Cosmetic Act.</i></li> <li>- <i>Priority Review to Encourage Treatments for Tropical Diseases. Section 524 of Federal Food Drug and Cosmetic Act.</i></li> <li>- <i>Compassionate Use: Physician Request for a Single Patient IND for Compassionate or Emergency Use</i></li> <li>- <i>Import: Chapter VII Imports and export of Federal Food, Drug, and Cosmetic Act</i></li> </ul>
<b>Perú</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ley N° 29459/2009 de elaboración de medicamentos</li> <li>- Resolución 486/2000 de la Comunidad Andina</li> <li>- Decreto Supremo N° 013-2005-SA</li> <li>- Resolución Ministerial N° 456-2005-MINSA</li> </ul>
<b>UE</b> (incluye Italia y España)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Resolution (EC) orphan products 141/2000</i></li> <li>- <i>Compassionate use: Art. 83 of Regulation (EC) N° 726/2004</i></li> <li>- <i>Authorization and commercialization of medical product at the EC: Regulation (EC) N° 726/2004 of the European Parliament and of the Council:</i></li> </ul>



Entre estas acciones se puede mencionar las leyes de MH, el uso compasivo y la importación de medicamentos. Otras intervenciones se refieren a los casos particulares de pacientes, como la posibilidad de elaborar formulaciones magistrales o la implementación de Planes Nacionales de Salud Pública. Las normativas que involucran a cada una de ellas se observan en la Tabla 4.7.

El hecho de que existan acciones políticas y legales, complementarias a las de autorización y registro de medicamentos tienen, evidentemente, el fin de salvar el vacío con relación a su disponibilidad efectiva. Nuevamente, se pone en evidencia que la disponibilidad es un punto clave en el ciclo del medicamento, que puede impedir el acceso al tratamiento que requieren los pacientes.

#### 4.1.4.2- Análisis de los medicamentos incluidos en listas de MH

Se consultó la última versión disponible en Internet de las listas oficiales de MH de las Agencias Reguladoras de EEUU (127), Japón (142), Australia (143) y la UE (128). La cantidad de medicamentos que se encuentran en dichas listas se muestra en la Tabla 4.8.

**TABLA 4.8.** Comparación entre listas oficiales de MH

EEUU			UE			AUSTRALIA			JAPÓN	
MHD	MHA totales	MHA <sup>b</sup>	MHD	MHA totales	MHA <sup>b</sup>	MHD	MHA totales	MHA <sup>b</sup>	MHD	MHA totales
2221	373	111	569	73	73	192	63	33	172	95
30/09/2010 <sup>a</sup>			17/12/2010 <sup>a</sup>			16/12/2010 <sup>a</sup>			25/03/2004 <sup>a</sup>	
a) Fecha de última actualización de la lista a diciembre de 2010; b) Vigentes a diciembre de 2010										

De esta comparación, se puede ver que existe una actividad intensa y dinámica en la asignación y aprobación de MH, la cual varía con cada país. Cabe recordar que las listas de MH son acumulativas y EEUU fue el pionero en 1983 (36), lo cual puede explicar el mayor número de MHD y MHA respecto a los demás. Para Japón, no fue posible encontrar una lista actualizada a la fecha del análisis, siendo la última versión la de 2004. Por otra parte, de los MHA de Australia se observó que sólo el 15% de ellos eran diferentes respecto a EEUU y UE. Es decir, los listados de FDA y EMA eran lo suficientemente completos e incluían a la mayoría de los MH. Por este motivo, se decidió que Japón y Australia, fueran excluidos como referencia del marco internacional para comparaciones desarrolladas en los estudios de esta tesis.

Considerando que estos medicamentos están relacionados a patologías poco frecuentes (ER), es notable la gran cantidad que obtienen el estatus de MH. Esta es una particularidad concreta de estas leyes, que se relaciona con una de las hipótesis de esta tesis, respecto a que si las situaciones de falta de disponibilidad se analizaran en conjunto no serían tan pocas.

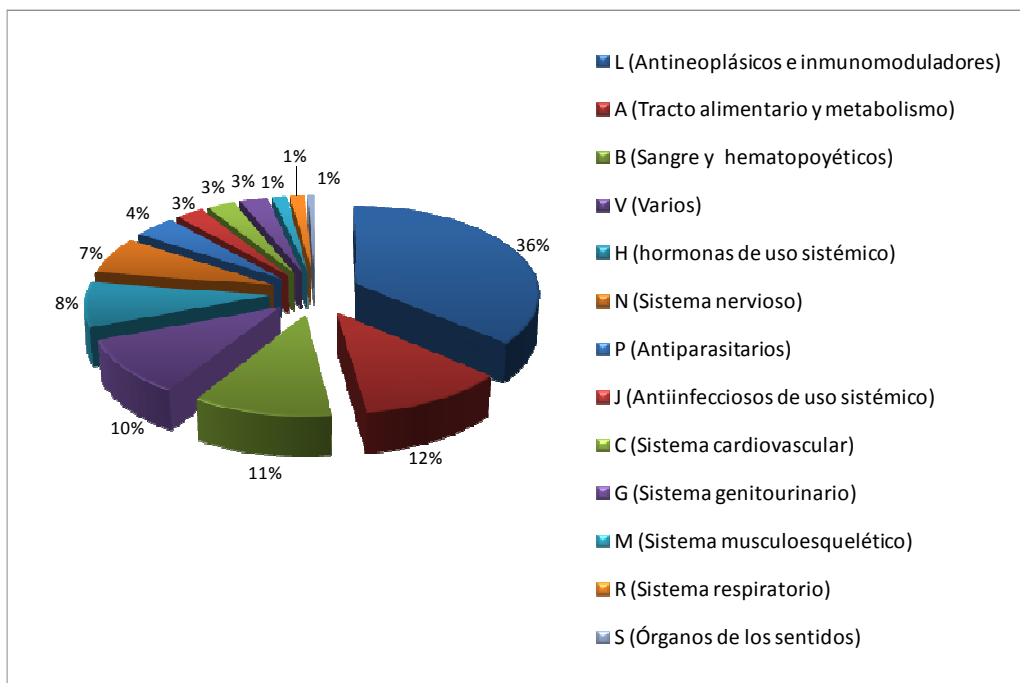
Por otra parte, la diferencia observada entre la cantidad de MHD y MHA puede relacionarse a la dificultad para llevar adelante los ensayos clínicos requeridos para lograr su autorización. Esta situación es generada por el problema que representa

conseguir el número mínimo de pacientes para la realización de ensayos clínicos dónde, de por sí, el número de pacientes es bajo (32, 33, 44, 161-164). En las etapas previas a la autorización, las autoridades flexibilizan las exigencias, para fomentar un mayor número de medicamentos autorizados. Esta disminución en los requisitos de eficacia y seguridad, debería reforzarse con acciones concretas posteriores a la comercialización de estos fármacos, orientadas a un control de su seguridad (FVG). Sin embargo, no se encontró en la revisión bibliográfica ninguna normativa específica.

Los aspectos arriba comentados, ha sido objeto de publicaciones en la literatura internacional (32, 44, 47, 131, 140, 164, 165). Así, Heemstra y col (164) analizan el estado de comercialización de MH en la UE, encontrando medicamentos autorizados como “condicionales”. Esta acción es fundamentada por la falta de tratamientos para algunas patologías, con lo que, aún sin suficiente información sobre la seguridad y eficacia autorizan la comercialización del fármaco.

Con la intención de conocer si existían medicamentos comunes a las 4 listas, se comparó la información sobre PA e indicación de cada MHA. Se encontró que solamente mesilato de imatinib reunía esta condición. Este medicamento está aprobado para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica, siendo Novartis el único laboratorio autorizado para comercializarlo (Glivec® o Gleevec®). La patente inicial (1995) ya fue extendida por segunda vez para la misma indicación. Posee derechos de exclusividad, dentro de la ley de MH, hasta el 2022 en EEUU y hasta el 2011 en la UE.

Por otro lado, para conocer el tipo de medicamentos que habían sido aprobados como MH, se los agrupó según su código ATC. Se observó que el 60% de los MHA se concentraba en 3 grupos anátomo-terapéuticos, los antineoplásicos e inmunomoduladores (36%), los del tracto alimentario y metabolismo (12%) y los de sangre y órganos hematopoyéticos (11%). La distribución de los MHA según ATC se detalla en el Gráfico 4.1.



**GRÁFICO 4.1.** Distribución de los MHA según su código ATC. Diciembre 2010.

Al estudiar la información contenida en cada lista de MHA, se observó con sorpresa que, en algunos casos, un mismo PA estaba aprobado para varias indicaciones. Por tal motivo, se decidió comparar la cantidad de ellas para cada MHA. En la Tabla 4.9 se muestran los resultados.

**TABLA 4.9.** Cantidad de indicaciones por MHA a diciembre de 2010

Indicaciones	MHA			
	EEUU	UE	JAPÓN	AUSTRALIA
1	189	41	67	47
2	39	1	8	6
3	6	0	1	0
4	3	0	1	1
6	1	0	1	0
7	1	0	0	0
16	1	0	0	0

De los datos presentados en la Tabla 4.9 se destaca que, para todas las listas, la mayoría de los MH son aprobados para una indicación particular. En EEUU existen PA que tienen entre 1 y 16 indicaciones asociadas a MH con distintos registros. Si se examina más exhaustivamente algunos de esos casos, es posible verificar autorizaciones con indicaciones extremadamente específicas, que podrían hacer “huérfana” o “rara” a cualquier terapia individual. Por ejemplo, la sulfadiazina es MHA para “uso en combinación con pirimetamina en el tratamiento de toxoplasma gondii encefalitis en pacientes con o sin SIDA”; el ácido tranexamico está aprobado como MH para “el tratamiento de pacientes con coagulopatías congénitas bajo procedimientos quirúrgicos como una extracción dental”. De este análisis, se desprende que no son claros los criterios para definir cuando una indicación es diferente a otra.

Otro hecho observado que vale la pena mencionar, es que un mismo medicamento (PA, FF, concentración y vía de administración) consigue exclusividad, dentro de la ley de MH, para indicaciones referidas a síntomas comunes en patologías que pueden ser similares o distintas. Esto hace difícil explicar tantas designaciones diferentes. Ejemplo de ello es mesilato de imatinib en presentaciones de comprimidos orales de 100 y 400 mg, que está aprobado para 7 indicaciones diferentes, más sus extensiones en pediatría. El único factor nuevo en la I+D de este medicamento está relacionado a la realización de ensayos clínicos, en tanto que todos los costos del desarrollo y producción es el mismo para todos los casos. Otro caso similar es el de la somatropina, de uso intramuscular o subcutáneo, que está aprobado para 16 indicaciones diferentes. En este caso, la exclusividad de la comercialización fue adjudicada a 4 laboratorios, que en conjunto han mantenido esta prerrogativa desde el año 1986. La última aprobación fue el 31/05/2007, lo que significa que por lo menos hasta el 2014, en EEUU, seguirá el mismo PA manteniendo exclusividad. Su patente original es del año 1970.

Por otro lado, lo anteriormente discutido es menos frecuente en la UE y en Australia donde, en general, hay una indicación para cada MH. En estos casos los criterios para incluir dentro de la ley de MH a un fármaco parecen ser más prudentes, intentando prevenir los problemas observados en EEUU, resultado de la cierta

especulación de la industria farmacéutica.

También, se observó una situación curiosa respecto a la cantidad de MH por indicación o ER, ya que se detectaron algunas enfermedades con más de un MH diferente. Por ejemplo, la hipertensión arterial pulmonar, para la cual había más de 20 MH distintos. En este punto, podríamos reflexionar sobre la verdadera “orfandad” de tratamientos, o de “falta de interés” de la industria para las enfermedades de baja prevalencia.

Por último, en el análisis de las indicaciones de los MHA de las listas, se indagó sobre lo que sucedía respecto a las ED (68). Los resultados permitieron observar que la leishmaniasis, la lepra, la malaria y la tuberculosis figuraban entre las indicaciones raras que originaron MH (Tabla 4.10). Para Chagas, dengue, encefalitis japonesa, esquistosomiasis, filariasis linfática, oncocercosis y tracoma, no se encontraron MHA.

**TABLA 4.10.** MHA para enfermedades olvidadas o desatendidas a diciembre de 2010

<b>ENFERMEDADES DESATENDIDAS</b>	<b>MHA (año de finalización de la exclusividad)</b>
Leishmaniasis	Anfotericina B liposomal (2004)
Lepra	Clofazimina (1995), Talidomida (2008)
Malaria	Quinina (2012), Halofantrina (1999), Mefloquina (1996)
Tuberculosis	Rifapentina (2005), Ácido salicílico (2001), Rifampicina (1996), Rifampicina+isoniacida+pirazinamida (2001)

Cabe destacar aquí que, si bien algunos medicamentos para ED lograron alcanzar su aprobación por beneficio de las leyes de MH, a la fecha, sólo la quinina sigue manteniendo al menos la vigencia de su autorización en los EEUU. Cuando, a lo anteriormente expresado se suma el hecho de que, todas las ER mencionadas se encuentran descriptas en las listas de EEUU (57, 58) y de la UE (52), la incoherencia en los criterios se hace más evidente.

Algunos trabajos publicados, discuten sobre las posibilidades y las ventajas que podrían traer para los pacientes con ED, que se desarrollen acciones similares a las de los MH (76-78, 166). Existen diversas posiciones a favor o no, como las expresadas por MSF. No obstante, se pudo corroborar que, en los países desarrollados, las ED son de baja prevalencia, están incluidas en listas de ER y aún así, la industria no avanza en I+D de tratamientos nuevos. Más aún, se ha tenido que buscar un nuevo “nombre” para esta clase especial de ER, llamándolas “olvidadas” o “desatendidas”.

#### **4.1.4.3- Análisis de la disponibilidad efectiva de los MH seleccionados**

Con la muestra de estudio conformada como se explicó en la sección 4.3.3 de la metodología, se procedió, en primer término, al estudio comparativo del registro de los MH. Estos medicamentos, por definición, tienen problemas de disponibilidad, que se supone habría sido superada al lograr su estatus de MHA.

La Tabla 4.11 muestra la cantidad y el porcentaje de los MHA aprobados sólo por FDA, sólo por EMA, comunes a FDA y EMA y los totales que están también autorizados en el resto de los países en estudio.

**TABLA 4.11.** Comparación del registro de la muestra de MH en diferentes países

Aprobado en	(A) MH aprobados solo en UE (%). n=44	(B) MH comunes entre EEUU y UE (%). n=29	(C) MH aprobados solo en EEUU (%). n=82	(A+B+C) Total de MH diferentes aprobados en EEUU y UE (%). N=155
Argentina	26 (59)	14 (48)	48 (59)	88 (57)
Brasil	24 (55)	15 (52)	38 (46)	77 (50)
Canadá	28 (64)	19 (66)	43 (52)	90 (58)
España	37 (84)	26 (90)	39 (48)	102 (66)
EEUU	32 (73)	29 (100)	72 (88)	133 (86)
Italia	30 (68)	24 (83)	46 (56)	100 (65)
Perú	14 (32)	12 (41)	36 (44)	62 (40)

Del total de MH analizado (N=155) cabe destacar que:

- ✓ El 66% (n=102) está autorizado en España, 39 de ellos (38%) sin estatus de huérfano en ese país;
- ✓ El 65% (n=100) está autorizado en Italia, 46 de ellos (46%) sin estatus de huérfano en ese país;
- ✓ El 86% (n=133) está autorizado en EEUU, 32 de ellos (24%) sin estatus de huérfano en ese país.

Uno de aspectos observados, que cabe destacar, es como algunos medicamentos requieren el estatus de huérfano, para estar en el mercado. Pero, una vez alcanzado el objetivo, son registrados en otros países como medicamentos regulares. Aunque tales países también tengan leyes de MH, es evidente que los industriales no necesitan recurrir a ellas. Por ejemplo, la balsalazida es MH en EEUU para el tratamiento de colitis ulcerosa en menores de 5 años y en ancianos, pero se comercializa como medicamento regular en España e Italia. El mitotane es MH para el tratamiento de carcinoma adrenocortical en la UE, mientras que en EEUU no ha requerido este estatus para ser comercializado. Este tipo de procedimiento está frecuentemente asociado a una maniobra especulativa, ya que como MH pueden negociar precios mucho más altos.

Se encontraron coincidencias en cuanto al registro de los 155 MH en los países que no tienen leyes de MH, como ser, 57% (n=88) estaba autorizado en Argentina; el 50% (n=77) en Brasil; el 58% (n=90) en Canadá y el 40% (n=62) en Perú. Aquí podemos mencionar al bosentan, para la hipertensión pulmonar arterial, o al sorafenib, para el tratamiento de cáncer renal, los que han alcanzado el estatus de MH en EEUU y la UE, pero están registrados en todos los países incluidos en este estudio, en los cuales no existen leyes al respecto. Estos datos muestran que en los países desarrollados obtienen beneficios, incentivos, privilegios, exclusividad de patente, etc. Luego, los pueden comercializar en otros países sin mayores problemas y a un costo considerablemente más alto al que obtuvieron con la aplicación original.

Por lo tanto, no sólo los MH son distintos según qué país los esté adoptando, sino que además, lo que es considerado MH en algunos países, no necesariamente lo es en

otros. Esto refuerza, una vez más, la hipótesis de la evidente necesidad de analizar cuidadosamente cuál es la realidad de cada país y llevar a cabo estudios locales.

Cuando se analizó la coincidencia del registro de los 155 MH de la muestra, entre los países estudiados, se encontró que el 12% (n=18) estaba autorizado en todos ellos y que el 56% (n=10) de esos comunes, estaba comercializado por el mismo laboratorio. Además, se observó que 2 medicamentos, el bortezomid y el infliximab, eran comercializados con la misma marca en todos los países. Tomando nuevamente como ejemplo al mesilato de imatinib, se comprobó que Novartis tiene el monopolio de Glivec® o Gleevec® en 36 países, incluidos los seleccionados en el presente estudio. Ahora, cabe preguntarse ¿si se sumara la cantidad de pacientes que utilizan este fármaco en todos los países, seguirían siendo “pocos” pacientes?

Por otra parte, cabe destacar que las leyes de MH analizadas han logrado promover la I+D de medicamentos para patologías pocos frecuentes, asegurando su disponibilidad, pero nada han podido hacer respecto a la asequibilidad de los mismos (51, 130, 137, 138, 163, 166-169). Por ejemplo, el costo del tratamiento mensual mínimo con Gleevec® es de aproximadamente U\$S1000 en EEUU, en Argentina \$10.000 (1U\$S=\$3). Las obras sociales en nuestro país los llaman “medicamentos catástrofe” por lo que representan para el presupuesto de la mismas (170, 171).

Cuando se intentó confirmar la disponibilidad efectiva en el mercado, de los medicamentos de la muestra de trabajo, se pudo obtener información sólo en las BD de España (156) y Canadá (152). Este análisis mostró que el 92% (n=94) de los medicamentos registrados en España y el 100% (n=90) en Canadá, estaban efectivamente comercializados. Por otra parte, al contactar a los laboratorios autorizados en Argentina, el 86% (n=76) de los medicamentos autorizados estaba comercializado.

Finalmente, no es posible negar el meritorio impulso que las leyes de MH le han dado a la I+D de medicamentos que antes no existían u otros que fueron discontinuados (32, 161, 172, 173). Es más, la FDA y EMA han unificado los formularios de solicitud de MH (174), unificando esfuerzos para fomentar el mayor número de MH. Sin embargo, es necesario también considerar que, si los medicamentos obtienen la autorización y finalmente no se comercializan o, cuando lo hacen es a precios inalcanzables para la población, tampoco cumplen su fin (49, 51, 163, 166-169, 175, 176). Por lo tanto, la evidencia de la verdadera **utilidad y beneficio para los pacientes** de los medicamentos que se registran y aprueban, debería ser uno de los principales indicadores del éxito.

En el Anexo 1 se detalla la comparación realizada con los 155 MH mencionados.

#### 4.1.4.4- Situación en Argentina según sus normativas vigentes

##### 4.1.4.4.1- Vía del uso compasivo de medicamentos

El análisis de la **importación por la VUCM** (98), se realizó sobre las 945 solicitudes registradas en ANMAT entre agosto de 2007 y septiembre de 2009, correspondientes a 228 medicamentos. No fue posible conocer el número de pacientes que los habían necesitado, porque el registro entregado no incluía este dato. La cantidad de veces que solicitaron los medicamentos varió entre 1 y 24, mientras que 96 medicamentos (42,1%) se requirieron una sola vez. Por otro lado, se pudo comprobar que el fenilbutirato de sodio, utilizado para trastornos del ciclo de la urea, fue requerido 24 veces.

En la Tabla 4.12 se observa la cantidad de solicitudes por medicamento.

**TABLA 4.12.** Cantidad de medicamentos y de solicitudes por VUCM<sup>a</sup> (2007-2009)

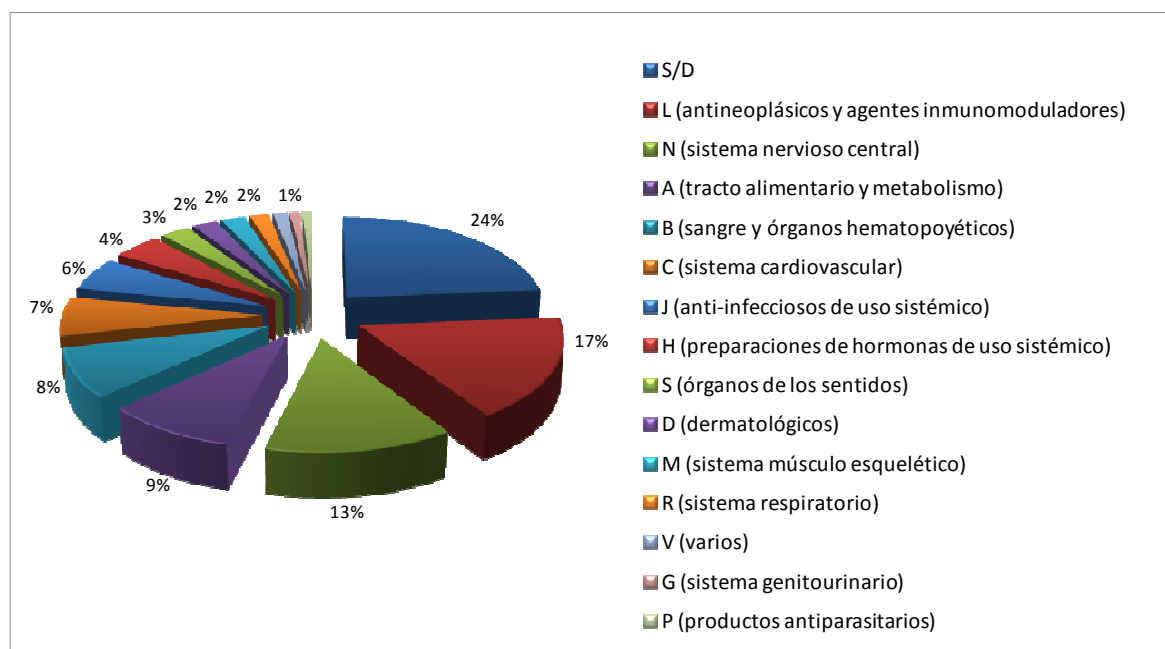
Cantidad de medicamentos (%) N=228	Cantidad de solicitudes
96 (42,1)	1
32 (14,0)	2
21 (9,2)	3
16 (7,0)	4
13 (5,7)	5
8 (3,5)	6
7 (3,1)	7
6 (2,6)	8
3 (1,3)	20
3 (1,3)	16
3 (1,3)	14
3 (1,3)	12
3 (1,3)	10
2 (0,9)	23
2 (0,9)	19
2 (0,9)	13
2 (0,9)	11
2 (0,9)	9
2 (0,9)	39
2 (0,4)	43
a) Vía del Uso Compasivo de Medicamentos (98)	

En el 42,1% (n=96) de las solicitudes, el medicamento se podía conseguir en los EEUU y en el 23,5% (n=54) en algún país de la UE, según lo especificado en los registros provistos por ANMAT (Tabla 4.13).

**TABLA 4.13.** Países sugeridos en la solicitud de VUCM para la importación (2007-2009)

PAÍS O REGIÓN	CANTIDAD DE MEDICAMENTOS (%) N=228
EEUU	96 (42,1)
UE	54 (23,7)
Suiza	7 (3,1)
Brasil	4 (1,8)
Cuba	4 (1,8)
Japón	3 (1,3)
Canadá	2 (0,9)
Chile	2 (0,9)
Australia	1 (0,4)
India	1 (0,4)
Israel	1 (0,4)
México	1 (0,4)
Uruguay	1 (0,4)
<i>UE: Alemania, Bélgica, España, Francia, Irlanda, Italia; Inglaterra, Suecia, Polonia; Sin Dato: 51 (22,4%)</i>	

El análisis de los códigos ATC mostró que el 24% (n=54) de los medicamentos solicitados no tenían un código definido por la OMS (5). Los grupos anatómico-terapéuticos involucrados en el 90% (n=201) de las solicitudes fueron: L (17%), N (13%), A (9%), B (8%), C (7%), J (6%) y H (4%) (Gráfico 4.2). Estos últimos resultados, son coincidentes con lo observado en el análisis de listas de MH para los grupos A y L.



**GRÁFICO 4.2.** Distribución de los medicamentos solicitados por VUCM entre 2007 y 2009 según la clasificación de código ATC

En la Tabla 4.14, se pueden observar las causas por las cuales se solicitaron los medicamentos, según la información que figura en la ficha de registro. El 72,4% (n=165) nunca fue autorizado por ANMAT para la comercialización en nuestro país. Por ejemplo, la hemina para pacientes con porfiria aguda intermitente, el rizatriptan para la migraña o la tinentina para la enfermedad de Wilson. El 11,4% (n=26) obtuvo alguna



vez la autorización, pero no estaban en el mercado: el 84,6% (n=22) nunca fue comercializado y al 15,4% (n=4) se les había cancelado el certificado. Entre los primeros podemos mencionar al icodextrin, para diálisis renal. Entre los segundos, se encuentra el factor liberador de gonadorelina, utilizado como agente de diagnóstico para pacientes con pubertad precoz. El 12,3% (n=28) de los medicamentos contenían PA autorizados en nuestro país, pero en diferente FF (n=19) como mesalacina en enemas; en otra dosis (n=3) como mepivacaina al 3% para anestesia dental. Finalmente, tres no se encontraban como monodrogas, tal como metilcobalamina; o estaban formulados con excipientes incompatibles con las necesidades del paciente (n=3), por ej. el tovaprost sin benzalconio.

**TABLA 4.14.** Causas de solicitud de VUCM

CAUSA		CANTIDAD DE MEDICAMENTOS (%) N=228
Nunca autorizado en Argentina		165 (72,4)
Alguna vez autorizado	autorizado pero no comercializado	22 (9,6)
	discontinuado por certificado cancelado	4 (1,8)
Principio activo autorizado	no autorizado en esa FF	19 (8,3)
	no autorizado como monodroga	3 (1,3)
	no autorizado en esa dosis	3 (1,3)
	problemas con los excipientes	3 (1,3)
Sin dato		9 (3,9)

También se encontró en estos registros, solicitudes de medicamentos para la tuberculosis (*p*-aminosalicilato de sodio, capreomicina, etionamida), la malaria (mefloquina) y la leishmaniasis (paromicina, miltefosina).

La diversidad de causas que surgieron al analizar la información proporcionada por la VUCM, apoya la hipótesis de la multicausalidad de la falta de disponibilidad de medicamentos en nuestro medio. Si sólo se definiera el problema enfocado en las ER, dejaríamos afuera muchas otras situaciones, lo que se reflejaría en pacientes que no tendrían disponibles los medicamentos necesarios. De esta forma, una vez más se pudo comprobar que nuestra realidad es diferente a la de los referentes internacionales.

Cuando se analizaron los medicamentos e indicaciones de las solicitudes, en el marco de las listas internacionales de MH (127, 128), se observó que el 38% (n=86) figuraba en la FDA como MHD para la misma indicación y el 18% (n=42) en la EMA. A su vez, el 5% (n=11) y el 3% (n=7), se encontraban también, como MHA en la FDA y en la EMA, respectivamente. Como ejemplos de medicamentos comunes a los MHA de la FDA podemos mencionar al gasulfase, para pacientes con mucopolisacaridosis tipo IV; al ambrisentan para en tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar; y al cinacalcet, para tratar la hipercalcemia en pacientes con cáncer de paratiroides. Por otra parte, entre las solicitudes comunes con MHA de EMA se encontró al icatibant,

para pacientes con angioedema; al estiripentol para el síndrome de Dravet; al eculizumab para disminuir la hemólisis en pacientes con hemoglobinuria paroximal nocturna y al sorafenib, para el tratamiento de pacientes con cáncer renal avanzado, entre otros. También, se pudo corroborar que el 5,3% (n=12) de los medicamentos solicitados correspondían a MHD en la UE (n=4) y EEUU (n=8) pero para indicaciones diferentes. Por ejemplo, el glicopirrolato fue solicitado para neumonía aspirativa, mientras que en la FDA fue designado para el tratamiento de babeo crónico en niños; la defibrotida fue requerida para leucemia linfoblástica y en la EMA fue designada para la prevención de enfermedades hepáticas veno-oclusivas.

En el Anexo 2 se pueden ver los detalles de todas las solicitudes de importación por VUCM presentadas a ANMAT.

#### 4.1.4.4.2- Programas Nacionales de Salud Pública

Cuando se realizó el análisis de los medicamentos incluidos en los **Programas Nacionales** de Salud Pública, se seleccionaron con tal fin, aquellos orientados a ED. De esta forma, se estudiaron los de la tuberculosis, y las enfermedades transmitidas por vectores como Chagas, malaria y leishmaniasis (99).

El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis es coordinado por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Emilio Coni”, perteneciente a la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán” del Ministerio de Salud de la Nación. Uno de los objetivos del programa es proveer los medicamentos necesarios para el tratamiento de la patología, en base a las recomendaciones internacionales (69). En la Tabla 4.15 se presentan los medicamentos incluidos en el programa, detallando la presentación comercial y la procedencia. Se puede ver que, excepto kanamicina, el resto se importa.

En este punto, es importante destacar que, todos los medicamentos de primera elección para el tratamiento de la tuberculosis, así como los de segunda elección, utilizados en las formas fármaco-resistentes de la enfermedad, deben ser provistos por el Programa Nacional. Sin embargo, la mayoría de estos últimos tiene permanentes problemas de disponibilidad, debido a los frecuentes retrasos provocados por los trámites de importación. Tal es el caso de PASS y cicloserina(104, 106).

El Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores incluye al Chagas, la malaria y la leishmaniasis. Para la primera, los medicamentos entregados a través del Programa son el benznidazol 100mg comprimidos (Laboratorios Lapefe, Brasil) y nifurtimox 120mg comprimidos de Laboratorio Bayer.

El tratamiento de la leishmaniasis en la Argentina, está normatizado con el esquema terapéutico sugerido por la OMS (69). Es suministrado por el Estado Nacional, que la distribuye a las diferentes provincias endémicas. El medicamento que se provee es el antimonio de meglumina (Glucantime®) un antimonial pentavalente de Laboratorios Sanofi Aventis. Si bien la Anfotericina B es el fármaco leishmanicida más potente y actúa tanto *in vitro* como *in vivo*, por razones de costo-efectividad se utilizan como primera elección los antimoniales pentavalentes, reservándose la última para los siguientes casos: pacientes graves con VIH, que requieran ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, embarazadas o menores de 1 año.

Respecto a la malaria, el tratamiento adecuado es con primaquina y cloroquina, los cuales están incluidos en el Programa.

**TABLA 4.15.** Medicamentos incluidos en el Programa de Tuberculosis a diciembre 2010

PA	FF	CONCENTRACIÓN	PROVEEDOR
Rifampicina + Isoniacida + Pirazinamida	Comprimidos	150mg/75mg/400mg	Cipla (India)
Etambutol	Comprimidos	400mg	Cipla (India)
Estreptomicina	Ampolla	1g x vial	Macleods (India)
Agua Destilada	Ampolla	5ml x vial	Svizera (Europa)
Rifampicina + Isoniacida	Comprimidos	300mg/150mg	Cipla (India)
Isoniacida	Comprimidos	100 y 300mg	Cipla (India)
Rifampicina	Jarabe	100mg/5ml	Macleods (India)
Pirazinamida	Comprimidos	250g y 400mg	Svizera (Europa)
Rifampicina	Comprimidos	300mg	Cipla (India)
Cicloserina	Comprimidos	250mg	Svizera (Europa)
Etionamida	Comprimidos	250mg	Cipla (India)
Kanamicina	Ampolla	1gr	Mediapharma (Argentino)
PAS	Sobres	4gr	Exim Pharm Internacional

Los coordinadores de los Programas manifestaron que, una de las mayores dificultades que se encontraban, estaba referida a los problemas de distribución de los medicamentos en la que estaba incluida la logística en la entrega a las sedes regionales. Sin embargo, además, al ser la mayoría de origen importado, en algunas oportunidades había dificultades en el suministro de los mismos, ya que solían quedar retenidos o demorados en aduana y otras cuestiones administrativas, propias del trámite de importación. En otras oportunidades, los laboratorios productores, no entregaban las partidas, siendo los medicamentos discontinuados, agravando más el problema, especialmente cuando no existen otras alternativas terapéuticas.

Finalmente, se consultó sobre los registros en ANMAT de los medicamentos incluidos en los Programas Nacionales. Se observó que el PAS, la triple asociación de TBC, la cicloserina, la etionamida, el nifurtimox, el benznidazol y la cloroquina, tienen autorizaciones vigentes, pero no eran comercializados por los laboratorios. Para primaquina y glucantine, ni siquiera existían autorizaciones en nuestro país. El resto de los medicamentos están disponibles en el mercado argentino (autorizados y comercializados).

Por lo tanto, confirmando una de las hipótesis planteadas en esta tesis, el problema de la falta de disponibilidad de medicamentos es independiente de la cantidad de pacientes afectados. Sean éstos muchos o pocos, el verdadero problema son las necesidades no cubiertas de pacientes huérfanos de tratamiento farmacoterapéutico y la falta de soluciones que contemplen su situación integralmente.

Por otra parte, ninguno de estos medicamentos incluidos en los Planes Nacionales, se encuentra con autorización vigente en listas de MH de FDA y EMA. Existen otros medicamentos designados con estatus de MH y sólo uno de ellos (quinina) tiene autorización vigente (ver sección 4.4.2). El interés de la industria en estas patologías no ha podido aumentarse con el incentivo de las leyes de MH

implementadas en países desarrollados, donde la prevalencia de las ED es baja (78, 166, 177).

#### **4.1.5- CONCLUSIONES**

La disponibilidad, siendo un componente necesario y suficiente de la accesibilidad al medicamento, está poco contemplada en los textos legislativos analizados, a pesar de que debería ser parte de cualquier política de salud pública. Esto deja a criterio de la industria la decisión final de poner o no en el mercado al medicamento.

El hecho de que un medicamento esté registrado y autorizado, no garantiza que esté realmente disponible para cuando el paciente lo necesite. El análisis legislativo realizado muestra, que las acciones implementadas para el registro y la autorización de medicamentos marcan una tendencia hacia el binomio medicamento-industria más que medicamento-paciente. De hecho, la aprobación de un producto farmacéutico es un contrato entre la Autoridad Sanitaria y la compañía farmacéutica.

Respecto a las leyes de MH, se observaron incongruencias en varios aspectos: los criterios usados para clasificar a una ER, la cantidad de indicaciones distintas para un mismo MH, verdadera inversión de la industria en I+D, recuperación de la industria de lo invertido, entre otros. Esto llevaría a preguntarnos si:

a) Las acciones específicas, como las leyes de MH, son realmente necesarias para resolver el problema de la disponibilidad, aún en enfermedades de baja frecuencia.

b) Los esfuerzos realizados hasta el momento promueven realmente la disponibilidad de los medicamentos pocos rentables.

c) Son los pacientes el objetivo último de las políticas de medicamentos.

Particularmente para Argentina, se pudo verificar que los medicamentos solicitados por la VUCM responden a diferentes causas, y se distribuyen en todos los grupos anatómo-terapéuticos del código ATC. Sólo en algunos casos coinciden con los llamados MH en otros países (38% FDA y 18% EMA), lo que refuerza la necesidad de realizar estudios locales.

Respecto a los pacientes con ED, se puede ver que también son vulnerables al problema de disponibilidad de los medicamentos. Los Programas Nacionales tratan de cubrir estas necesidades mediante la entrega de medicamentos para los tratamientos. Sin embargo, al ser muchos de ellos de origen importado, su suministro se vuelve muy errático.

# 5 ESTUDIOS DE CAMPO FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS

---

La problemática de la falta de disponibilidad de medicamentos ha sido discutida y tratada a nivel internacional pero, como ya se mencionó, al momento de comenzar con esta tesis, no existía información referente a la realidad local. Sólo se contaba con resultados preliminares obtenidos de un estudio observacional exploratorio, realizado por nuestro grupo de investigación en el año 2000. Con este sondeo se generaron diversas hipótesis, entre ellas, las relacionadas a que la falta de disponibilidad de medicamentos es un problema que padecen los pacientes de nuestro medio. Tomando lo descrito, como base para una investigación en profundidad, se diseñó un estudio que permitiera identificar y delimitar el problema.

En este Capítulo se describen los trabajos de campo llevados a cabo a lo largo de la tesis. Éstos, se realizaron en forma dinámica e integrada entre sí y al análisis de las normativas legales presentado anteriormente. Los estudios en terreno se diseñaron e implementaron de manera secuencial y/o simultánea según los resultados obtenidos y explorados en uno u otro. De esta manera, se fue complementando y enriqueciendo cada investigación formalizada, a fin de superar las limitaciones y aprovechar las fortalezas de cada una de ellas.

Los estudios que se describen en este Capítulo, aplican diferentes técnicas metodológicas propuestas por la farmacoepidemiología para estudiar un problema que tiene como indicador el uso del medicamento. Para cada actividad implementada, se describen los objetivos y metodologías particulares de cada una, como así también, los resultados encontrados y las conclusiones a las que se arribó. En la introducción de cada sección se presentará un resumen de cada una de las herramientas utilizadas, las que se refieren a:

- ⇒ Estudios de Percepción (EP). Encuestas.
- ⇒ Vigilancia Epidemiológica (VE).
- ⇒ Observación Participante (OP).
- ⇒ Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM).

## 5.1- ESTUDIO DE PERCEPCIÓN. ENCUESTAS

### 5.1.1- INTRODUCCIÓN

Una de las herramientas que provee la farmacoepidemiología para investigar sobre un determinado tema o problema es la consulta a los sujetos involucrados. La técnica empleada con este fin es la **Encuesta**. Esta se basa en las declaraciones emitidas por las personas de una muestra representativa de una población concreta y que permite conocer sus opiniones, actitudes, creencias, valoraciones subjetivas, etc. Por eso se enmarcan en los llamados estudios de percepción (**EP**) u opinión. Sin embargo, dado su enorme potencial como fuente de información, es utilizada por un amplio espectro de investigadores en diferentes disciplinas, siendo un instrumento de sondeo muy valioso, particularmente en las ciencias de la salud.

La percepción es un proceso cognitivo que consiste en el reconocimiento, interpretación y significación, para la elaboración de juicios en torno a las sensaciones obtenidas del ambiente físico y social. En este proceso intervienen el aprendizaje, la memoria, las expectativas, las motivaciones, las metas y las experiencias del sujeto (178). Por medio de la percepción se puede obtener información subjetiva, pero relevante, para el estudio de un determinado fenómeno, acorde a la vivencia de cada individuo. En el asunto que nos ocupa, quienes podrían brindarnos la información deseada, serían diferentes actores que participan en el circuito del uso de los medicamentos. A éstos se los ha llamado informantes claves y son los médicos (M), los enfermeros (E), los farmacéuticos (F) y los pacientes.

Para que una encuesta pueda utilizarse con fines de investigación científica de un determinado problema, su diseño debe considerar los siguientes aspectos (115, 179-181):

✍ Determinar la **población**: ésta comprende a los sujetos de quienes se obtendrán los datos que se busca captar. En muchas ocasiones, una encuesta no obtiene información de todos los sujetos que integran la población bajo estudio o universo, sino sobre un grupo de ellos, llamado muestra. El proceso de selección de informantes es muy importante en estos estudios. La muestra seleccionada debe reflejar las características de la población base que se busca estudiar. Existen diversos métodos para la selección de sujetos. Algunos de uso frecuente son el muestreo por conveniencia y los de tipo probabilístico, es decir, aleatorio simple, estratificado, sistemático y por conglomerados.

✍ Identificar las **variables**: son las características a ser medidas. Antes de iniciar un estudio, las variables deben definirse en forma teórica o conceptual y operacional, es decir, determinando la forma en que se la medirá. Ésta, junto con los indicadores e instrumentos que se utilizarán, definirá el tipo de análisis.

✍ Definir **los instrumentos**: éstos son los recursos que se emplearán para recolectar la información, llamados también cuestionarios. Es necesario definir si serán administrados por un entrevistador, ya sea en una entrevista cara a cara o por vía telefónica, o si serán contestados por escrito, en presencia de personal del proyecto o por otros medios como el envío por correo postal o electrónico. Además, los

cuestionarios deben tener un formato que permita su aplicación y, posteriormente, su fácil codificación.

✍ Organizar y poner en práctica el **trabajo de campo**: ésta es una etapa crucial del estudio. Es, en ese momento, cuando la información que se empleará en los análisis será recolectada. Los errores u omisiones en esta etapa serán difíciles de corregir posteriormente. Una vez recolectados los datos, deben ser cuidadosamente revisados.

✍ El **análisis de datos**: el plan de tratamiento de los resultados obtenidos de una encuesta, depende de los objetivos de la misma y de la escala de medición de las variables de estudio. Esta última etapa, permitirá sacar las conclusiones adecuadas, siguiendo el método científico. Es importante que los resultados de una investigación de este tipo no finalicen con el mero informe de lo realizado, sino que sirvan para continuar generando nuevas investigaciones y propuestas concretas al problema que se estudia.

Por lo tanto, para estudiar la problemática de los MND en nuestro medio, se propusieron dos actividades del tipo descripto arriba, pero separadas. Una se basó en la percepción de los profesionales sanitarios y la otra, en las necesidades de los pacientes con ER. Para sus diseños iniciales se tuvo en cuenta el ya mencionado estudio exploratorio realizado en el año 2000.

### **5.1.2- OBJETIVOS**

1) Conocer la percepción que los profesionales sanitarios (M, E, F) de hospitales públicos y privados de la ciudad de Córdoba tienen acerca de las situaciones relacionadas a MND.

2) Analizar las necesidades de MND, y las situaciones asociadas, desde la perspectiva de los diferentes informantes claves involucrados en el uso de los medicamentos, y establecer relaciones entre las variables involucradas.

3) Identificar las necesidades de MND de pacientes con ER.

4) Comparar los MND identificados con los MH de referentes internacionales.

### **5.1.3- METODOLOGÍA**

El **EP** de los profesionales sanitarios constó de dos etapas, una en la cual el escenario en el que se realizaba la entrevista era su lugar de trabajo, y otra en la que la información se recolectó durante las reuniones o encuentros de discusión relacionados al tema de estudio.

A continuación se describen los diferentes aspectos tenidos en cuenta en la metodología del **EP**:

**Tipo de estudio:** observacional descriptivo transversal

**Variables estudiadas:** las variables del estudio que se utilizaron como indicadores de la percepción fueron cualitativas y discretas (obtenidas por conteo).

- Edad: expresada en años.
- Sexo: masculino o femenino.
- Profesión: médico (M), farmacéutico (F), enfermera (E).
- Año de egreso: cuando el profesional culminó sus estudios de grado.
- Tipo de institución: pública o privada.
- Lugar de trabajo: área o servicio a la que pertenece.
- Cargo: jefe o no jefe del servicio donde trabaja.
- Situaciones relacionadas a MND: respuesta sí-no a la necesidad de:
  - Medicamentos no comercializados en Argentina (**NCA**): PA no registrado; PA registrado pero no comercializado (discontinuados); PA no registrados como monodrogas.
  - Formulaciones Huérfanas (**FH**): PA registrado pero no en la concentración y/o FF necesaria para el paciente. Esto implica manipular la concentración o FF del medicamento o recurrir a la elaboración de preparaciones farmacéuticas magistrales o normalizadas.
  - Uso *off-label* (**OL**): PA aprobados pero utilizados en otras indicaciones, conocidas en las prácticas clínicas o descritas en la literatura científica.
  - Otros: necesidad de medicamentos cuyos PA o excipientes no afecten el cuadro clínico del paciente u otra situación no prevista.
- Ejemplos de MND: descripción cualitativa del medicamento (PA, dosis, vía de administración), de la indicación, y de cuándo lo requirió (dentro de los 6 meses de realizada la encuesta).
- Grado de impacto de las situaciones de MND en la salud de la población: bajo-alto.
- Grado de dificultad que representa la solución al problema de MND: fácil-difícil.
- Observaciones: apartado disponible para registrar comentarios de los entrevistados o del investigador.

**Población de estudio (universo):** los M, E y F fueron seleccionados para conocer si el tema que se decidió estudiar era percibido como un problema en su ámbito de trabajo. Los hospitales, sanatorios y clínicas que atienden tanto a pacientes ambulatorios, como internados y las patologías a detectar pueden variar, acorde a cada institución. Por esta razón, se creyó que éste sería el ámbito más adecuado donde desarrollar el estudio, a fin de tener el panorama más amplio posible.

- Criterios de inclusión:

- M, F y E con cualquier cargo (jefe o no jefe) y condición de revista (contratado o de planta permanente) en instituciones o establecimientos sanitarios públicos y privados de la ciudad de Córdoba, dedicados a la atención médica por medio de la internación de pacientes agudos.

- Criterios de exclusión:

- M, F y E en formación (residentes, pasantes, concurrentes, etc.).
- Personal de servicios donde no se utilicen medicamentos



- Profesionales pertenecientes a nosocomios destinados a albergar pacientes con incapacidades permanentes por períodos prolongados y/o las residencias permanentes con atención médica.

**Instrumento de recolección de datos:** se diseñó un cuestionario que consistió en una encuesta semiestructurada para ser administrada por medio de entrevistas personales cara a cara (Anexo 3). El mismo fue evaluado con una prueba piloto, dónde se ajustó el contenido y formato del instrumento y se probó la claridad del mismo.

**Cálculo de la muestra probabilística de profesionales a entrevistar:** constó de los siguientes pasos

- Invitación a todos los hospitales públicos de la ciudad de Córdoba: se invitó a participar del estudio a todas las instituciones públicas y 6 privadas de la ciudad de Córdoba. Se solicitó a cada una un listado de M, E y F que trabajaban en la misma. Aceptaron participar las 14 instituciones públicas y 6 de las privadas de la ciudad de Córdoba y cumplieron con los criterios definidos 5.492 profesionales en total: 2.686 M, 43 F y 2 763 E.

- Definición del marco de muestreo: a los listados de profesionales que se recibieron de cada hospital, se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Aquellos que los cumplían, se los ingresó a una base de datos, diseñada a tal fin con el programa Microsoft Office Excel 2007.

- Cálculo y selección de la muestra probabilística: con los datos obtenidos en la etapa anterior se realizó un muestreo polietápico aleatorio simple. En una primera etapa se estratificó por tipo de hospital (público y privado), luego se diferenciaron los tres estratos de profesionales (M, E y F), por último se seleccionó la cantidad por hospital. Las fórmulas utilizadas se muestran en las Ec. 5.1 y 5.2. Dónde, (z) nivel de confianza 95%=1,96; (p) probabilidad de aparición=0,30; q=1-p; (e) error muestral=0,05; (N) tamaño del universo; (n) tamaño de la muestra. Se ajustó a posibles pérdidas, con una proporción esperada del 10% (R=0,1).

$$n = \frac{N \times z^2 \times p \times q}{e^2 \times (N - 1) + z^2 \times p \times q} \quad (\text{Ec. 5.1}).$$

$$n_{\text{ajustado}} = n \times \left( \frac{1}{1 - R} \right) \quad (\text{Ec. 5.2}).$$

Para seleccionar a cada profesional a entrevistar se utilizó una tabla de números aleatorios. La muestra probabilística de profesionales a entrevistar quedó conformada por 1.248 profesionales, de los cuales 632 fueron M (305 del sector público y 327 del privado); 573 E (316 del sector público y 257 del privado) y 43 farmacéuticos (34 del sector público y 9 del privado).

**Puesta en marcha del estudio:** la recolección de datos se realizó entre marzo y noviembre de 2007, utilizando el cuestionario definido en el Anexo 3. La profesional responsable de esta actividad fue una sola, la autora de esta tesis. A todos los

entrevistados se les informó sobre los objetivos de la encuesta y se les aseguró la confidencialidad de la información brindada, como así también el anonimato de los datos personales cuando lo requerían.

### **Procesamiento y análisis de los resultados:**

- Análisis estadístico: a partir de los datos cargados en una BD, se realizó un análisis general cuantitativo y cualitativo de las variables estudiadas. Luego, se hizo un análisis de relación de variables aplicando Modelos Lineales Generalizados (MLG) (182, 183). Esto fue posible por ser aquellas categóricas y cualitativas, donde los datos son de naturaleza dicotómica (sí-no, alto-bajo, fácil-difícil). En este caso particular, se eligió el modelo de regresión logística para modelar la probabilidad de éxito. Los resultados se expresaron como Odds Ratio (OR) y la asociación se consideró estadísticamente significativa para un  $p < 0,05$ . Para analizar los datos se utilizó el programa SAS versión 9.2.

El análisis de regresión logística se realizó en dos etapas. Primero, se hizo un análisis univariado, a fin de determinar por separado la relación de cada variable independiente, con cada respuesta brindada por los profesionales. Luego, se seleccionaron las variables independientes, con una asociación estadísticamente significativa. Estas se incluyeron en los modelos de regresión logística múltiple para cada variable dependiente. Además, para el impacto y la dificultad se exploró la relación con las variables dependientes referidas a las situaciones de MND.

Por lo tanto, para cada variable respuesta o dependiente Y, se propone la función de distribución **Logit:  $Y \sim P(\mu)$** , para cuyo predictor lineal corresponde:

$\eta = \mu + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1x_2$  y la función de enlace es  $\eta = \ln(\mu/1-\mu)$ . En esta ecuación, x es cada variable independiente y b es el coeficiente de asociación de cada una que ajusta al modelo.

-Análisis de los ejemplos de MND: la lista de medicamentos mencionados por los profesionales, se analizó siguiendo la metodología propuesta en esta tesis. En una primera instancia se la sistematizó según la clasificación ATC (7). Luego, se confirmó la falta de disponibilidad en Argentina de los ejemplos mencionados como NCA, con frecuencia de aparición dentro de los últimos 6 meses. Con este fin, se llevó a cabo la consulta a la BD en línea de ANMAT (86) y, además, se contactó en forma directa (telefónicamente o por correo electrónico) a cada laboratorio autorizado. Es indispensable llevar a cabo los dos procedimientos, porque, como ya se mencionó (Capítulo 4), medicamento autorizado no es sinónimo de medicamento en el mercado. Finalmente, a estos ejemplos se los agrupó en una muestra particular y se analizaron comparativamente con los que figuran en las listas de MH de la FDA (127) y de EMA (128). Esto permitió confrontar la realidad de los MND en nuestro país, con dichos escenarios internacionales, triangulando ambas teorías.

**Comunicación de los resultados**: cuando finalizó el procesamiento de los datos del estudio, se enviaron notas de agradecimiento a cada institución junto a un informe escrito de los resultados más relevantes. Además, junto a profesionales motivados, con capacidad de empatizar y facilidad de vincularse con sus pares, se organizó en cada hospital una exposición oral del trabajo realizado. El tipo de reunión fue diferente según

el funcionamiento del establecimiento, en algunas fueron ateneos centrales y en otras reuniones por servicio.

Se invitó, por escrito, a participar de los encuentros a las autoridades y a los profesionales de cada institución, a fin de compartir la experiencia con quienes no fueron entrevistados y para hacer conocer los resultados a quienes colaboraron en la investigación. Cada actividad contempló un momento de debate y discusión. Esto permitió, a su vez, recolectar información complementaria sobre MND, brindada por algunos asistentes. En este caso, se les entregaba una planilla de registro, para que la completaran en el momento, y que permitía recuperar la misma información que la otorgada por las encuestas.

Estos datos, aportados en forma espontánea, fueron analizados por separado pero en forma integral con los obtenidos por la entrevista, para complementar y profundizar la comprensión del problema en estudio. El análisis se realizó de la misma manera que en el estudio precedente. En la Tabla 5.1 se resume la metodología utilizada en el EP.

**TABLA 5.1.** Resumen de la metodología utilizada en el EP

<b>Etapas de estudio Observacional</b>	
Período	Marzo a noviembre de 2007
Instrumento	Encuesta semiestructurada, administrada entrevistas personales.
Criterios de Inclusión	M, E y F (jefe o no jefe, contratado o de planta permanente) que trabajen en instituciones o establecimientos sanitarios de la ciudad de Córdoba, dedicados a la atención médica por medio de la internación de pacientes agudos.
Muestreo	Polietápico aleatorio simple
Variables estudiadas	-Profesión: M, E, F -Tipo de institución u hospital: pública o privada -Cargo: jefe o no jefe del servicio -Edad: expresada en años -Sexo: masculino o femenino -Año de egreso: cuando el profesional culminó sus estudios -Categorías relacionadas a MND: NCA, FH, OL, OTROS -Ejemplos de MND: PA, ATC, indicación, cuándo sucedió. -Grado de impacto de las situaciones de MND: bajo-alto. -Grado de dificultad de la solución al problema de MND: fácil-difícil. -Observaciones: comentarios espontáneos
Análisis estadístico descriptivo	Programa estadístico SAS 9.2
<b>Etapas de estudio Analítico 1</b>	
Criterios de inclusión	Todos los ejemplos de MND identificados
Variables relacionadas	Categoría de MND versus profesión, cargo, año de egreso
Análisis estadístico analítico	MLG: regresión logística múltiple. Utilizando SAS 9.2
<b>Etapas de estudio Analítico 2</b>	
Criterios de inclusión	MND categorizados como NCA
Variables relacionadas	MND categorizados como NCA versus MH listas de FDA, EMA.

Además, otro informante clave en la farmacoterapia, el cual finalmente padece las consecuencias de la falta de disponibilidad de medicamentos, es el paciente. Por lo tanto, para conocer las necesidades de MND, desde su perspectiva, se diseñó un estudio que permitiera obtener datos mediante la entrevista a asociaciones de

pacientes con ER. Al ser imposible delimitar e identificar a los pacientes necesitados de un MND, se eligió a ese grupo por estar directamente relacionado con la problemática de estudio, tanto desde el enfoque clásico como no clásico. Para cumplir los objetivos propuestos, en primer lugar se debió identificar a los grupos de pacientes que existían en nuestro país. Para ello, se recurrió a una ONG llamada GEISER (Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras) (184) la cual incluye a organizaciones específicas de pacientes y también a individuos activos en el área de las ER nacionales. Esta ONG fue tomada como referencia para obtener información de contacto con las mencionadas asociaciones.

Dado que no todos los grupos de pacientes con ER estaban nucleados en GEISER y que, no existen bases de datos dónde poder obtener información completa de las mismas, se incluyó en el estudio a grupos de pacientes identificados en nuestra participación en diferentes reuniones científicas a nivel nacional sobre la problemática. También se complementó información, mediante información disponible en Internet. De esta manera quedó conformada la muestra de estudio.

Se diseñó una encuesta semiestructurada, en conjunto con la Fundación GEISER, quienes controlaron formato y claridad del instrumento. El instrumento contempló la recolección de datos sobre la enfermedad, los pacientes afectados, la existencia de tratamiento farmacológico y aspectos relacionados a la disponibilidad en Argentina de los mismos (Anexo 4). La encuesta fue administrada por medio de entrevistas telefónicas y enviada por correo electrónico a las asociaciones de pacientes con ER.

Con los datos obtenidos, se siguió la metodología propuesta en los demás estudios. Todos los MND detectados se compararon con la BD de ANMAT y con los laboratorios locales. Aquellos identificados como NCA, fueron comparados con las listas de MH de FDA y EMA. Además, se verificó si en las listas de ER de la Office of Rare Diseases(58), National Organization for Rare Disorders (57) (ORD y NORD de EEUU) y de Orphanet (UE) (52) estaban incluidas las enfermedades seleccionadas para el estudio, por estar representadas por asociaciones de pacientes.

La base de datos de Microsoft Excel fue utilizada para procesar toda la información recolectada.

En la Tabla 5.2 se resume la metodología utilizada.

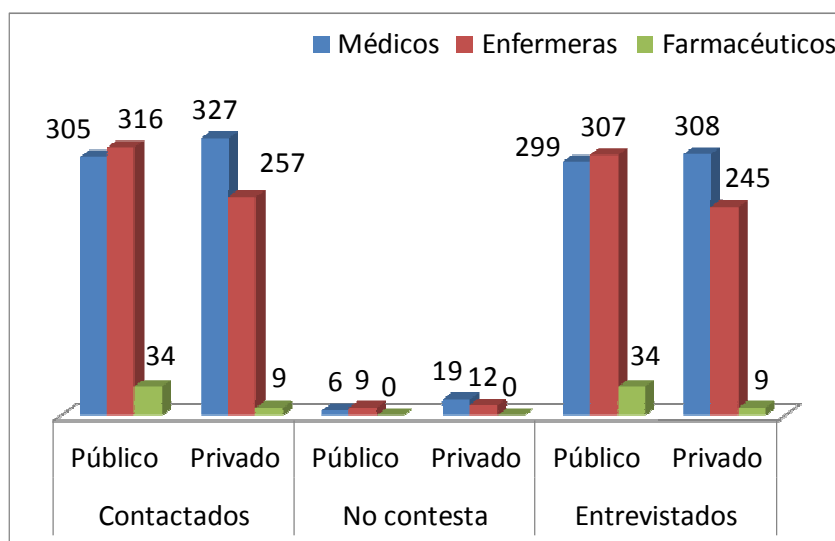
**TABLA 5.2.** Resumen de la metodología empleada para encuestas a Asociaciones de pacientes con ER

<b>Etapa de estudio Observacional</b>	
Período	En octubre de 2010
Instrumento de Recolección de Datos	Encuesta semiestructurada administrada por medio de entrevistas telefónicas o por correo electrónico a asociaciones de pacientes con ER.
Criterios de Inclusión	Asociaciones de pacientes con ER.
VARIABLES estudiadas	Enfermedad: descripción Tratamiento: PA, dosis, FF, vía de administración, Pacientes afectados: edad, cantidad, Soluciones adoptadas por la asociación ante la falta de disponibilidad Situaciones relacionadas a MND: comparación con la BD de ANMAT y laboratorios locales
<b>Etapa de estudio Analítico</b>	
Criterios de inclusión	MND categorizados como NCA
VARIABLES relacionadas	MND categorizados como NCA versus MH y ER: comparación con listas de MH y ER de FDA, EMA.

### 5.1.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el **EP**, el nivel de participación de los profesionales fue del 98% para los hospitales públicos y del 86% en los privados. Esto significa que, de los 1.248 profesionales calculados para el muestreo, respondieron a la encuesta 1.202.

En el Gráfico 5.1 se detalla la cantidad de profesionales de hospitales públicos y privados que participaron, discriminados por profesión.



**GRÁFICO 5.1.** Participantes hospitales públicos y privados.

El análisis estadístico fue llevado a cabo para todas las preguntas, excepto para la opción OTROS, dado el bajo porcentaje de respuesta obtenido (3%). Cabe aclarar que la variable sexo no fue considerada finalmente en el análisis, dado que la distribución de la misma en los entrevistados, es una característica particular de la muestra y no del estudio en sí. Esto se deriva de que tanto la profesión farmacéutica como la de enfermería, son predominantemente femeninas en nuestro país (185, 186).

En la Tabla 5.3 se muestran las características (frecuencia y porcentaje) de las variables independientes y dependientes estudiadas en la población.

La información obtenida de los modelos propuestos a partir del análisis de regresión múltiple permitió determinar cuáles variables (independientes) y con qué peso influyen las diferentes categorías de MND.

**TABLA 5.3.** Características de la población estudiada

<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	<b>FRECUENCIA (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Femenino	731 (61)
Masculino	471 (39)
<b>Edad</b>	
Sin datos	112 (9)
≤ 40 años	525 (44)
> 40 años	565 (47)
<b>Profesión</b>	
E	552 (46)
F	43 (4)
M	607 (50)
<b>Año de Egreso</b>	
Sin datos	117 (10)
1960-1980	221 (18)
1981-1999	660 (55)
2000-2007	204 (17)
<b>Hospital</b>	
Público	640 (53)
Privado	562 (47)
<b>Cargo</b>	
Jefe	104 (9)
No Jefe	1098 (91)
<b>NCA</b>	
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	
<b>FRECUENCIA (%)</b>	
No	879 (73)
Sí	323 (27)
<b>FH</b>	
No	871 (72)
Sí	331 (28)
<b>OL</b>	
No	1035 (86)
Sí	167 (14)
<b>OTROS</b>	
No	1168 (97)
Sí	34 (3)
<b>Impacto del problema</b>	
Sin datos	15 (1)
Bajo	898 (75)
Alto	289 (24)
<b>Dificultad para resolver el problema</b>	
Sin datos	27 (2)
Fácil	998 (83)
Difícil	177 (15)

A continuación, se describen los resultados alcanzados cuando se aplicaron los modelos de regresión logística a cada categoría de MND explorada.

#### A) Análisis de regresión logística para la Categoría NCA

La edad, la profesión, el año de egreso y el cargo de los entrevistados influyen en su percepción sobre la necesidad de NCA. Sin embargo, el análisis múltiple detallado en la Tabla 5.4 muestra que son la profesión y el cargo los que finalmente tienen asociación estadísticamente significativa.

**TABLA 5.4.** Análisis de regresión logística múltiple de la percepción de NCA.

VARIABLES	NCA <sup>b</sup>	
	OR	IC 95%
<b>Edad</b>		
≤ 40 Años	1	
> 40 Años	1,266	0,9-1,78
<b>Profesión</b>		
E	1	
F	3,721 <sup>a</sup>	1,83-7,565
M	4,297 <sup>a</sup>	2,945-6,271
<b>Año Egreso</b>		
2000-2007	1	
1981-1999	1,359	0,815-2,264
1960-1980	1,306	0,685-2,49
<b>Cargo</b>		
No Jefe	1	
Jefe	2,391 <sup>a</sup>	1,503-3,805

a) p value<0,05, b) n=1.202; Sí: 323 (27%); M: médico; E: enfermero, F: farmacéutico

Así, las chances de identificar la **necesidad de medicamentos NCA** es mayor para los farmacéuticos (OR=3,7) y los médicos (OR=4,3) que para los enfermeros y, a su vez, los jefes de servicio tienen 2,4 veces más que aquellos que no los son (Tabla 5.1.4).

La influencia de la profesión farmacéutico, sobre la identificación de un medicamento NCA, se puede explicar teniendo en cuenta sus funciones específicas en un hospital, relacionadas al suministro de medicamentos (129, 187-189). La gestión de compra de insumos farmacéuticos, es una actividad clave para garantizar la administración del medicamento prescrito por el médico. Su posición estratégica, como intermediario entre los enfermeros, los médicos, la administración de la institución, las droguerías y los laboratorios, le permite detectar cuándo los medicamentos necesarios no están en el país.

A su vez, el alto grado de percepción de los médicos, respecto a medicamentos NCA, también se puede asociar a su quehacer profesional (hospitalario o particular) y a los conocimientos indispensables que debe tener al momento de sugerir la farmacoterapia (187, 189). Los médicos prescriben acorde a la patología diagnosticada,

teniendo en cuenta la edad, el peso del paciente, etc. Para realizarlo, no sólo se basan en su experiencia clínica y profesional, sino que también cuentan con recursos como *vademécum*, bibliografía científica, protocolos internos de la institución, etc. Por otra parte, su desempeño en la actividad privada, también le permite conocer respecto a la disponibilidad o no de algunos medicamentos en el mercado.

El menor grado de identificación de NCA por parte de enfermería estaría asociada a que las actividades de gestión que realizan, en relación a los medicamentos, son en el ámbito interno del hospital, con el servicio de farmacia, pero no con droguerías o laboratorios, que es donde se puede detectar la falta de disponibilidad en el país (187, 189).

Por lo general, los jefes son responsables de algunas tareas de gestión, lo que podría influir en un mayor grado de percepción de medicamentos NCA.

Ahora, si bien el análisis de regresión logística múltiple muestra que la profesión y el cargo influyen en la chance de identificar NCA, la fuerza de asociación es diferente. Tal como puede observarse en la Ec. 5.3, los coeficientes (b) de las variables independientes respectivas, son muy diferentes cuando se calculan para la ecuación lineal que describe el modelo. La profesión, farmacéutico y médico, tienen una fuerza de asociación mucho mayor que el cargo (b=14,58 y 13,14 frente a b=0,87, Ec. 5.3).

Logit ( $\mu$ )= -22,44 + 14,58 M + 13,14 F + 0,87 cargo	(Ec.5.3).
Dónde ( $\mu$ )= P (NCA=1)	

### B) Análisis de regresión logística para la Categoría FH

Se llevó a cabo el análisis de regresión logística univariado, con el fin de conocer la correlación entre la respuesta para la **categoría FH**. Se pudo comprobar que la edad, la profesión, el hospital y el cargo de los entrevistados podían influir en su percepción sobre esta situación. Sin embargo, el análisis múltiple (Tabla 5.5) muestra que son sólo la profesión, el hospital y el cargo son los que finalmente tienen asociación estadísticamente significativa.

**TABLA 5.5.** Análisis de regresión logística múltiple de la percepción de FH.

<b>VARIABLES</b>	<b>FH<sup>c</sup></b>	
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Edad</b>		
≤ 40 Años	1	
> 40 Años	1,19	0,893-1,587
<b>Profesión</b>		
M	1	
E	1,885 <sup>a</sup>	1,644-1,916
F	3,164 <sup>a</sup>	1,567-6,387
<b>Hospital</b>		
Privado	1	
Público	1,631 <sup>a</sup>	1,222-2,175
<b>Cargo</b>		
No Jefe	1	
Jefe	1,653 <sup>a</sup>	1,034-2,642

a) p value<0,05, c) n=1.202; Sí: 331 (28%); M: médico; E: enfermero, F: farmacéutico



El análisis para la **necesidad de FH** mostró que la chance es mayor para los farmacéuticos (OR=3,2) y los enfermeros (OR=1,9) que para los médicos. Además, los profesionales que trabajan en instituciones públicas detectan más este problema (OR=1,6) que los de hospitales privados. Finalmente, quienes ocupan cargos jerárquicos lo hacen en mayor grado (OR=1,7) que aquellos que no son jefes de servicio (Tabla 5.5).

En los medicamentos de la categoría FH, la mayor chance de los enfermeros es claramente explicable, si se consideran sus tareas específicas. Estos profesionales son los que administran al paciente, los medicamentos prescritos por el médico. Esta actividad les permite detectar los problemas de concentración o FF, que deben resolverse para administrar la dosis exacta y por la vía de administración posible, acorde a la prescripción y a las características del paciente.

En algunas instituciones, el servicio de farmacia trabaja en equipo con enfermería, colaborando para adaptar las concentraciones o FF de los medicamentos, por lo que existe la percepción de FH que no se encuentran disponibles. Todas las consideraciones anteriores, pueden explicar los resultados de la regresión logística múltiple, mostrando a los farmacéuticos y a los enfermeros con mayores chances de identificar FH que los médicos. Por lo general, el médico realiza la prescripción y no tiene en cuenta cuestiones técnicas de la administración del fármaco.

Se observa un mayor grado de identificación de medicamentos de categoría FH en las instituciones públicas que en las privadas. Esto, podría deberse a que los recursos limitados de las primeras hacen que las FH sean una alternativa frecuentemente utilizada, que reduce costos y resuelve, en parte, el problema.

La relación observada entre jefes y quienes no ocupan cargos jerárquicos, podría explicarse de la misma manera que para los medicamentos NCA.

Finalmente, se expresó la información obtenida por regresión logística múltiple, en la ecuación lineal que describe el modelo propuesto para las FH. Del mismo modo que para los NCA, se observa una fuerte asociación con los farmacéuticos y enfermeros ( $b=11,52$  y  $9,82$ ) y en menor medida con el ámbito donde trabajan los profesionales ( $b=0,5$ ) y el cargo ( $b=0,5$ ) que ocupan (Ec. 5.4). Es decir que, más allá del tipo de institución donde el profesional trabaje o del cargo que tenga, su formación profesional va a ser lo que más influye al momento de identificar MND.

$\text{Logit}(\mu) = -16,76 + 11,52 F + 9,82 E + 0,48 \text{ hospital} + 0,5 \text{ cargo}$ <p>Dónde (<math>\mu</math>)= P (FH=1).</p>	(Ec. 5.4).
--	------------

### C) Análisis de regresión logística para la Categoría OL

El análisis de regresión logística univariado realizado para la **categoría OL** mostró que la edad, la profesión, el tipo de hospital, el año de egreso y el cargo de los entrevistados podían influir en su percepción sobre esta situación. Sin embargo, el análisis múltiple detallado en la Tabla 5.6 muestra que son la profesión y el cargo los que finalmente tienen asociación estadísticamente significativa.

**TABLA 5.6.** Análisis de regresión logística múltiple de la percepción de OL

VARIABLES	OL <sup>d</sup>	
	OR	IC 95%
<b>Edad</b>		
≤ 40 Años	1	
> 40 Años	1,041	0,677-1,601
<b>Profesión</b>		
E	1	
F	6,597 <sup>a</sup>	2,903-14,993
M	5,602 <sup>a</sup>	3,324-9,442
<b>Año Egreso</b>		
2000-2007	1	
1981-1999	1,237	0,598-2,559
1960-1980	0,926	0,382-2,245
<b>Hospital</b>		
Público	1,433	0,984-2,087
Privado	1	
<b>Cargo</b>		
No Jefe	1	
Jefe	2,461 <sup>a</sup>	1,49-4,07

a) p value<0,05, d) n=1.202; Sí: 167 (14%); M: médico; E: enfermero, F: farmacéutico

Cuando se analizó la relación de chances para el **uso OL**, se encontró que es identificado en mayor grado por los farmacéuticos (OR=6,6) y los médicos (OR=5,6) en relación con enfermería. Del mismo modo, los jefes tienen 2,5 veces más chances de identificarlas que quienes no lo son (Tabla 5.1.6).

Lo observado con los farmacéuticos para identificar el uso OL, podría estar relacionado a las ya mencionadas actividades de gestión, asociadas a sus responsabilidades en la institución. Estos profesionales deben justificar, ante la administración, la compra de medicamentos para las indicaciones solicitadas. Además, en aquellos casos donde el farmacéutico participe de actividades clínicas, a través del seguimiento farmacoterapéutico, la categoría OL puede ser fácilmente detectada.

En el caso de los médicos, la identificación del uso *off label*, estaría claramente relacionada con su formación para prescribir la farmacoterapia adecuada. También con la obligación de asumir, muchas veces, responsabilidades graves frente a una situación de no disponibilidad de medicamentos. Por otro lado, la industria farmacéutica, a través de los visitantes médicos, muchas veces promociona el uso en nuevas indicaciones. Cuando éstas no están aprobadas por la autoridad sanitaria, se convierten en un OL.

En cambio los enfermeros administran lo prescripto, aceptando el juicio y criterio médico para hacer esa indicación, es por ello que la percepción del uso *off-label*, por parte de estas profesionales sería baja.

La expresión, de la información obtenida por regresión logística múltiple, en la ecuación lineal que describe el modelo propuesto para el uso OL (Ec. 5.5), muestra, una vez más, a los médicos y farmacéuticos con una influencia preponderante (b=17,23 y 18,90 respectivamente). A su vez, el cargo o la función de jefe, aparece como variable explicativa de la mayor percepción, aunque lo hace con una muy baja contribución (b=0,90).

Logit ( $\mu$ )= -34,28 + 17,23 M + 18,90 F + 0,90 cargo (Ec.5.5).  
 Dónde ( $\mu$ )= P (OL=1).

#### D) Análisis de regresión logística para el IMPACTO y la DIFICULTAD percibida del problema de disponibilidad de medicamentos

Las variables estudiadas también influyeron de manera diferente en la percepción del **impacto** y el grado de **dificultad** que representa la solución de la problemática de los MND (Tabla 5.7). Además, la influencia de cada una fue distinta, en los modelos propuestos para describir estas percepciones (Ec. 5.6 y 5.7).

Así, los enfermeros tienen más chances (OR=4) de considerar de alto **impacto** la falta de disponibilidad de medicamentos respecto a los médicos. También se observa que, si los profesionales pertenecen al ámbito público, tienen más chances (OR=2,5) que quienes trabajan en el privado. Además, quienes alguna vez necesitaron un medicamento NCA, o que se encontraron con una FH, estiman el problema de alto impacto en mayor grado (OR=2,7 y 2,2 respectivamente) que de quienes no se enfrentaron a estas situaciones en su práctica clínica habitual (Tabla 5.7).

**TABLA 5.7.** Análisis de regresión logística de la percepción del impacto y grado de dificultad para resolver el problema de MND.

VARIABLE	Impacto del problema <sup>b</sup>		Dificultad para resolver el problema <sup>c</sup>	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
<b>Profesión</b>				
M	1		1	
E	3,947 <sup>a</sup>	2,641-5,897	1,575 <sup>a</sup>	0,98-2,533
F	2,037	0,982-4,226	3,579 <sup>a</sup>	1,603-7,988
<b>Hospital</b>				
Privado	1		1	
Público	2,479 <sup>a</sup>	1,794-3,424	1,567 <sup>a</sup>	1,056-2,325
<b>NCA</b>				
No	1		1	
Sí	2,683 <sup>a</sup>	1,845-3,901	1,983 <sup>a</sup>	1,295-3,038
<b>FH</b>				
No	1		1	
Sí	2,152 <sup>a</sup>	1,553-2,981	1,638 <sup>a</sup>	1,419-1,972
<b>OL</b>				
No	1			
Sí	1,339	0,859-2,089		
<b>Impacto</b>				
Bajo			1	
Alto			6,828 <sup>a</sup>	4,6-10,137

a) p value<0,05; b) n=1.202; alto: 289 (24,04%); c) n=1.202; difícil: 117 (14,73%)  
 M:médico; E: enfermero, F: farmacéutico

La ecuación lineal que describe el modelo propuesto, para describir el impacto percibido por los profesionales se describe en la Ec. 5.6. Ésta muestra que la asociación es mayor con la profesión E (b=13,73) que con el ámbito de trabajo y la identificación de situaciones de falta de disponibilidad (b<1 en todas).

$\text{Logit } (\mu) = -32,23 + 13,73 E + 0,71 F + 0,91 \text{ ámbito} + 0,98 \text{ NCA} + 0,76 \text{ FH}$ $\text{Dónde } (\mu) = P (\text{impacto}=1)$	(Ec.5.6).
---	-----------

Cuando se indagó sobre la percepción de dificultad de la **solución** del problema, se encontró que los enfermeros y los farmacéuticos tienen más chances (OR=1,6 y 3,6) que los médicos de considerar difícil la solución de esta problemática. La misma tendencia se observó para quienes trabajan en hospitales públicos respecto de los privados (OR=1,6). Algo muy interesante de destacar es que, quienes respondieron “sí” a la necesidad de medicamentos NCA y a la necesidad FH y de alto impacto, tienen más chances (OR=1,9 y 1,6) de considerar “de difícil solución” estas situaciones. (Tabla 5.7). Al expresar la información en la ecuación lineal que describe el modelo propuesto (Ec.5.7), se puede ver que, de todas las variables mencionadas, la mayor influencia está dada por ser farmacéuticos (b=12,75) y el haber considerado de alto impacto el problema (b=19,21).

$\text{Logit } (\mu) = -29,41 + 0,45E + 12,75F + 0,45\text{ámbito} + 0,68\text{NCA} + 0,45\text{FH} + 19,21\text{impacto}$ $\text{Dónde } (\mu) = P (\text{dificultad}=1)$	(Ec.5.7).
--	-----------

Del análisis descripto para el impacto y la dificultad del problema de falta de disponibilidad, podemos destacar algunos aspectos. Los profesionales que trabajan en hospitales públicos, tienen más chance de identificar las situaciones de MND como de alto impacto y de difícil solución que quienes trabajan en instituciones privadas. El sector público, en nuestro país, está inmerso en una gran crisis en cuanto a la cantidad y la calidad de los insumos necesarios. Es más, algunos medicamentos, aún estando disponibles en el mercado, no se adquieren en la institución, por cuestiones internas o de presupuesto. Cada situación problemática se ve como tal, inclusive se acrecienta cuando los recursos son limitados. En los hospitales privados existe la idea de que con dinero todo se resuelve, aunque, con los MND, no siempre es así. Además, es importante resaltar que aquellos profesionales que consideraron de alto impacto la necesidad de NCA y FH consideran en mayor grado de difícil solución. El haber experimentado una situación de MND, ayudaría a que se tome conciencia real del problema. No es lo mismo que un profesional haya *vivenciado* la situación que sólo escucharla de un colega. Algunos de ellos describían que los trámites de importación eran complicados, caros y lentos. Hacían referencia a las dificultades que se les presentaron para importar un medicamento, o cuando algunos medicamentos se retiraban o discontinuaban del mercado. También comentaron sobre la necesidad de políticas de salud que contemplen el problema de MND.

Además del análisis de la percepción de los M, E y F, discutido previamente, se consideraron los **ejemplos** descriptos por los profesionales entrevistados. A través de las encuestas, se identificaron todas las categorías propuestas sobre MND (NCA, FL y

OL). No surgió, del estudio de campo, ninguna situación **de falta de disponibilidad de medicamentos** que no hubiera sido considerada previamente. En la Tabla 5.1.8 se puede ver la cantidad de ejemplos descritos por los profesionales de cada ámbito.

**TABLA 5.8.** Cantidad de ejemplos sobre MND en hospitales de la ciudad de Córdoba

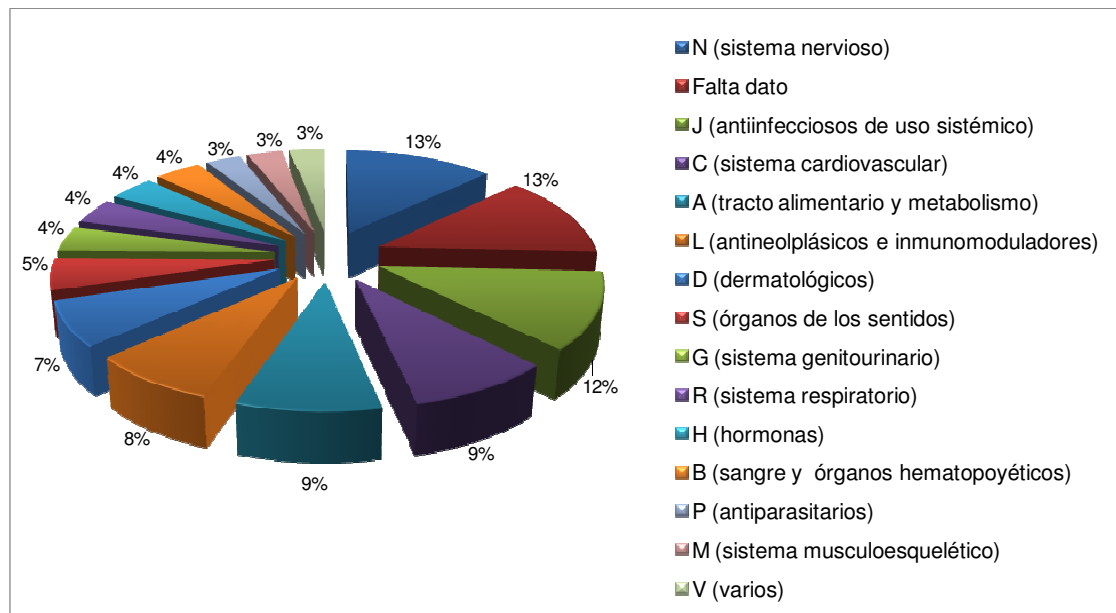
Situaciones→ Ejemplos↓	NCA		FH		OL		OTROS	
	Público	Privado	Público	Privado	Público	Privado	Público	Privado
<b>Distintos</b>	217	180	127	83	66	56	14	4
<b>Totales</b>	249	239	408	174	126	85	29	9
<b>Prevalencia (*)</b>	56%	61%	84%	84%	80%	74%	64%	50%
<b>Comunes</b>	39		35		8		4	
(*) últimos 6 meses								

Dentro de la categoría **NCA**, los profesionales han mencionado ejemplos cuyos PA no están registrados. Algunos ejemplos son la TSH recombinante para el cáncer de tiroides; el propiltiouracilo, para pacientes embarazadas con hipertiroidismo que son alérgicas a danatizol; el laronidase, para Mucopolisacaridosis tipo I. Dentro de las **FH**, se describieron ejemplos variados, algunos referidos a la adaptación, para uso en pediatría, de la concentración y FF de las presentaciones existentes. Ejemplo de éstos son el benznidazol, la acetazolamida, el fenobarbital, la amlodipina, el ácido ursodesoxicólico, todos autorizados sólo en comprimidos. También expresaron haber recurrido a diferentes formulaciones farmacéuticas, como el jarabe de morfina, el de hidrato de cloral, el de ipecacuana, los sellos de sulfato de cobre, las cápsulas de riboflavina y de biotina, las gotas de propanolol, entre otros.

Como ejemplos de uso **OL**, se encontraron algunos referidos al uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas. Como ejemplos se puede mencionar el misoprostol combinado con diclofenac, utilizado para consumir abortos incompletos (autorizado como protector gástrico); el ácido valproico usado para migrañas (aprobado como antiepiléptico); la sertralina, utilizada para el síndrome de piernas inquietas (aprobada como antidepresivo); el sildenafil, empleado en pacientes con síndrome de Raynaud o en úlceras digitales en pacientes con HIV (aprobado para disfunción eréctil). También, se mencionaron casos de empleo de medicamentos en vías de administración no autorizadas. Como por ejemplo, el uso de midazolam o cafeína endovenoso por vía oral, o de la aminofilina endovenosa, por vía sublingual. En el Anexo 5, se detallan los 661 ejemplos obtenidos de las encuestas, ordenados por categoría de MND.

Cabe destacar que, la mayoría de los ejemplos de MND mencionados en cada situación, tuvieron lugar en los últimos 6 meses, correspondiendo a más del 50% en cada grupo. La cantidad de ejemplos distintos muestra que no son casos aislados, si se toman en su conjunto. Es notoria la gran cantidad de casos relacionados con medicamentos que no se comercializan en Argentina. Si se tiene en cuenta que, en países desarrollados, esta situación se asocia, casi exclusivamente, a fármacos utilizados para tratar ER, dónde representan a 5/10000 habitantes en Europa (39) y a 7,5/10000 en EEUU (36).

Los ejemplos mencionados por ambos sectores, ordenados por código ATC, se concentraron en 5 grupos anátomo-farmacológicos: sistema nervioso (N: 13%), antiinfecciosos (J: 12%), sistema cardiovascular (C: 9%), tracto alimentario y metabolismo (A: 9%) y antineoplásicos e inmunomoduladores (L: 8%). El resto quedó distribuido entre otras categorías, tal como se presenta en el Gráfico 5.2.



**GRÁFICO 5.2.** Ejemplos de MND según clasificación ATC (n=661)

Es de destacar, que se mencionaron también MND para el tratamiento de ED como el Chagas, la tuberculosis y la leishmaniasis. Entre los NCA, fueron la capriomicina, la protionamida, la etionamida, el benznidazol y la meglumina. Entre los FH, se describieron la isoniacida, el benznidazol y el albendazol. Finalmente, también fueron referidos dos medicamentos en la categoría OL, tal como el prazicuantel y la niclosamida. Estos ejemplos demuestran que, en nuestro medio, no sólo para las ER hay problemas con la disponibilidad de medicamentos.

El análisis descripto de los ejemplos de MND, es una clara evidencia de la importancia y la necesidad de la realización de estudios locales. Se observa que nuestra realidad, la que probablemente comparte gran parte de Latinoamérica, es diferente a la planteada en un enfoque clásico del problema de disponibilidad de medicamentos en países desarrollados. Es decir, el tema de estudio en nuestro medio, implica un análisis local y en un sentido más amplio, con criterios menos restrictivos que los referidos a los MH y no limitándolo a las ER. Un criterio semejante lo ha utilizado Colombia (79, 190), pero en ese caso se hace referencia a “medicamentos vitales”, a los que define como “aquellos necesarios para enfermedades que comprometen la vida de los pacientes” (24).

Por otro lado, organizaciones como Médicos sin Fronteras, MedicusMundis y OMS, entre otras, proponen diferentes términos y definiciones, a fin de que se incluyan a las ED en la problemática de la disponibilidad y asequibilidad de medicamentos (10, 75). Si bien la prevalencia de estas patologías es alta, la industria también carece de interés en la I+D de estos medicamentos ya que, al igual que con las ER, les resultan

poco rentables. Finalmente, sean muchos o pocos pacientes, los medicamentos necesarios no se encuentran disponibles.

En una próxima etapa de este estudio de percepción, se consideró importante contrastar los resultados con dos escenarios, uno nacional y otro internacional. Para responder a la primera premisa, se comprobó si los medicamentos NCA mencionados o percibidos por los profesionales entrevistados, se correspondían con la disponibilidad efectiva en nuestro país, consultando la BD de ANMAT y a los laboratorios farmacéuticos. Una vez concluidas las actividades descriptas, se pudo comprobar que, de los 142 medicamentos mencionados como NCA en los últimos 6 meses (67 en hospitales públicos, 71 en hospitales privados y 14 los comunes a ambos), el 59% (n=84) no estaba autorizado por ANMAT. Además, fue importante demostrar que del 41% (n=58) restante, que sí estaba autorizado, había un 47% (n=27) que no lo comercializaba ningún laboratorio (Tabla 5.9). Es decir, que de los 142 NCA percibidos por los encuestados, 111 (78%) efectivamente no estaban disponibles. Esto demuestra que la percepción de los informantes estaba muy cercana a la realidad.

**TABLA 5.9.** Comparación de ejemplos mencionados en el EP como NCA con los autorizados por ANMAT y comercializados por los laboratorios farmacéuticos

Ámbito	Ejemplos mencionados	No autorizados por ANMAT	Autorizados por ANMAT	Autorizados por ANMAT y no comercializados
Público	67	39 (58%)	28 (42%)	13 (48%)
Privado	71	49 (69%)	22 (31%)	12 (55%)
Comunes	14	6 (43%)	8 (57%)	2 (25%)
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>84 (59%)</b>	<b>58 (41%)</b>	<b>27 (47%)</b>

Como ejemplo de medicamentos autorizados pero no comercializados por ningún laboratorio, se puede mencionar a la benzbromarona, utilizada para hiperuricemia; la eplerenona, para hipertensión arterial o coadyuvante en pacientes con insuficiencia cardíaca; el iloprost, para hipertensión arterial; el nifurtimox, para Chagas; el pindolol, para síncope vasovagal y parkinson, entre otros.

Es de destacar que el 19% (n=21) de los medicamentos descriptos en este estudio, coinciden con los solicitados por la **VUCM**, que se describieron en el Capítulo 4. Además, las causas definidas por la Secretaria de Comercio Exterior de ANMAT, para la importación utilizando ese recurso, se asemejan a las situaciones de falta de disponibilidad propuestas en la encuesta.

En segundo término, y para analizar los resultados del **EP** en el marco de políticas y con escenarios internacionales, se contrastaron los NCA con las listas de MH de la EMA y FDA. En este caso, fue importante tener en cuenta, en la comparación, que la autorización como MH fuera para la misma indicación mencionada por los entrevistados. Los resultados obtenidos demostraron que, de los 142 MND, el 17% (n=24) fue común a la lista de MH de la FDA y el 16% (n=23) a la de EMA (Tabla 5.10).



**TABLA 5.10.** Comparación de ejemplos de NCA mencionados en la encuesta con Listas de MH

<b>Ámbito</b>	<b>Ejemplos</b>	<b>MH de FDA</b>	<b>MH de EMA</b>
Público	67	11 (16%)	13 (19%)
Privado	71	11 (15%)	6 (8%)
Comunes	14	2 (14%)	4 (29%)
<b>Totales</b>	<b>142</b>	<b>24 (17%)</b>	<b>23 (16%)</b>

De estos 142 MND, 7 (5%) estuvieron en ambas listas. La azacitidina fue percibida como MND para los síndromes mielodisplásicos, apareciendo en FDA y EMA como MHA para la misma indicación. Además, se observó que es MHD para Leucemia Mieloide Aguda en la FDA y MHA, en la EMA. Para hipertensión arterial pulmonar fueron descriptos iloprost, treprostnil, bosentan y ambrisentan. El primero es MHA para FDA y para EMA, además, en la FDA está designado para esclerodermia y para síndrome de Raynaud. El treprostnil está aprobado como MH tanto en FDA como en EMA. El bosentan es MHA en FDA y en EMA. Este último, además, está como MHD para fibrosis pulmonar idiopática en ambas agencias y como MHA, para esclerosis sistémica, por EMA y designado para esta última indicación en FDA. El ambrisentan es MHA, tanto para FDA como para EMA y además en FDA es MHD para esclerosis sistémica. Laronidase fue descrito para mucopolisacaridosis tipo I, el cual es MHA en FDA y en EMA. De este análisis se pudo comprobar que existe un porcentaje de MHA aprobados en varias listas y además, para más de una indicación.

Como finalización de la etapa del **EP**, una vez procesados los resultados y para darlos a conocer a los profesionales y a las autoridades de las instituciones participantes, se realizaron 32 encuentros (12 ateneos centrales y 20 reuniones por servicios), en 12 de los 14 hospitales públicos y en 4 de los 6 privados que participaron del estudio.

Como se indicó en la metodología (sección 5.3) los encuentros permitieron seguir recolectando información que suministraron espontáneamente muchos de los asistentes. De este modo, aportaron datos sobre MND 18 médicos (4 del Hospital Pediátrico, 3 del Hospital de Niños, 2 del Hospital San Roque, 1 de la Clínica Reina Fabiola, 3 de la Clínica Vélez Sarsfield, 5 del Hospital Privado) y 2 farmacéuticos (1 de la Clínica Reina Fabiola y 1 del Hospital Tránsito Cáceres de Allende). Se recabó información sobre 20 medicamentos con problemas de disponibilidad. Luego de corroborar si los medicamentos mencionados fueran MND reales, se encontró que 4 de ellos estaban disponibles. Por lo tanto, los MND identificados fueron 15, de los cuales 7 (47%) estaban relacionados a NCA, 5 (33%) se referían a FH y 3 (20%) fueron reportados como OL. Entre los NCA se encontró al propiltiouracilo, PA no registrado en nuestro país; a mefloquina, isoniacida y procarbazona, PA registrados pero no comercializados; a indometacina, PA aprobado pero no en la concentración necesaria para su uso en ductus arterioso; a metacolina y salbutamol, PA aprobados pero no en las FF necesarias. Dentro de las FH se encontró la necesidad de adaptación de la concentración y/o FF de lanzoprazol, carvedilol, enalapril, propranolol, capecitabina. Como OL se encontró al midazolam y a la adrenalina ev, administrada por vía inhalatoria y el uso de ciprofloxacina en niños.

Sólo los ejemplos relacionados a mefloquina y capecitabina fueron nuevos respecto al **EP**, lo que indica, por un lado, haber logrado la saturación teórica y por otro



lado, la necesidad de los MND comunes por varios profesionales en diferentes instituciones. De la comparación de los NCA con las referencias internacionales de MH, se encontró a mefloquina como MHA para malaria y a la procarbazina como MHD para glioma maligno en la lista de la FDA. No se encontró coincidencia con ningún MH de la EMA.

Además, se considera importante mencionar que, en el 74% (n=900) de los 1.222 profesionales que participaron en una u otra etapa, se recogieron diversos comentarios, referidos al problema de disponibilidad de medicamentos y a otros que les preocupaban. Entre estos comentarios, se pueden enumerar los siguientes:

- Necesidad de políticas de salud que tengan continuidad, que incluyan a los MND, que garanticen el acceso a medicamentos.
- Mala distribución de recursos. Poco presupuesto destinado a salud.
- La burocracia complica el acceso a medicamentos.
- Es más fácil traer medicamentos del exterior a través de algún amigo o familiar, que realizar los trámites oficiales.
- Necesidad de mayor compromiso del gobierno con la salud.
- Necesidad de que se invierta más en investigación.
- El interés de la industria influye en que los medicamentos estén o no en el país. Necesidad de compromiso de la industria con la salud de los pacientes.
- El mayor problema para el acceso a medicamentos es su alto costo.
- Importancia del trabajo en equipo o coordinado entre: pacientes, profesionales, hospitales, industria, universidad, gobierno, ANMAT.
- Problemas de calidad de los medicamentos similares (mala calidad).
- Importancia de centralizar la información e importación sobre MND en alguna institución y que pueda haber un *stock* mínimo de algunos medicamentos.
- Es necesario una mayor cobertura de las obras sociales.
- El fraccionamiento de la medicación es un gran problema para el paciente ambulatorio.
- Se debería estudiar la verdadera necesidad de medicamentos que no están en el país y de aquellos que sólo están en nuestro país.
- Problemas de calidad de accesorios o material biomédico.

Finalmente, para tratar de incluir alguna información que refleje la **opinión de los pacientes**, se contactó a 45 asociaciones de ER del país, de las cuales, contestaron la encuesta sólo 27 (60%). El 30% (n=9) respondió a través de correo electrónico y el 70% (n=18) restante lo hizo telefónicamente. En la Tabla 5.11 se describen las ER identificadas por las asociaciones de pacientes participantes y los medicamentos descritos con problemas de disponibilidad. Cabe destacar que hay patologías en las que no existen tratamientos. En la Tabla se aclara además, si las patologías están incluidas en listas internacionales de ER y la solución adoptada para disponer de los medicamentos en nuestro país.

El 42% (n=11) de los pacientes entrevistados desconocían la cantidad de quienes padecían la enfermedad en Argentina y evidenciaron la dificultad que representa

conocer este dato tan importante. El desconocimiento de la prevalencia de las ER se asocia a su falta de registro(42, 50, 55, 191, 192), problema que también se observa en los países con leyes al respecto (36-39). Otra causa identificada en la literatura es la falta de profesionales capacitados para diagnosticarlas (5, 26, 43, 49, 50), lo que por ende, influye en el conocimiento certero de cuántos pacientes padecen la patología. Todas las ER descritas en el estudio estaban registradas en listas de NORD (57) y ORD (58) de EEUU o en Orphanet de la UE (52).

**TABLA 5.11.** Descripción de la ER, prevalencia en Argentina y tratamientos

Enfermedad <sup>(a)</sup>	MND (ATC) <sup>(b)</sup>
Autismo <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Acondroplasia <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Charcot-Marie-Tooth <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Mielomeningocele <sup>(3)</sup>	No tiene tratamiento específico
Neurofibromatosis tipo 2 <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Neurofibromatosis tipo 1 <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Síndrome de Asperger <sup>1,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Síndrome de Williams <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Síndrome Prader Willi <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Síndrome X Frágil <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Epidermolisis ampollar <sup>1,2,3</sup>	No tiene tratamiento específico
Duchenne Becker	No tiene tratamiento específico
Cistitis intersticial <sup>1,3</sup>	pentosán polisulfato sódico (C05BA04) <sup>4,6</sup>
Corea de Huntington <sup>1,2,3</sup>	tetrabenzazina (N07XX06) <sup>2,4</sup> coenzima Q10 (C01EB09) <sup>5</sup>
Esclerodermia <sup>1,2,3</sup>	péptido ap114 (sin ATC) <sup>6</sup>
Enfisema por déficit de alfa1 antitripsina <sup>1,2,3</sup>	alfa1 antitripsina (B02AB02) <sup>1,2</sup>
Hipertensión pulmonar <sup>1,2,3</sup>	epoprostenol (B01AC09) <sup>6</sup> Tiene además otros tratamientos que sí están disponibles
Lepra <sup>1,2,3</sup>	rifampicina (J04AB02) <sup>3)</sup> clofazimina (J04BA01) <sup>3</sup> dapsona (J04BA02) <sup>3</sup> Tiene además otros tratamientos que sí están disponibles
Miastenia grave o gravis <sup>1,2,3</sup>	bromuro de piridostigmina (N07AA02) <sup>2</sup>
Nieman Pick <sup>1,2,3</sup>	miglustat (A16AX06) <sup>6</sup>
Síndrome de vómitos cíclicos y déficit de carnitina	coenzima Q10 (C01EB09) <sup>5</sup> Tiene además otros tratamientos que sí están disponibles
Sargadr <sup>2,3</sup>	luteína (sin ATC) <sup>1</sup> zinc (A12CB03) <sup>1,5</sup> omega 3,6,9 (C10AX06) <sup>1</sup>
Lupus <sup>2,3</sup>	Tiene tratamiento paliativo disponible
Síndrome de Angelman <sup>1,2,3</sup>	Tiene tratamiento paliativo disponible
Síndrome velocardiofacial /diGeorge/ delección 22q11 <sup>1,2,3</sup>	Tiene tratamiento paliativo disponible
Anemia de Cooley <sup>3</sup>	Tiene tratamiento paliativo disponible
Talla baja	Tiene tratamiento paliativo disponible

a) Incluida en listas de ER: 1) NORD; 2) ORD; 3) Orphanet; b) Solución: 1) Lo importa el paciente; 2) Lo importa un laboratorio; 3) Lo importa una institución; 4) Lo trae un tercero; 5) Se prepara como magistral; 6) No lo consigue

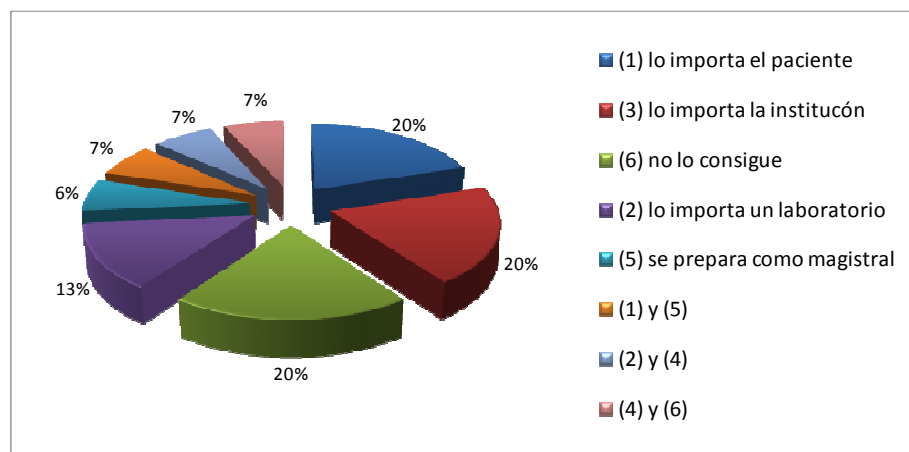
De las 27 ER descritas, el 38% (n=12) representadas por acondroplasia, autismo, Charcot-Marie-Tooth, mielomeningocele, neurofibromatosis tipo 1 y 2, epidemiolisis empollar, Duchenne Becker, los síndromes de Williams, de Asperger, de Prader Willi, de X Frágil no tienen un tratamiento farmacológico específico conocido (Tabla 5.11). Para el 62% (n=15) restante, se describieron 33 medicamentos diferentes, de los cuales 15 (45%) presentaron problemas de disponibilidad. Dentro de este grupo

de MND, la coenzima Q10 y el zinc que fueron descriptos como FH (n=2; 13%); el resto se categorizó como NCA (n=13; 87%). Dentro de este último grupo, se encontró que el péptido ap14, el epoprostenol, el miglustat y la luteína no estaban registrados en ANMAT como especialidades medicinales. Otros, como pentosan, tetrabenazina, alfa1 antitripsina, rifampicina, clofazimina, dapsona y piridostigmina estaban registrados pero ningún laboratorio los comercializaba; zinc y omega 3,6,9 no se encuentran registrados como monodrogas. La clasificación ATC de estos 15 MND se muestra en la Tabla 5.12.

**TABLA 5.12.** Distribución ATC de MND para ER (n=15)

ATC	CANTIDAD (%)
A (tracto alimentario y metabolismo)	4 (27)
C (sistema cardiovascular)	3 (21)
J (antiinfecciosos de uso sistémico)	2 (13)
N (sistema nervioso)	2 (13)
B (sangre y órganos hematopoyéticos)	2 (13)
Sin ATC	2 (13)

Las soluciones a las que debieron recurrir las asociaciones, para obtener cada medicamento, se muestran en el Gráfico 5.3. Se puede ver que la importación por parte del paciente, de un laboratorio, de las mismas instituciones o una combinación de ellas son las alternativas más utilizadas (Tabla 5.11). Como ya se mencionó en el Capítulo 4, la VUCM (98) es la alternativa que brinda nuestra autoridad sanitaria para poder importar medicamentos no registrados en ANMAT o provistos por programas gubernamentales (99). Las dificultades y complicaciones de utilizar esta vía fueron manifestadas por los entrevistados. Es por ello que, en algunos casos, para evitar realizar el trámite, los pacientes acuden a que un tercero les traiga la medicación de otro país.



**GRÁFICO 5.3.** Soluciones adoptadas para obtener los MND descriptos por los representantes de las asociaciones pacientes (n=15)

Cabe destacar que sólo zinc y rifampicina fueron ejemplos que habían sido identificados por los profesionales sanitarios en los EP. La explicación de esta baja

coincidencia podría relacionarse con que los informantes claves de esas patologías, no entraron en la muestra probabilística.

De la comparación de los 13 medicamentos NCA con las listas de MH, se encontraron 7 (54%) en la FDA (miglustat, polisulfato sódico de pentosan, alfa 1 antitripsina, epoprotenol, tetrabenazina, clofazimina y dapsona) y 2 (15%) en la de EMA (miglustat, alfa 1 antitripsina). De los 2 comunes a ambas listas, el miglustat, descrito por la asociación de pacientes con Nieman Pick, estaba como MHD en la FDA para esa indicación y como MHA para la enfermedad de Gaucher. En la lista de EMA, figuraba como MHA para ambas indicaciones. La alfa 1 antitripsina, identificada como terapia de reemplazo, estaba como MHA en la FDA y MHD en la EMA, para la misma enfermedad. Nuevamente se observa un bajo porcentaje de coincidencia entre los MND identificados en nuestro medio con las referencias internacionales, demostrando una vez más que nuestra realidad es diferente.

### **5.1.5- CONCLUSIONES**

Frente a la ausencia de leyes y datos locales sobre la problemática de la falta de disponibilidad de medicamentos en Argentina, la investigación aporta datos obtenidos con rigurosidad científica. El presente trabajo ha permitido describir las necesidades de MND desde la perspectiva de los dos grupos de informantes claves seleccionados: los profesionales del equipo de salud de la ciudad de Córdoba y los pacientes. Todas las categorías de MND (NCA, FH y OL), fueron situaciones identificadas con frecuencia por los encuestados, en nuestro medio. Ello permitió demostrar que el problema va más allá del campo acotado de las ER planteado para los MH. También fueron identificados casos para las llamadas ED y para otras muy comunes o que afectan principalmente a la población pediátrica, entre otras.

El estudio en terreno muestra, además, la importancia del tema reflejado en el alto número de necesidades concretas identificadas, poniendo en evidencia un problema de salud pública, que le da visibilidad a los verdaderos huérfanos: los pacientes que no tienen disponible el medicamento necesario.

Por otro lado, en esta investigación se pudo evaluar la influencia de las variables demográficas de los profesionales en la percepción del problema, ya que influyen de manera diversa para cada situación explorada. El tipo de profesión fue clave en la identificación de MND. Si bien es algo que se intuía, debido a la participación de cada profesional en la cadena del medicamento y sus incumbencias profesionales (187, 189), se pudo explicar su importancia, mediante modelos estadísticos.

El análisis de los ejemplos de MND, es una clara demostración de la importancia y la necesidad de la realización de estudios locales. Además, las pocas coincidencias detectadas en las comparaciones con los referentes internacionales, refuerza la necesidad de hacer estudios locales y de elaborar definiciones acordes a nuestra realidad.

Se establecieron contactos con muchos profesionales de la salud y asociaciones de pacientes. La realización de esta actividad permitió, en numerosos casos, lograr la confianza y apertura de los participantes para el trabajo en equipo entre las instituciones sanitarias, los grupos de pacientes y la Universidad, estableciendo redes

de trabajo multidisciplinario, actividades de monitoreo, etc. Se superó así, una de las barreras en este tipo de investigaciones de campo en salud (113, 124).

Los resultados encontrados con este análisis, fueron utilizados como guía o base para el diseño de los demás estudios farmacoepidemiológicos realizados en esta tesis. De esta forma, se pudo superar las limitaciones de esta metodología y profundizar en el conocimiento de la problemática.

## 5.2- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

### 5.2.1- INTRODUCCIÓN

La encuesta realizada entre los médicos, enfermeras y farmacéuticos (sección 5.1) permitió identificar situaciones relacionadas a la falta de disponibilidad de medicamentos y relevar ejemplos de MND, utilizando una herramienta válida. Con ese tipo de estudio pudimos conocer la **percepción** que los profesionales sanitarios de los hospitales cordobeses tenían sobre el tema de esta tesis, originada en sus experiencias. Una fortaleza del método fue poder obtener datos de la realidad de los centros sanitarios, donde acuden los pacientes. Sin embargo, por la debilidad propia de los estudios de percepción, los datos recogidos fueron de carácter subjetivo. Además, el escenario y el momento donde se aplicó el instrumento, es decir, en el horario y lugar de trabajo, fueron limitaciones de la investigación que pudieron influir en la información brindada.

Siendo de interés profundizar sobre la problemática de la falta de disponibilidad, se diseñó otro estudio que permitiera tomar **datos objetivos** de casos o necesidades de MND **a medida que sucedieran**. De este modo, se pretendió superar las limitaciones del **EP**, como así también obtener un registro de casos de MND en forma prospectiva, a fin de intentar determinar una prevalencia del problema en nuestro medio, lo más cercana a la realidad posible.

Nuevamente, recurriendo a herramientas de la farmacoepidemiología, se seleccionó la técnica conocida como **Vigilancia Epidemiológica (VE)** (193-195). Esta consiste en la recopilación, análisis, interpretación y difusión, en forma sistemática y constante, de información válida y oportuna sobre eventos de salud-enfermedad en una población y sus factores condicionantes, atendiendo a su monitoreo constante. La recopilación de la información debe quedar registrada en planillas adecuadas para su posterior análisis.

Los fines de la **vigilancia** en el ámbito de la salud son, entre los más importantes, definir prioridades en salud pública, monitorizar y evaluar programas, **llevar a cabo investigaciones e identificar problemas de salud**. Los datos obtenidos por esta metodología pueden usarse para estimar cuantitativamente la magnitud de un problema de salud, su evolución en el tiempo, su distribución geográfica y las características demográficas de la población afectada; detectar epidemias; facilitar la investigación epidemiológica y de laboratorio, contrastar hipótesis, entre otros. Finalmente, es de suma importancia la comunicación de los resultados a todos los

interesados.

La **VE** puede ser **activa**, cuando la información es proporcionada directamente por diferentes actores relacionados a un determinado problema, quienes elaboran reportes de casos a medida que los hechos suceden. Para ello, se pueden utilizar planillas establecidas que permitan recolectar los datos de interés en forma sistematizada y ordenada. Por otra parte, la **VE** puede ser **pasiva**, cuando es posible recolectar información de manera indirecta, obteniéndola de registros elaborados para otro fin, pero que proporcionen los datos necesarios para la vigilancia deseada (193-195). Uno de los ejemplos más utilizados de **VE** en farmacoepidemiología, es la farmacovigilancia (FVG) una de las principales actividades realizadas en los estudios clínicos de post-comercialización. Ésta consiste en recolectar información sobre las reacciones adversas y/o nuevos efectos no descritos en las etapas clínicas previas a la aprobación de los medicamentos. La forma habitual de FVG es la activa, en la cual se realizan reportes voluntarios de casos utilizando la “Hoja Amarilla” establecida por la OMS. También, puede hacerse FVG en forma pasiva, cuando los datos son recolectados, por ejemplo, de historias clínicas u otros registros hospitalarios (108, 196).

Entonces, dentro de este marco metodológico, se decidió obtener información sobre MND, su frecuencia de aparición (número de pacientes y prescripciones) y los factores de entorno que ocasionaban su falta de disponibilidad. Para recolectar esta información, en abril de 2008 se iniciaron, en forma simultánea, dos tipos de actividades de **VE**. Ambas se diseñaron para ser implementadas en los hospitales de la ciudad de Córdoba. Una de ellas consistió en **VE activa**, en la que médicos, enfermeras y farmacéuticos debían reportar casos de MND cada vez que los identificaran en su práctica diaria. La otra actividad fue de **VE pasiva**, para lo cual se analizaron solicitudes de información sobre MND recibidas en el Centro de Información sobre Medicamentos (CIME) de la FCQ-UNC (197).

### **5.2.2- OBJETIVOS**

- 1) Recolectar e identificar MND y caracterizar las situaciones causantes de la no disponibilidad, en la ciudad de Córdoba, utilizando **VE activa** y **pasiva**.
- 2) Analizar la frecuencia de aparición de situaciones de MND en nuestro medio y compararlos con el **EP**.
- 3) Comparar los MND identificados con los escenarios internacionales.
- 4) Realizar un análisis cualitativo para profundizar en la problemática observada.

### **5.2.3- METODOLOGÍA**

#### **5.2.3.1- VE activa: reporte de casos de MND**

Como se describió en el capítulo anterior, a partir de abril de 2008, los resultados del **EP** fueron presentados por escrito y en forma oral en diferentes reuniones clínicas, ateneos y seminarios, en todos los hospitales participantes. Además, estos encuentros tenían el objetivo de sensibilizar a los profesionales y conseguir su colaboración para

realizar la **VE activa**. Luego de cada reunión, se entregó a cada participante una planilla de registro especialmente diseñada (Anexo 6) u Hoja de Reporte de Casos (HRC) sobre necesidades de MND. También se distribuyeron en los servicios médicos, de enfermería y de farmacia. La información a consignar en las HRC se refería a datos de los pacientes (edad, sexo), de la patología, de los medicamentos necesarios (PA, dosis, frecuencia, marcas). Era opcional indicar información sobre quien realizaba el reporte (localidad, hospital, profesión).

Las HRC debían ser completadas por el profesional cada vez que identificaran una situación relacionada a MND en su práctica diaria. Se consensuó, con los informantes, que se recolectarían mensualmente, a partir de la fecha de entrega. En un primer momento, no se indicó cuándo finalizaría la actividad, pero a fines de mayo de 2009, se hizo un corte en la toma de datos y se evaluaron los reportes recolectados hasta el momento. La muy baja respuesta de los actores, determinó que la actividad fuera suspendida.

Como en todos los estudios de campo, con los datos reportados y una vez creada la respectiva BD, se confeccionó la muestra de estudio con los MND confirmados (registro en ANMAT y falta de comercialización en el mercado). Se realizó un análisis descriptivo, sistematizándolos según las categorías estudiadas y la clasificación ATC de los PA implicados. La cohorte de sujetos que participaron de los encuentros fue la referencia para el cálculo de la frecuencia de casos identificados. También se describieron las características de los informantes y, cuando fue posible, de los pacientes involucrados. Luego, se compararon los MND reportados con los encontrados en el **EP**, a fin de identificar y analizar nuevos ejemplos y situaciones. Finalmente, aquellos categorizados dentro de los NCA se los comparó con los MH de las listas internacionales para comparar esta teoría con la propuesta en esta tesis.

La metodología general empleada se resume en la Tabla 5.13.

**TABLA 5.13.** Resumen de la metodología empleada para la **VE activa**

<b>Etapas de Estudio Observacional</b>	
Período de realización de ateneos	Abril a noviembre de 2008
Período de recolección de datos	Mayo de 2008 a mayo de 2009
Instrumento de recolección de datos	Hoja de reporte semiestructurada autoadministrable
Criterios de inclusión	Todos los profesionales que asistieron a las reuniones posteriores al EP
Variables estudiadas	*Datos del medicamento necesario: PA, dosis, FF, indicación, ATC *Pacientes: cantidad, género, edad, diagnóstico *Informantes: profesión, especialidad, tipo de hospital *Fecha del reporte y de la necesidad del medicamento. *Categoría de MND: consulta a ANMAT y laboratorios
<b>Etapas de Estudio Analítico</b>	
Criterios de inclusión	Todos los MND reportados
Variables relacionadas	* MND de VE activa versus EP * MND categorizados como NCA versus MH: comparación con listas de FDA y EMA.



### 5.2.3.2- VE pasiva: análisis de consultas sobre MND recibidas en el CIME

Una de las funciones del CIME es responder a las demandas de información sobre medicamentos, generadas por profesionales de la salud, pacientes y personas en general (197). En él trabajan farmacéuticos especialistas y cuenta con fuentes pertinentes, actualizadas y objetivas. Entre la información que proporciona, también está la relacionada al problema de falta de disponibilidad de medicamentos, consultas que son recopiladas en forma separada y a los fines de su análisis específico. Por tal motivo, cuando la necesidad de información en relación a los MND fue manifestada por algún profesional o paciente, en alguno de los trabajos de campo, se les ofreció la posibilidad de que consulten al CIME. Esto también fue difundido en los ateneos y en otros proyectos de extensión, coordinados desde nuestro grupo de investigación. De esta manera, no sólo se colaboró con los profesionales en el problema concreto de la necesidad de información, sino que también permitió recolectar datos sobre MND, centralizando la información y las necesidades en este tema<sup>11</sup>.

Se seleccionaron como indicadores del estudio prospectivo, las solicitudes de información sobre MND recibidas en el CIME entre abril de 2008 y mayo de 2009. Se incluyeron para el análisis aquellas consultas donde la falta de disponibilidad fue corroborada por el farmacéutico especializado del CIME, mediante la consulta a ANMAT y a los laboratorios. Se hizo un primer corte y análisis de la información recolectada a fines de mayo de 2009, y al observarse que se obtenían más datos que con la **VE activa**, se decidió continuar con el análisis hasta mayo de 2011, inclusive<sup>12</sup>. De las consultas sobre MND incluidas en el estudio, se identificaron los PA involucrados, se los clasificó por código ATC y por categoría de falta de disponibilidad. También, se describieron las características de los consultantes y, cuando fue posible, de los pacientes involucrados. Luego se compararon los MND con los encontrados en el **EP**, a fin de identificar y analizar nuevos ejemplos y situaciones.

Finalmente, como en todos los demás estudios de campo, aquellos MND categorizados dentro de los NCA, se los comparó con los MH de las listas internacionales (127, 128), para confrontar esa teoría con la de esta tesis. Se tuvo en cuenta en este punto, no sólo la coincidencia del MND con el MH, sino también la similitud entre la indicación descrita en la consulta, con la ER para la cual se designó o aprobó el respectivo MH. Este último aspecto es muy importante de tener en cuenta.

En la Tabla 5.14 se resume la metodología utilizada.

---

<sup>11</sup> Cabe aclarar que para responder a la demanda de información en 2008 se contó también con la colaboración de 2 investigadoras del grupo para dedicarse exclusivamente al diseño conceptual y físico de una Base de Datos (BD) de MND. Además, en 2010, se recibió un subsidio bianual de la UNC para continuar trabajando con las instituciones sanitarias en la problemática.

<sup>12</sup> Sólo a los fines de esta tesis se realizó el corte en la fecha mencionada. Esta actividad se sigue llevando a cabo en forma permanente.



TABLA 5.14. Resumen de la metodología empleada para la **VE pasiva**

Etapa de Estudio Observacional	
Período	Abril 2008 a abril de 2011
Criterios de Inclusión	Consultas sobre MND recibidas en el CIME con falta de disponibilidad comprobada (consulta a ANMAT y a los laboratorios).
Variables estudiadas	MND: PA, ATC y tipo de situación/categoría de falta de disponibilidad consultada *Pacientes: cantidad, género, edad, diagnóstico *Consultantes: profesión, especialidad, tipo de hospital *Fecha de solicitud de información. *Categoría de MND: consulta a ANMAT y laboratorios
Etapa de Estudio Analítico	
Criterios de inclusión	Todos los MND identificados de consultas al CIME
Variables relacionadas	*Cantidad y tipo de MND de VE pasiva versus EP *PA e indicaciones de MND categorizados como NCA versus MH: comparación con listas de FDA y EMA.

## 5.2.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.2.4.1- VE activa: reporte de casos de MND

Si bien se distribuyeron aproximadamente 500 HRC, sólo se pudieron recuperar 6 de ellas (1,2%) en el período estudiado, a pesar de que se visitaron los servicios periódicamente. Los profesionales manifestaban falta de tiempo y tener otras prioridades laborales, por lo cual no habían podido completar los reportes. Dado que esto se mantenía en el tiempo y no se conseguían los resultados esperados, se decidió finalizar este estudio a un año de su comienzo, en mayo de 2009. Esta poca recuperación de casos mediante informes voluntarios, es una problemática observada también en FVG de reacciones adversas, fenómeno conocido como infranotificación (198-202). Se le atribuyen a este problema diferentes causas. A la falta de tiempo, se le suman los prejuicios de algunos profesionales con relación a la judicialización de la medicina, por lo que temen tener problemas legales si realizan los reportes. Este aspecto no fue manifestado por ningún profesional de las instituciones donde se participó. Además, la baja notificación detectada en FVG se la puede relacionar, también, con la falta de formación de quienes deben hacerla, ya que aún sucediendo un evento adverso, pueden no identificarlo o asociarlo a otros factores. La falta de conciencia sobre la importancia de reportar, aunque sean situaciones conocidas, hace que algunos profesionales no registren las reacciones adversas que detectan, las que pasan a ser parte de una rutina que, erróneamente, no consideran importante informar. Estos últimos puntos, también pueden haber influido en la baja respuesta encontrada en el estudio de **VE activa** para detectar MND. En otros estudios de campo (**EP**, **OP**, consultas recibidas al CIME) se pudo comprobar que, con la presencia del investigador en las instituciones, la falta de disponibilidad existe pero los profesionales a veces no la detectan. Otras veces, los médicos particularmente, están resignados a no prescribir algunos medicamentos porque saben que no se comercializan o no los adquiere la institución. Así, toman este tema como una situación cotidiana y no la detectan como un problema que pueda tener una solución.

A pesar de los pocos reportes recolectados, la información fue considerada de

todos modos, ya que su análisis cualitativo pudo aportar al conocimiento de la problemática en estudio, ya sea para confirmar las causas operantes (categorías), como para brindar nuevos ejemplos de MND. Hasta el momento de corte del estudio, los informes fueron realizados por 1 farmacéutica (Maternidad Provincial) y 5 médicos (1 de la Clínica Vélez Sarsfield, 2 de la Clínica Reina Fabiola y 2 del Hospital Pediátrico). A partir del examen de las HRC completadas, se encontró que sólo uno de ellos (flecainida) estaba autorizado por ANMAT y comercializado al menos por un laboratorio, por lo cual fue eliminado de la muestra de MND.

Del resto de los reportes, 2 se categorizaron como NCA ya que los PA no se encontraban registrados en Argentina en ninguna especialidad medicinal, el azufre (precipitado en petrolato o vaselina) y el hidrato de cloral. El petrolato de azufre fue reportado como necesario para una paciente con escabiosis y embarazada que no respondía a la permetrina tópica y en la que estaba contraindicado usar ivermectina. El petrolato de azufre se comercializa en otros países en diferentes formas tópicas, como jabón, ungüentos, lociones y es de elección para el uso en embarazadas (203, 204). Cuando se necesitó el hidrato de cloral en la sedación de niños, se recurrió a una preparación farmacéutica elaborada por el servicio de farmacia del Hospital Pediátrico.

Como FH fueron categorizados isoniacida y griseofulvina. Para ambas se requirió la adecuación de las presentaciones comerciales existentes en el mercado. La isoniacida se comercializa en comprimidos de 100 y 300mg, por lo que fue necesario adecuar la concentración para poder administrar una dosis de 40mg diaria en un niño con tuberculosis; la griseofulvina se presenta en comprimidos de 500mg y fue necesaria en dosis de 150mg cada 12hs, para un paciente con tiña, debiendo por lo tanto, ajustar la concentración del medicamento existente.

Sólo levofloxacina se categorizó como OL, la cual fue utilizada en un grupo etario no autorizado. Este medicamento fue administrado en niños con problemas respiratorios de las vías altas y bajas. La seguridad y eficacia de levofloxacina en menores de 18 años no ha sido establecida, pero existe evidencia basada en reportes de casos y opiniones de expertos a favor de su uso, siendo recomendado sólo cuando el profesional tratante así lo justifique (158).

De la comparación de estos 5 MND con los identificados en el **EP**, se encontraron 2 ejemplos nuevos, el azufre (precipitado en petrolato o vaselina) y la levofloxacina. Los profesionales que realizaron ambos reportes no habían sido encuestados y tuvieron conocimiento del tema cuando participaron de los ateneos. Estaban muy motivados con la temática, pero luego adujeron dificultades para registrar nuevos casos por falta de tiempo.

Ni azufre precipitado en petrolato, ni el jarabe de hidrato de cloral, clasificados como NCA, estaban designados ni autorizados como MH en las listas internacionales (127, 128).

En la Tabla 5.15 se detallan, ordenados por categoría de MND, los reportes realizados describiendo los PA involucrados, los pacientes afectados y los profesionales que los generaron.

TABLA 5.15. Descripción de los casos de MND reportados en los estudios de **VE activa**

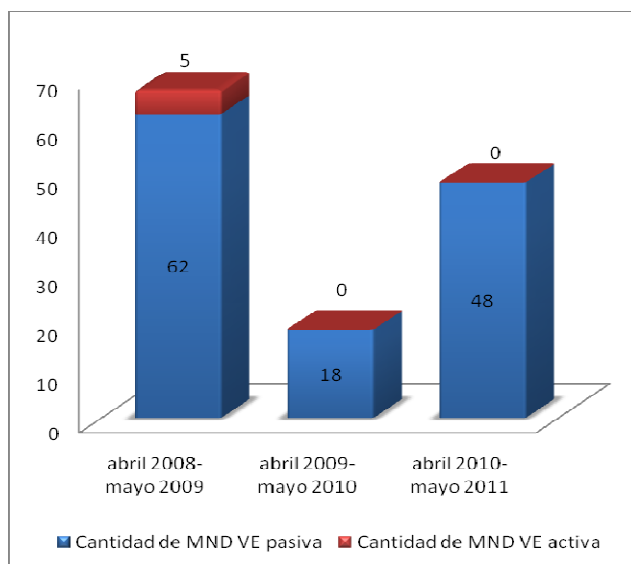
Categoría	MND (ATC)	Pacientes afectados / profesional que reporta
NCA	Azufre (D01AB02) <sup>(a)</sup>	1 adulto embarazada con escabiosis / médico
	Hidrato de cloral (N05CC01) <sup>(a)</sup>	3 niños por semana, para sedación / médico
FH	Isoniacida (J04AC01) <sup>(b)</sup>	1 niño internado con TBC / farmacéutico
	Griseofulvina (D01AA08) <sup>(b)</sup>	1 niño con tiña / médico
OL	Levofloxacina (J01MA12) <sup>(c)</sup>	2 niñas con neumonía y bronquitis aguda / médico
<small>(a) PA no registrado en Argentina; (b) adaptación de concentración, necesidad en dosis pediátricas; (c) uso <i>off-label</i> en un grupo etario no autorizado.</small>		

#### 5.2.4.2- VE pasiva: análisis de consultas sobre MND recibidas en el CIME

A diferencia de los escasos datos recolectados en la actividad anterior, con la **VE pasiva** y para igual período (abril 2008-mayo 2009) se recibieron 62 consultas sobre MND (13% de las 500 HCR entregadas). La cantidad de solicitudes en los períodos posteriores analizados fue de 18 para el segundo año (abril 2009-mayo 2010) y 48 para el último (abril 2010-mayo 2011). Por lo tanto, en el período total estudiado se recolectaron 128 consultas sobre MND (correspondientes a 97 PA distintos y 104 MND<sup>13</sup> diferentes). En el Gráfico 5.4 se puede ver la cantidad de consultas recibidas, distribuidas por períodos y, en forma comparativa, los reportes recibidos por medio de la **VE activa**. Los mejores resultados obtenidos con la **VE pasiva**, podría relacionarse a que la primera involucró una reciprocidad de información. Los investigadores pudieron recolectar datos sobre el problema en estudio, y los profesionales obtuvieron una respuesta concreta a su necesidad de información. Esta les permitió resolver un problema concreto, facilitando la toma de decisiones. No obstante, es de destacar que, con la **VE pasiva** existe el problema de la infranotificación de MND, en el caso que los profesionales ya tengan la información o ya conozcan su falta de disponibilidad.

El mayor número de MND observado en el primer período respecto de los siguientes, estaría relacionado a la alta motivación generada en los encuentros realizados en cada hospital. La misma razón explicaría la disminución registrada entre abril 2009-mayo 2010, ya que se asistió en forma esporádica a las instituciones. En la tercera etapa, la cantidad de consultas aumentaron y esto coincidió con la implementación del mencionado proyecto de extensión, dónde se retomó la participación en las instituciones.

<sup>13</sup> 24 consultas fueron similares en cuanto al PA involucrado y 7 PA se clasificaron en más de una categoría de MND.

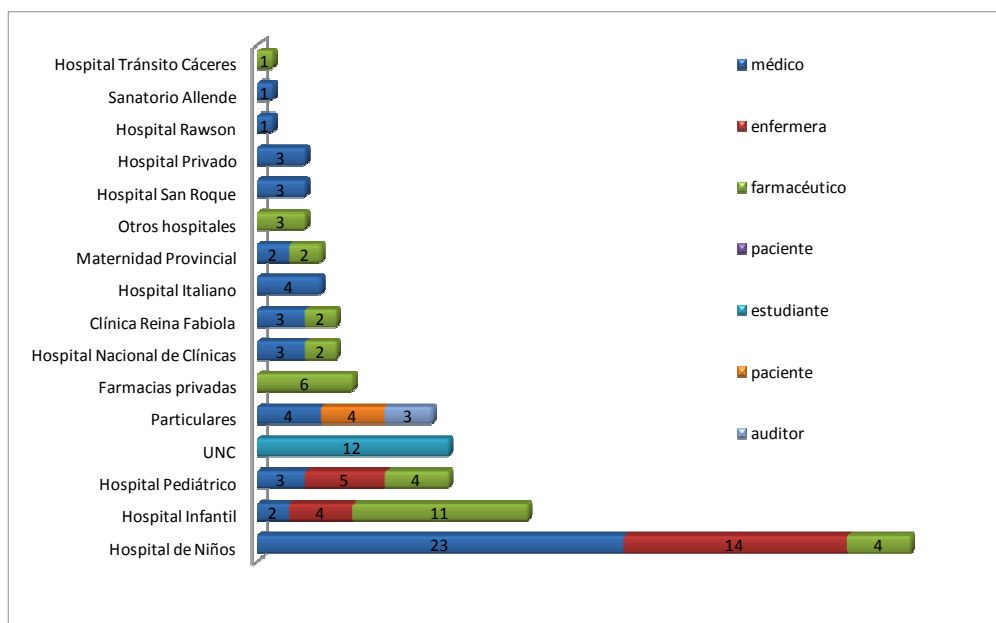


**GRÁFICO 5.4.** Cantidad de MND identificados mediante **VE activa** y **pasiva** (abril 2008-mayo 2011)

Los profesionales manifestaron que no hacían la consulta sobre información de medicamentos todas las veces que sería deseable o conveniente, debido a que debían priorizar otras actividades específicas y a las tareas administrativas. Esta realidad demuestra, una vez más, la importancia de la presencia de los investigadores en el terreno y la interacción directa con los involucrados, para que el problema no quede postergado o infranotificado.

Por otra parte, la cantidad de consultas recibidas solicitando información sobre MND, pone en evidencia el complejo problema de la accesibilidad a la información sobre medicamentos en nuestro país. En este sentido aquella a la que se obtiene más fácilmente puede no ser objetiva, no siempre está actualizada, ni completa, ni asegura la disponibilidad real del medicamento que se está buscando. Esto trae como consecuencia demoras y, muchas veces, imposibilidad de conseguir el medicamento o la información de que no está. En este último caso, se suele invertir tiempo valioso para buscar otras opciones terapéuticas basadas en evidencias científicas.

En el análisis de la distribución de solicitudes de información por consultante, se destaca que el 88% (n=112) fue realizada por profesionales (41% médicos, 29% farmacéuticos y 18% enfermeras). El 12% fueron consultas realizadas por estudiantes (7%; n=9), pacientes (3%; n=4) y auditores de obras sociales (2%; n=3). Del análisis del lugar de procedencia de las consultas (Gráfico 5.5), se destaca que la mayoría (75%, n=96) proviene de las instituciones que participaron en los estudios de campo. Una cantidad menor (25%; n=32) provenía de otras instituciones sanitarias, farmacias privadas o de particulares.



**GRÁFICO 5.5.** Cantidad de consultas recibidas por lugar de procedencia y profesión.

De las 128 consultas de MND recolectadas con esta técnica, el 45% (n=57) correspondieron a 52 medicamentos NCA diferentes, el 38% (n=49) fueron solicitudes de información sobre 35 FH distintas y el 17% (n=22) fueron consultas relacionadas al uso OL de 17 PA diferentes. De estos datos, es importante resaltar por un lado, la necesidad de información sobre falta de disponibilidad y la importancia de haberla proporcionado en tiempo y forma. Por otro lado, los ejemplos específicos aportados en cada consulta, nos permiten profundizar el estudio del problema.

La información sobre NCA, no suele ser de fácil acceso para los profesionales sanitarios, ya que requiere de una doble consulta, recurriendo no sólo a la agencia reguladora sino también a los laboratorios. Como ya se mencionó en el capítulo de metodología, la BD oficial de ANMAT (86), contiene aquellos medicamentos aprobados para su comercialización, pero esto no significa que realmente estén en el mercado, requiriendo corroborar los datos con cada laboratorio autorizado. Esta búsqueda implica tiempo para realizarla y recursos adecuados (Internet, teléfono), situaciones complicadas para la realidad de muchas de las instituciones sanitarias de nuestro país.

Puede verse en la Tabla 5.16, que se presentaron diferentes casos particulares relacionados a medicamentos categorizados como NCA. Entre ellos, la situación más identificada (48%), es la referida a PA que no están registrados en nuestro país por ningún laboratorio. Aquí, podemos nombrar al cloruro de edrofonio para el diagnóstico de la miastenia grave, o al carbonato de lantano para el control de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal. Otro caso es el que agrupa a medicamentos cuyos PA están autorizados por ANMAT, pero por alguna razón, el laboratorio no los comercializa. Un porcentaje importante de las consultas analizadas (40%) muestran esta realidad. El nifurtimox es un ejemplo de este tipo de medicamentos. Es de destacar que, el medicamento mencionado también está incluido en el Programa

Nacional de Control de Chagas (99) aunque es de segunda línea, debido a sus importantes efectos adversos (158). Además, comparte junto con otras farmacoterapias comprendidas en otros programas nacionales, los problemas de la distribución errática o discontinuada a causa de políticas sanitarias no sostenidas o por razones del tipo burocráticas. Otro ejemplo de PA registrado pero no comercializado fue el del edetato de calcio necesario para un paciente con intoxicación por plomo. Este PA estaba autorizado en nuestro país, pero el laboratorio había discontinuado su comercialización. Su elaboración como formulación magistral fue una solución rápida para el paciente. En una proporción menor (12%), se categorizó como NCA a medicamentos cuyos PA existen formulados en asociación con otros PA que no son adecuados para el paciente, por lo que sería necesario que se comercializaran como monodrogas (betaina, coenzima Q10, ciproheptadina, piridoxina, riboflavina, ciproheptadina).

**TABLA 5.16.** Cantidad y descripción de MND categorizados como NCA en la **VE pasiva**

NCA	Cantidad (%) n= 50	MND (ATC) <sup>(a)</sup>	
PA no registrado como especialidad medicinal	24 (48)	Fosfato sódico/fosfato potásico (A) <sup>2</sup> Cisteamina (A16AA04) Fenilbutirato de sodio (A16AX03) Ntbc/nitinisona (A16AX04) Prazosina clorhidrato (C02CA01) Adrenocorticotrofina humana (H01AA01) Pleconaril (J05AX06) Cafeína, AAS, salofeno (N02BA) Fosfenitoína (N03AB05) Clorazepato de etilo (N05BA05) Secobarbital (N05CA06) Nitrazepam (N05CD02)	Hidrato de cloral (N05CC01) <sup>2</sup> Benzoato de sodio (P) Primaquina (P01BA03) adrenalina rascémica (R03AA01) Cloruro de edrofonio (sin ATC) <sup>2</sup> Histidinato de cobre (sin ATC) Difenidol clorhidrato (sin ATC) Nectart: jalea real, miel de tomillo Propóleo de tomillo (sin ATC) Succinato de sodio (sin ATC) Lantano carbonato (sin ATC) Azul de metileno (V03AB17)
PA registrado pero no comercializado	20 (40)	Cimetidina (A02BA01); Ácido quenodesoxicólico (A05AA01); Ácido tranexámico (B02AA02); Hidralazina (C02DB02); Eplerenona (C03DA04); Ácido nicotínico (C04AC01); Captopril (C09AA01); Acetato de mafenida (D06BA03); Alprostadil (G04BE01); Gonadorelina (H); Morfina (N02AA01)	Eritromicina (J); Fosfomicina (J01XX01); Procarrabacina (L01XB01); BCG (L03AX03); Benzbromarona (M04AB03); Tetrabenazida (N07XX06); Extracto Desproteínizado de sangre de ternera (sin ATC); Nifurtimox (P01CC01); Piperazina (P02CB01) Edetato cálcico disódico (V03AB03)
PA registrado pero como asociación	6 (12)	Betaína (A16AA06) <sup>2</sup> Piridoxina (A11) Riboflavina (A11HA04)	Coenzima Q10 (C01EB09) <sup>3</sup> ; Ciproheptadina (R06AX02) Biotina (A11HA05)

(a) En verde se resaltan los MND diferentes al EP. El supraíndice indica el número de consultas realizadas, cuando fue una sola, no se indica

La información sobre FH, se ha requerido principalmente por profesionales de hospitales pediátricos. El proceso de adaptación de un medicamento implica el conocimiento de sus propiedades físico-químicas, de la estabilidad que posee intrínsecamente el PA y/o su formulación para lo cual, en general, es indispensable contar con información específica y pertinente. Hubo 37 ejemplos categorizados como FH, porque se necesitó adecuar la concentración y/o FF o la vía de administración del medicamento existente en el mercado o se debió elaborar como preparación farmacéutica (Tabla 5.17). Entre los primeros casos podemos mencionar la importancia de contar con respaldo bibliográfico para la adecuación de la especialidad medicinal aprobada de metadona. La única disponible es en comprimidos dispersables, los que no deben triturarse, ni molerse, ni tragarse enteros. Debido a que los comprimidos de

metadona no se disuelven completamente en agua, se ocasiona el problema de manipulación de la formulación para calcular las concentraciones adecuadas a ser administradas en niños. Por esta razón, es preferible preparar soluciones de metadona utilizando directamente el PA en polvo, que es soluble en agua (158). Otro ejemplo de esta situación fue la preparación de jarabe de oseltamivir, a partir de los comprimidos existentes en el mercado. Este surgió como necesidad para el uso en niños, a raíz de la epidemia de gripe A ocurrida en el año 2009.

**TABLA 5.17.** Descripción de MND identificados como FH en la **VE pasiva**

MND (ATC) <sup>(a)</sup>		
Enzimas pancreáticas (A) <sup>2</sup>	Clorotiazida (C03AA04);	Oseltamivir (J05AH02)
Omeprazol (A02BC01) <sup>3</sup>	Captopril (C09AA01)	Ribavirina (L01XC07)
Lansoprazol (A02BC03) <sup>2</sup>	Digoxina (C01AA05);	Baclofeno (M03BX01)
Pancreatina (A09AA02)	Indometacina (C01EB03)	Allopurinol (M04AA01)
Vitamina E (A11HA03) <sup>2</sup>	Clorhexidina (D08AC52);	Fenobarbital (N03AA02)
Gluconato de potasio (A12BA05)	Griseofulvina (D01AA08)	Imipramina (N06AA02)
Sulfato de zinc (A12CB01);	Sildenafil (G04BE03)	Atomoxetina (N06BA09)
Amiodarona (C01BD01)	Misoprostol (G02AD06);	Metadona (N07BC02)
Espironolactona (C03DA01) <sup>3</sup>	Levotiroxina (H03AA01)	Carbamacepina (N03AF01);
Propranolol (C07AA05)	Sulfadiazina (J01EC02)	Midazolam (N05CD08)
Carvedilol (C07AG02) <sup>2</sup>	Clindamicina (J01FF01)	Benznidazol (P01CA02)
Enalapril (C09AA02) <sup>4</sup>	Indinavir (J05AE02)	
Losartan (C09CA01)	Isoniacida (J04AC01)	

(a) En verde se resaltan los MND diferentes al EP. El supraíndice indica el número de consultas realizadas, cuando fue una sola, no se indica

La importancia de contar con evidencia científico-terapéutica para el uso *off-label* de medicamentos, es relevante desde el punto de vista de la seguridad del paciente. La posibilidad del CIME de tener acceso a fuentes específicas, ha sido ampliamente beneficioso para aportar la información requerida por los profesionales y necesaria para los pacientes. En la Tabla 5.18, se muestra la cantidad MND categorizados como OL y la descripción de cada uno. Pueden observarse MND utilizados en grupos etarios no autorizados, por ejemplo la dexmedetomidina, cuya seguridad y eficacia para sedación preoperatoria en menores de 18 años no está comprobada. La evidencia existente sobre el uso de este fármaco en niños está basada en reportes de casos y opiniones de expertos, por lo cual su utilización se recomienda sólo en situaciones debidamente justificadas (158). También, se encontraron medicamentos utilizados por una vía de administración diferente a la aprobada por ANMAT. Por ejemplo, el empleo por vía oral de las ampollas de midazolam endovenoso, para la sedación de pacientes que no pueden tragar los comprimidos. Otro tipo de uso *off-label* identificado fue el empleo de medicamentos en indicaciones no aprobadas. Tal fue el caso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal aprobado para diferentes tipos de cáncer (mama, pulmón, riñón), pero que se indicó para tratar a un paciente adulto con edema macular. La evidencia de la efectividad en esta indicación está fundamentada en datos provenientes de metaanálisis y estudios randomizados, recomendándose su uso en algunos casos (158).

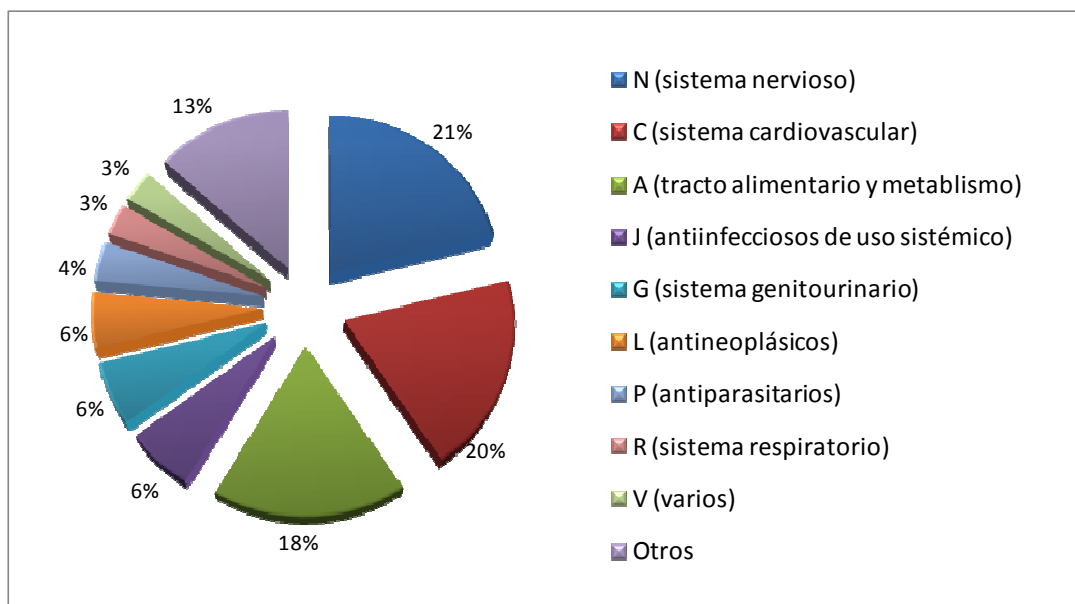


**TABLA 5.18.** Cantidad y descripción de MND identificados como OL en la **VE pasiva**

OL	CANTIDAD (%) n= 17	MND (ATC)	
Grupo etario	7 (41)	Carvedilol (C07AG02) Sildenafil (G04BE03) <sup>2</sup> Ketamina (N01AX03) Lorazepam (N05BA06)	Dexmedetomidina (N05CM18) Alcohol bencílico (sin ATC) Tobramicina (S01AA12)
Vía de administración	6 (35)	Ketamina (N01AX03) Midazolam (N05CD08) Cafeína (N06BC01) <sup>2</sup>	Ribavirina (L01XC07) Leucovorina (sin ATC) Adrenalina (R03AA01) <sup>2</sup>
Indicación	4 (24)	Bevacizumab (L01XC07) <sup>3</sup> Infliximab (L04AB02)	Misoprostol (G02AD06) Azul de Metileno (V03AB17)

(a) En verde se resaltan los MND diferentes al EP. El supraíndice indica el número de consultas realizadas, cuando fue una sola, no se indica

La distribución por ATC de los PA identificados en las 128 consultas muestra que los grupos N (sistema nervioso), C (cardiovascular) y A (tracto alimentario y metabolismo) involucran al 59% (n=75) de los MND (Gráfico 5.6). Esta distribución por ATC es similar a la observada en el **EP**, siendo el medicamento un indicador que evidencia a un grupo de pacientes vulnerables a esta problemática.



**GRÁFICO 5.6.** Distribución ATC de MND identificados en consultas al CIME (n=128)

De las 128 consultas recibidas, sólo en 5 (4%) se pudo relacionar con las personas para las que se requería el MND. En la Tabla 5.19 se detallan las características de estos 5 pacientes. El resto eran solicitudes de información generales referidas a los casos descriptos de medicamentos con problemas de disponibilidad, sin especificar a un sujeto en particular. Por ejemplo, 85 consultas (66%) fueron sobre medicamentos de uso en niños, 17 (13%) para uso en adultos y en 21 (17%) no especificaron datos. Por lo tanto, para obtener información de pacientes que necesiten MND se diseñaron otros estudios como el de **OP** (sección 5.3) y los de **EUM** (sección 5.4).



**TABLA 5.19.** MND con información de los pacientes que los requirieron a partir de **VE pasiva**

MND	DATOS DEL PACIENTE
Betaína como monodroga, para administración oral	Niño con homocisteinuria
Captopril en cualquier forma farmacéutica	Paciente que padece cistinuria homocigoto y alérgico a penicilamina.
Acetato de mafenida	Paciente quemado con riesgo de graves infecciones
Succinato de Sodio	Paciente con encefalopatía mitocondrial
Pleconaril	Paciente uruguayo de 19 años con meningitis virósica

De los 104 MND identificados mediante la **VE pasiva**, 40 (38%) fueron distintos a los del **EP**. Entre estos nuevos casos, se encontraron 23 NCA, 11 FH y 6 OL, los cuales se pueden ver resaltados en verde en las Tablas 5.16, 5.17 y 5.18 respectivamente. Es de destacar que, en ambos estudios, se recolectaron ejemplos en todas las categorías propuestas y no se incluye ninguna nueva.

Cuando se compararon los 50 NCA con las referencias internacionales, se encontró que 17 MND (34%) estaban designados o autorizados como MH en alguna de las listas de las Entidades Sanitarias. En la Tabla 5.20 se detalla la comparación entre la cantidad de MND presentes en ellas, diferenciándolos entre aquellos con y sin indicaciones coincidentes con la ER para la cual fue aprobado o designado el MH respectivo.

**TABLA 5.2.8.** Comparación de MND categorizados como NCA con listas de MH

	LISTA FDA		LISTA EMA	
	MHA	MHD	MHA	MHD
Cantidad de MND consultados para iguales indicaciones (ER) que los MH	8	5	2	1
Cantidad de MND consultados para diferentes indicaciones (ER) que los MH	1	12	0	1

Cabe destacar que, sólo betaína, cisteamina y nitisinona se correspondieron con una o más listas de MH (127, 128). Por otro lado, al investigar el motivo de la consulta de cada uno de los MND, se pudo observar que todos habían sido indicados en patologías que coincidían con las ER para la cual habían alcanzado el status de MH. Cabe aclarar que, la cisteamina está designada también para la enfermedad de Huntington y Batten por la FDA y que nitisinona es, además, MHD para alcaptonuria, tanto en la FDA como en EMA. En la Tabla 5.21 se describen los 17 MND categorizados como NCA cuyo PA coincidía con los MH de ambas listas.

**TABLA 5.21.** Comparación de medicamentos categorizados como NCA en la **VE pasiva** con los MH.

MND (ATC)	Indicación descrita en la consulta	ER descrita en lista de MH <sup>(a)</sup>	
		MHD	MHA
<b>Cisteamina</b> (A16AA04)	Cistinosis hepática	Enfermedad de Huntington (1) Enfermedad de Batten (1) Cistinosis hepática (2)	Cistinosis hepática (1)
<b>Betaina</b> (A16AA06)	Homocisteinuria.		Homocisteinuria (1), (2)
Fenilbutirato de sodio (A16AX03)	Hiperamonimia en pacientes con trastornos del ciclo de la urea	Atrofia espinal muscular (1) Glioma maligno (1)	Desórdenes del ciclo de la urea (1)
<b>Nitinosona</b> (A16AX04)	Tirosinemia Tipo I	Alkaptonuria (1), (2)	Tiroseemia tipo 1 (1), (2)
Ácido tranexámico (B02AA02)	Coagulopatías	Coagulopatías (1)	
Coenzima Q10 (C01EB09)	Deficiencia de la enzima	Enfermedad de Huntington (1)	
Coenzima Q10 (C01EB09)	Ptosis palpebral	Enfermedad de Huntington (1)	
Coenzima Q10 (C01EB09)	Patologías mitocondriales	Enfermedad de Huntington (1)	
Acetato de mafenida (D06BA03)	Infecciones en pacientes quemados		Adyuvante antimicrobiano en quemaduras (1)
Alprostadil (G04BE01)	Problemas arteriales periféricos	Enfermedad oclusiva arterial periférica (1)	
Gonadorelina (H)	Inducción ovulación en pacientes con problemas de crecimiento		Inducción de ovulación en pacientes con deficiencia de GH (1)
Adrenocorticotrofina (H01AA01)	Diagnóstico de evaluación del eje adrenal		Espasmos infantiles (1)
Procarbacin (L01XB01)	Linfoma de Hodking.	Glioma maligno (1)	
Fosfenitoína (N03AB05)	Para administración EV en epilepsias		Estatus epiléptico convulsivo (1)
Tetrabenazida (N07XX06)	Enfermedad de Huntington y como alternativa en Parkinson	Disquinesia (1) Síndrome de Tourette (1)	Enfermedad de Huntington (1)
Primaquina (P01BA03)	Malaria	P. karini en pacientes con SIDA (1)	
Nifurtimox (P01CC01)	Chagas	Chagas (1)	

**a)** Con **negrita** se resalta los MND presentes en las 2 listas de MH. (1) FDA; (2) EMA

### 5.2.5- CONCLUSIONES

Se obtuvieron datos objetivos, basados en necesidades reales, que completaron 109 MND (5 por **VE activa** y 104 por **VE pasiva**). Si bien la información recolectada provino principalmente de los profesionales, no fue originada en su percepción, ni en forma retrospectiva, sino a partir de una necesidad detectada en el momento que se produjo. Esto pudo conseguirse utilizando una herramienta similar a la empleada en la FVG de efectos adversos a medicamentos.

Con la **VE pasiva** se obtuvieron mejores resultados que con la **VE activa** (5 casos frente a 62, para igual período). La interacción directa, a través de la respuesta a una consulta, es un factor que contribuyó positivamente a los resultados obtenidos.

La prevalencia de casos identificados fue baja con relación a los profesionales que asistieron a los encuentros realizados en las instituciones (2% en la **VE activa** y 13% en la **VE pasiva**). Esta es una situación similar a la descrita en la bibliografía acerca de tasa de infranotificación observada para la FVG. Se estima que se notifica entre un 2 y un 40% de las reacciones adversas que se producen (202).

Se identificó un 40% de nuevos casos de MND en comparación con los del **EP**, a pesar de los problemas de infranotificación. Además, entre los ejemplos se encontraron las 3 categorías de falta de disponibilidad propuestas. Esto muestra la importancia de la triangulación de datos y de métodos para conocer el problema en profundidad. El análisis cualitativo contribuyó a la profundización del conocimiento de cada situación de falta de disponibilidad.

Cuando se compararon los resultados obtenidos por **VE** con el ámbito internacional, nuevamente se observa que la realidad de nuestro medio difiere considerablemente de aquel. Los 2 NCA identificados en la **VE activa** no se encontraban en ninguna de las listas de MH. Lo mismo sucedió con el 66% de los NCA encontrados por **VE pasiva**. Además, entre los 17 MND coincidentes en cuanto a PA, para 14 de ellos, existían discrepancias entre su indicación como MND y las ER que originaron su estatus de huérfano. En esta comparación también se observaron 3 MH presentes en ambas listas y para varias indicaciones. Esto forma parte de los aspectos controvertidos respecto a la verdadera orfandad de estos medicamentos, tema que ya fue discutido en el capítulo 4.

### 5.3- OBSERVACIÓN PARTICIPANTE

#### 5.3.1- INTRODUCCIÓN

Hasta aquí se han mostrado los resultados obtenidos mediante diferentes estudios farmacoepidemiológicos, que permitieron analizar la problemática de falta de disponibilidad de los medicamentos tanto a partir de datos tanto subjetivos (**EP**) como objetivos (**VE**). Debido a las limitaciones propias en el diseño de ambas investigaciones no fue posible abarcar una muestra representativa ni de especialidades médicas ni de grupos de pacientes particularmente vulnerables. Además, ninguno de los estudios previos permitió obtener información acerca del número de pacientes que necesitaron los MND descriptos.

Lo antes expresado, nos motivó a plantear una nueva estrategia de estudio que permitiera recolectar y analizar la información que no se hubiera revelado aún. Era de interés incluir a informantes privilegiados, especialistas en las patologías que se describieron con más frecuencia en los estudios precedentes. Además, se quería establecer la relación entre MND y paciente que lo necesita, utilizando una herramienta que genere datos científicamente confiables. Así mismo, era importante superar la

barrera que les impidió a los profesionales colaborar en actividades extras a las ya múltiples obligaciones diarias.

Teniendo en cuenta las consideraciones descritas, se seleccionó la técnica conocida como **Observación Participante (OP)** (205, 206). Esta es una herramienta que permite obtener información científica y que consiste en observar el hecho, a la vez que se participa en las actividades del grupo donde se está produciendo. Aquí, el investigador comparte con los informantes su contexto, experiencia y actividades cotidianas, de modo de conocer y obtener **directamente** información sobre una realidad o un tema determinado. Se caracteriza, además, por una permisividad en el intercambio de datos, lo cual da lugar a la profundización de lo observado mediante la interrelación entre el investigador y los involucrados en el estudio. La **OP** puede o no incluir intervenciones del investigador en el grupo, hecho o fenómeno estudiado, según sean los objetivos planteados. Mientras los sujetos involucrados realizan sus actividades cotidianas, el investigador registra los datos observados utilizando diferentes recursos, como puede ser un cuaderno de notas o planillas, acorde al tipo de información a recolectar (205, 206).

Por lo tanto, fueron tenidos en cuenta los tres aspectos fundamentales que deben considerarse en un estudio de **OP** (205, 206), a saber:

- El escenario. Es ideal aquel lugar en el cual el observador obtiene fácil acceso, establece una buena relación inmediata con los informantes y recoge la mayor cantidad de datos directamente relacionados con los intereses investigativos.

- Los informantes claves. Son aquellas personas que, por sus experiencias, formación, capacidad de empatizar y facilidad de vincularse con su entorno pueden colaborar con el investigador. Son a la vez, fuente importante de información y nexos con otras personas y nuevos escenarios.

- La participación del investigador. Su rol en la observación puede incluir o no intervenciones, según sea planteado el estudio. Sin embargo, este papel no es algo estático, sino que puede variar y se adecua según se desarrolle la investigación.

### **5.3.2- OBJETIVOS**

- 1) Utilizar la **OP** sin intervención, para registrar ejemplos de MND, las enfermedades y los pacientes implicados, asistiendo a servicios médicos, de enfermería y de farmacia de hospitales de la ciudad de Córdoba

- 2) Con los datos obtenidos:

- a) Identificar situaciones relacionadas a la falta de disponibilidad de medicamentos.
- b) Analizar la frecuencia de aparición de nuevos casos de MND y compararlos con los identificados en el **EP** y **VE**.
- c) Analizar la distribución de MND por grupo etario.
- d) Comparar los MND identificados con los MH de las listas internacionales.

### **5.3.3- METODOLOGÍA**

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo, aplicando la técnica de **OP sin intervención** del investigador. Para el diseño de la muestra, se seleccionó un

número suficiente de informantes privilegiados que permitiera complementar y profundizar la información obtenida en el **EP** y en la **VE**. En este caso, no se usaron los criterios epidemiológicos de estadística con muestreo probabilístico. En cambio, se definieron 3 criterios que debía reunir la cohorte de estudio:

1- Ser representativa de los grupos anátomo-farmacológicos más descriptos en los estudios previamente discutidos, es decir, sistema nervioso (N), cardiovascular (C), antiinfecciosos (J) y antineoplásicos (L).

2- Incluir a los niños (<15 años), como representantes del grupo etario más vulnerable

3- Contemplar a un grupo de pacientes con ER, para poder comparar la realidad de nuestro medio con el enfoque internacional.

La preparación del escenario donde se llevó a cabo la investigación, combinó lo deseable con lo posible, de modo de poder tener acceso a los datos mediante una estrategia abierta de negociación del investigador con los profesionales seleccionados (205, 206). Por lo tanto, se eligieron servicios donde trabajaran médicos que fueran referentes en su especialidad y en el tratamiento de ER. Dado que la mayoría de las ER son de origen genético y se diagnostican mayoritariamente en pediatría (192, 207), se incluyeron servicios pediátricos especializados en endocrinología y en enfermedades metabólicas.

Una vez diseñado el estudio, se participó de las actividades diarias de servicios médicos, de enfermería y de farmacia, a partir de septiembre de 2008 y hasta diciembre del mismo año. En la Tabla 5.22 se describen los lugares seleccionados, indicando a qué hospital pertenecen, en qué período se asistió y el tipo y número de pacientes observados.

**TABLA 5.22.** Servicios seleccionados, pacientes y período del estudio de **OP**

Servicio <sup>a</sup>	Período de observación 2008	Tipo de pacientes <sup>b</sup> (cantidad)
A) Cardiología <sup>(1)</sup>	8-12 septiembre	Niños <sup>(A) (I)</sup> (46)
B) Farmacia <sup>(2)</sup>	15-19 septiembre	Adultos y niños <sup>(A)</sup> (10)
C) Centro de Enfermedades Metabólicas de Córdoba (CEMECO) <sup>(1)</sup>	22-19 septiembre	Niños <sup>(A) (I)</sup> (20)
D) Enfermería (salas 100, 200, 500, 600, UTI, UCI, UCCO) <sup>(1)</sup>	14-18 octubre	Niños <sup>(I)</sup> (143)
E) Endocrinología <sup>(1)</sup>	20-24 octubre	Niños <sup>(A) (I)</sup> (62)
F) Infectología <sup>(3)</sup>	27-31 octubre	Adultos <sup>(A) (I)</sup> (33)
G) Farmacia <sup>(5)</sup>	3-7 noviembre	Neonatos <sup>(I)</sup> (56)
H) Neurología <sup>(4)</sup>	17-21 noviembre	Adultos <sup>(A)</sup> (45)
I) Oncología <sup>(2)</sup>	24-28 noviembre	Adultos <sup>(A) (I)</sup> (39)
J) Farmacia <sup>(6)</sup>	9-13 diciembre	Neonatos y niños <sup>(I)</sup> (33)
K) Terapia Intensiva <sup>(6)</sup>	9-13 diciembre	Adultos <sup>(I)</sup> (11)

a) Hospital al que pertenece cada servicio: (1) Hospital de Niños, (2) Hospital Nacional de Clínicas, (3) Hospital Rawson, (4) Hospital San Roque, (5) Maternidad Provincial, (6) Clínica Reina Fabiola  
b) Tipo de pacientes atendidos: (A) ambulatorio, (I) internado

El número total de observaciones realizadas en cada servicio estuvo determinado por saturación teórica. Esto significa que el investigador va ganando información con

cada nueva observación, hasta que completa la comprensión del fenómeno y la información siguiente comienza a repetirse, con lo cual da por finalizada la recolección de datos (208). Esto redundó en que la **OP** total fuera, en promedio, de una semana por servicio, dentro del período de estudio (Tabla 5.22). Como el investigador fue único y, por lo tanto no podía estar en varios lugares al mismo tiempo, en algunas semanas se asistió por la mañana a un servicio y por la tarde a otro, en función de los horarios acordados con los informantes y el desarrollo de sus actividades.

En los servicios médicos (filas A, C, E, F, H, I, K, Tabla 5.22), se realizaron 2 tipos de observaciones. Por un lado, se asistió a la consulta de los pacientes ambulatorios y se registraron las necesidades o ejemplos de MND que surgían en cada una. Cuando se consideró necesario, se llevó a cabo un intercambio o discusión de los casos entre el investigador y los médicos, una vez finalizada la consulta. Por otro lado, en los servicios que atendían a internados, se concurrió, junto con los médicos, a las revistas de sala donde se tomó nota de las necesidades de medicamentos de cada paciente. Además, cuando fue necesario, también se revisaron las historias clínicas.

En los servicios de enfermería del Hospital de Niños (fila D, Tabla 22) se compartió, junto con las enfermeras, el momento en que debían interpretar la prescripción y preparar el medicamento para su administración a los pacientes internados, registrando todo lo observado.

En el caso de los servicios de farmacia de la Maternidad Provincial y de la Clínica Reina Fabiola (filas G y J, Tabla 5.22), se concurrió a las actividades que se realizaban para la atención exclusiva a pacientes pediátricos internados. Se tomó nota de las necesidades de MND, tanto en los procesos de compra como de distribución de medicamentos. También, se participó y se registraron las actividades de la farmacia del Hospital Nacional de Clínicas (fila B de la Tabla 5.22) que elabora y dispensa preparaciones farmacéuticas magistrales y normalizadas, principalmente a pacientes ambulatorios.

Para que la recolección de datos fuera sistemática y lo más completa posible, se diseñaron planillas modelo, que se fueron ajustando al tipo de información que cada lugar podía proveer y a su funcionamiento. Un modelo de éstas se puede ver en los Anexos 7a y 7b. Así, para los servicios médicos de atención a pacientes ambulatorios, se tuvo en cuenta la fecha de consulta, los datos del paciente (sexo, edad, peso, diagnóstico), los medicamentos prescritos o necesarios diariamente (dosis, frecuencia, vía, indicación) y los problemas relacionados a su falta de disponibilidad. Para los servicios médicos, de enfermería y farmacia de atención a pacientes internados se consideró la misma información que para los ambulatorios, pero se agregó la sala y la cama de internación, a fin de identificar al paciente. Para el caso de la farmacia del Hospital Nacional de Clínicas, se hizo un listado de todas las preparaciones farmacéuticas que se elaboraron y se registró diariamente cuántos pacientes las retiraban, sus datos demográficos (sexo, edad) y para qué indicación.

Con la información recolectada, se confeccionó una BD para proceder a su análisis descriptivo. Todos los medicamentos ingresados se clasificaron por código ATC completo (7). Luego, se categorizaron los MND siguiendo la metodología planteada en esta tesis, es decir, se corroboró que cada medicamento estuviera registrado en ANMAT y realmente comercializado en el mercado. De esta forma, quedó conformada la muestra de estudio que contenía la siguiente información: los MND (PA,

ATC, concentración, FF, indicación), los pacientes involucrados (tipo y cantidad) y los servicios donde se los atendió.

Para iniciar la etapa analítica, los MND se clasificaron por grupo anátomo-farmacológico (según 1er nivel ATC); por grupo etario, en niños (<15 años) y adultos ( $\geq 15$  años), y también por servicios hospitalarios. A continuación, se realizó una comparación cuantitativa y cualitativa de:

\* Los MND obtenidos en este estudio con los identificados previamente en el **EP** y en los de **VE** (activa y pasiva), con el fin de verificar si, utilizando la **OP**, se modificaba la frecuencia de aparición de nuevos casos de MND y de situaciones relacionadas con su categorización. Esta correlación se realizó con los grupos anátomo-farmacológicos y con los grupos etarios.

\* Los MND categorizados como NCA con los MH de las listas de FDA y EMA, para confrontar esa perspectiva teórica con la de esta tesis.

Además, se analizaron cualitativamente los MND identificados en cada situación, a fin de profundizar en la comprensión del problema en base a la realidad compartida con los profesionales incluidos en el estudio. En la Tabla 5.23 se resume la metodología empleada.

**TABLA 5.23.** Resumen de la metodología empleada para la observación participante

<b>Etapa de Estudio Observacional</b>	
Período	Septiembre a diciembre de 2008 (mínimo una semana de asistencia a cada servicio)
Criterios de inclusión	Servicios médicos, de enfermería y farmacia donde se pueda profundizar: *Grupos terapéuticos más descriptos en el <b>EP</b> : N, J, C, L *Grupo etario vulnerable: pediatría *Grupo de pacientes con ER en pediatría
Instrumento de recolección de datos	Planillas de registro diseñadas especialmente para cada tipo de servicio
VARIABLES ESTUDIADAS	*Demográficas del paciente: edad, sexo, diagnóstico *Tipo de especialidad atendida en el servicio *Prescripción, medicamentos administrados o dispensados (según el servicio): fecha, PA, dosis, FF y frecuencia de administración *MND: consulta a ANMAT y a los laboratorios
Análisis estadístico	Análisis descriptivo utilizando el programa SAS 9.2
<b>Etapa de Estudio Analítico</b>	
Criterios de inclusión	MND detectados por OP
VARIABLES RELACIONADAS	*MND de <b>OP</b> vs MND del <b>EP</b> y <b>VE</b> : identificación de nuevos casos *MND NCA versus MH: comparación con listas de FDA y EMA.
Análisis estadístico	Análisis descriptivo utilizando el programa SAS 9.2

### **5.3.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se participó en las actividades diarias de 7 servicios médicos, 3 de farmacia y uno de enfermería (en 7 salas diferentes). La cantidad total de pacientes atendidos en el período fue de 498, correspondientes a 316 internados (63%) y 182 ambulatorios (37%). En su distribución por grupo etario se encontró que el 70% (n=348) eran niños y el 30% (n=150) adultos.

Del las 1.487 prescripciones que recibieron esos pacientes, el 13% (n=186)

correspondió a situaciones relacionadas a MND e involucraron a 51 PA distintos<sup>14</sup>. Además, no se detectaron nuevas situaciones respecto a las ya encontradas en el **EP** y la **VE**. Al analizar la muestra conformada por los 51 MND, se puso observar que 18 categorizaron como NCA, 27 como FH y 6 como OL. De un análisis más exhaustivo de los ejemplos, se destacan los aspectos que se comentan a continuación:

\* Entre los 18 NCA, prazocin, triptorelina, hidrato de cloral, subacetato de plomo, somatomedina y tetrabenazina no se encontraron registrados en ANMAT como especialidad medicinal. Es de destacar que, para algunos de los medicamentos descriptos, como prazocin y tetrabenacina, existían otras alternativas terapéuticas disponibles en el país, tales como enalapril u olanzapina, respectivamente. Sin embargo, según el criterio del médico, la farmacoterapéutica más apropiada para tratar la patología de ese paciente hubiera sido resuelta en forma más eficaz utilizando los MND mencionados. Además, en este grupo, se mencionaron 2 medicamentos en investigación, uno para lipofuscinosis y otro para sarcoma de abdomen. Dado que sus nombres no fueron revelados, estos medicamentos no se consideraron en los análisis posteriores. También, se encontraron PA autorizados pero que no estaban comercializados como la morfina, la memantina, el levetiracetam, el *p*-aminosalicilato de sodio o PASS, la cicloserina y la triple asociación de rifampicina + isoniacida + pirazinamida. Cabe resaltar que los tres últimos ejemplos estaban incluidos en el Programa Nacional del Control de la Tuberculosis (99). Como se mencionó en la sección 5.2, la disponibilidad de la farmacoterapia incluida en este programa suele ser errática. Por último, la ciproheptadina, la riboflavina, la piridoxina y la biotina, si bien se encuentran registrados, no lo están como monodroga.

\* En los 27 PA clasificados como FH, se necesitó adaptar la concentración y/o FF o elaborar una preparación farmacéutica para cumplir con la prescripción y debido a que la presentación comercial existente no era la adecuada. Entre ellos, se puede mencionar tres medicamentos necesitados con frecuencia en niños: la espirolactona (dosis requeridas 2, 5, 7, 8, 10 y 12mg pero disponible como cápsulas y comprimidos de 25; 50 y 100mg); el omeprazol (dosis requerida 2; 3,5 y 4mg pero comercializado como cápsulas y comprimidos 10 y 20mg) y el enalapril (dosis requeridas 0,5 y 1mg pero disponible en comprimidos 2,5; 5 y 10mg). Para capecitabina (comprimidos de 500mg) y allopurinol (comprimidos de 300mg) se debió adecuar la FF para poder administrarlos por sonda nasogástrica. En 2 casos el PA no estaba registrado en la dosis o en la FF deseada. Ejemplo de la primera situación fue la necesidad de indometacina en dosis de 0,1 a 0,25mg/kg para cierre de ductus arterioso. La única presentación inyectable disponible es de 50mg/2ml. El otro caso involucró a la N-acetilcisteína, que se necesitó para administración endovenosa en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda por neumotórax, con cáncer de pulmón y que, además, estaba con asistencia mecánica respiratoria. En nuestro país sólo se comercializa en diferentes FF de uso oral.

La elaboración de preparaciones magistrales o normalizadas, en los casos necesarios, estaba a cargo de los farmacéuticos, aunque no en todos los casos las hacían en la misma institución. A veces, debían solicitar las preparaciones a farmacias oficinales especializadas, por no contar con la materia prima o con las condiciones de BPF, requeridas para esta actividad. La adaptación de la concentración y/o FF de los

---

<sup>14</sup> Sildenafil y clobazam fueron incluidos en 2 categorías ya que se identificaron como FH y de uso OL.



medicamentos fue realizada por las enfermeras y se pudo constatar que es insuficiente la información de la que disponen para realizar esta actividad. Por ejemplo, en la mayoría de los casos, la adaptación de FF orales sólidas a líquidas, se realizaba mezclando en agua el contenido de las cápsulas o los comprimidos triturados. De la solución resultante tomaban la cantidad que contuviera la dosis prescrita. Por lo general, no tenían en cuenta cuestiones farmacotécnicas que repercuten en la biodisponibilidad de los fármacos, como el tipo de recubierta de los medicamentos, la solubilidad o estabilidad de los PA agua, entre otras.

\* Al analizar los 6 PA categorizados como OL, se pudo observar su utilización en indicaciones, vías de administración y grupos etarios no aprobados por ANMAT. Entre las primeras, se encontró a la fenitoina, usada como antiarrítmico y aprobada para epilepsia; a la flunarizina, prescrita para migrañas y aprobada para vértigo; al sildenafil, empleado para tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial y aprobado para disfunción eréctil. Entre las que se utilizaron en vías de administración diferentes, podemos mencionar a la cafeína endovenosa, usada por vía oral para pacientes con apneas y a la adrenalina endovenosa, empleada en nebulizaciones para niños con problemas respiratorios. Finalmente, se constató la prescripción y el uso de sildenafil y de clobazam en niños, siendo que ninguno de los dos tiene aprobada su utilización en pediatría.

La evidencia científico-terapéutica, que se pudo encontrar en literatura (120), acerca del uso OL de los MND descriptos, no siempre coincidió con el criterio profesional. Por ejemplo, existe información derivada de metaanálisis respecto a la efectividad del uso de flunarizina en migrañas, siendo recomendado el empleo en casos que lo justifiquen. Por otra parte, para el uso de fenitoina como antiarrítmico sólo existe evidencia fundamentada en opiniones de expertos o reportes de casos, por lo que no es recomendado su uso para la indicación descripta (158).

La distribución de MND por servicio y ATC, dentro de la cohorte estudiada, se describe en la Tabla 5.24. Se detalla de qué servicios provienen los ejemplos, las categorías en que se clasificó a cada uno y, como nota al pie de la tabla, sus características particulares.

Uno de los criterios definidos para la cohorte de estudio, fue que sea representativa de los grupos N (sistema nervioso), J (antiinfecciosos), L (antineoplásicos) y C (cardiovasculares). De los 51 MND identificados, sólo 27 (53%) correspondieron a ejemplos de estos grupos. De este análisis se puede destacar que, aún enfocado en especialistas, donde se esperaba encontrar más casos en estos grupos, se observó un porcentaje similar a los encontrados en los estudios de **EP** (42%) y de **VE** (52%). Si de estos 51 MND se analizan los nuevos ejemplos respecto a **EP** y **VE** sólo surgieron 7 (14%).

**TABLA 5.24.** MND identificados en cada categoría según ATC y servicio

Grupo Terapéutico ATC ( <i>servicio</i> )	MND (ATC)*		
	NCA	FH	OL
<b>Sistema cardiovascular</b> ( <i>cardiología, enfermería, farmacia, UTI</i> )	Prazocin (C02CA02) <sup>(a)</sup>	Indometacina (C01EB03) <sup>(d)</sup> Amiodarona (C01BD01) <sup>(d)</sup> Nitroglicerina (C01DA08) <sup>(d)</sup> Espironolactona (C03DA01) <sup>(d)</sup> Propranolol (C07AA05) <sup>(d)</sup> Atenolol (C07AB03) <sup>(d)</sup> Amlodipina (C08CA01) <sup>(d)</sup> Enalapril (C09AA02) <sup>(d)</sup>	-
<b>Sistema nervioso</b> ( <i>neurología, cardiología, CEMECO, Infectología, farmacia HNC, farmacia MP, farmacia CRF, enfermería, oncología</i> )	Levetiracetam (N03AX14) <sup>(b)</sup> Memantina (N06DX01) <sup>(b)</sup> Tetrabenazina (N07XX06) <sup>(b)</sup> Hidrato Cloral (N05CC01) <sup>(a)</sup> Morfina (N02AA01) <sup>(b)</sup>	Fenobarbital (N03AA02) <sup>(d)</sup> Diazepam (N05BA01) <sup>(d)</sup> Clobazam (N05BA09) <sup>(d)</sup>	Fenitoina (N03AB02) <sup>(e)</sup> Cafeína (N06BC01) <sup>(g)</sup> Flunarizina (N07CA03) <sup>(e)</sup> Clobazam (N05BA09) <sup>(f)</sup>
<b>Tracto alimentario y metabolismo</b> ( <i>cardiología, enfermería, oncología, farmacia MP, CEMECO</i> )	Ciproheptadina (A15) <sup>(d)</sup> Piridoxina (A11E) <sup>(d)</sup> Riboflavina (A11HA04) <sup>(d)</sup> Biotina (A11HA05) <sup>(d)</sup>	Ompeprazol (A02BC01) <sup>(d)</sup> Ác. Ursodesoxicólico (A05AA02) <sup>(d)</sup> Zinc (A12CB) <sup>(d)</sup>	-
<b>Sangre y órganos hematopoyéticos</b> ( <i>cardiología, enfermería, farmacia MP</i> )	-	Warfarina (B01AA03) <sup>(d)</sup> Acenocumarol (B01AA07) <sup>(d)</sup> Ácido acetilsalicílico (B01AC06) <sup>(d)</sup> Ácido Fólico (B03BB01) <sup>(d)</sup>	-
<b>Sistema genitourinario</b> ( <i>cardiología, enfermería</i> )	-	Sildenafil (G04BE03) <sup>(d)</sup>	Sildenafil (G04BE03) <sup>(e) (f)</sup>
<b>Hormonas de uso sistémico</b> ( <i>endocrinología</i> )	Somatomedina (H01) <sup>(a)</sup>	Hidrocortisona (H02AB09) <sup>(d)</sup> Levotiroxina (H03AA01) <sup>(d)</sup>	-
<b>Antiinfecciosos de uso sistémico</b> ( <i>infectología</i> )	PAS (J04A) <sup>(b)</sup> Cicloserina (J04AB01) <sup>(b)</sup> Rifampicina-Isoniacida-Pirazinamida (J04AM05) <sup>(b)</sup>	-	-
<b>Sistema respiratorio</b> ( <i>UTI, enfermería</i> )		N-acetilcisteína (R05CB01) <sup>(d)</sup>	Adrenalina (R01AA14) <sup>(g)</sup>
<b>Antineoplásicos</b> ( <i>oncología, endocrinología</i> )	Triptorelina (L02AE04) <sup>(a)</sup>	Capecitabina (L01BC06) <sup>(d)</sup>	-
<b>Sistema musculoesquelético</b> ( <i>enfermería</i> )	-	Allopurinol (M04AA01) <sup>(d)</sup>	-
<b>Antiparasitarios</b> ( <i>cardiología</i> )	-	Albendazol (P02CA03) <sup>(d)</sup>	-
<b>Organos de los sentidos</b> ( <i>enfermería, farmacia HNC</i> )	-	Acetazolamida (S01EC01) <sup>(d)</sup> Cloruro de sodio (S) <sup>(d)</sup>	-
<b>Dermatológicos</b> ( <i>farmacia HNC</i> )	Subacetato de Plomo (D) <sup>(a)</sup>		-
<b>Total PA</b>	<b>16</b>	<b>27</b>	<b>6</b>

(a) PA no registrado; (b) PA registrado y no comercializado; (c) PA no registrado como monodroga; (d) PA no registrado en concentración y/o FF necesaria; (e) indicación "off-label"; (f) grupo etario "off-label"; (g) vía de administración "off-label"  
\* En color verde se resaltan los ejemplos de MND diferentes al EP y VE

La distribución de los mismos por ATC y categoría de falta de disponibilidad se observa en la Tabla 5.24, resaltados en color verde. Allí, se destacan la memantina, el clobazam (categorizado como FH y como OL) y la flunarizina, en el grupo de sistema

nervioso; la warfarina en sangre y órganos hematopoyéticos; la capecitabina en el grupo antineoplásicos y, finalmente, una preparación de subacetato de plomo, en el grupo dermatológico. En los demás grupos ATC, todos los ejemplos fueron comunes con el **EP** o la **VE**. Teniendo en cuenta que se han repetido más del 80% de los ejemplos y que no aparecieron nuevas categorías, la saturación teórica se dio por alcanzada.

Con los resultados obtenidos utilizando esta metodología, fue posible establecer una relación entre MND y pacientes. Se pudo identificar que la cantidad de individuos en los que se requirió MND fue de 99 (20%). Esto significa que el 21% (n=74) de los 348 niños y el 17% (n=25) de los 150 adultos han estado expuestos, por lo menos, a una situación de falta de disponibilidad. Cabe destacar, que la muestra incluyó 19 ancianos (>70 años) pero sólo en 3 de ellos se identificaron situaciones de MND. Estos 3 pacientes se incluyeron en el grupo de adultos, debido al bajo número que representaban en la muestra total y a que los medicamentos involucrados no eran de uso específico para estos pacientes.

Cuando se analizó la distribución de MND por categoría y grupo etario, y se comparó con el **EP** y la **VE**, se encontraron los resultados que se describen en la Tabla 5.25.

**TABLA 5.25.** Comparación MND de la OP con MND del EP por categoría de MND y por grupo etario

Situación de falta de disponibilidad	NIÑOS (<15 años)		ADULTOS (≥ 15 años)	
	Cantidad de MND OP	MND comunes al EP y la VE (%)	Cantidad de MND OP	MND comunes al EP y la VE (%)
<b>NCA</b>	6	5 (83)	12	7 (58)
<b>FH</b>	25	22 (92)	2	1 (50)
<b>OL</b>	5	5 (100)	1	0 (0)
<b>Total</b>	35	32 (91)	15	8 (53)

En la Tabla 5.25 se observa la cantidad de ejemplos identificados con el otro criterio de análisis propuesto, en el que la muestra incluyera al grupo etario de niños. De los 51 MND, 35 (69%) fueron utilizados en esta población. El haber logrado información que relacione los MND con el número de los pacientes, es una de las principales fortalezas de la **OP** respecto al **EP** y la **VE**. Cuando se analizaron los MND dentro de este grupo, se encontraron 4 ejemplos no observados previamente en el **EP** y en la **VE**. Así, se puede mencionar la adaptación de la concentración y FF de las presentaciones existentes de warfarina y clobazam y el uso de este último como OL, debido a que no está autorizado en pediatría. La warfarina se comercializa en comprimidos de 1, 2 y 5mg y ha sido necesaria en dosis de 1,75mg en un paciente de 9 años con insuficiencia aórtica y mitral. El fármaco es considerado de alto riesgo sanitario y de ventana terapéutica estrecha (209). La administración de una dosis exacta de warfarina es de suma importancia para cumplir el objetivo terapéutico deseado y evitar efectos tóxicos. El clobazam 2mg se prescribió para un niño de 8 meses con sonda nasogástrica. Como este medicamento se comercializaba sólo en

comprimidos de 10 y 20mg, las enfermeras debieron adaptar tanto la concentración como la FF para poder administrarla por la sonda. Esta situación se volvió más problemática cuando se constató que el fármaco no está autorizado ni se recomienda su uso en niños menores de 3 años (158). La utilización de clobazam en este paciente particular, fue justificada por los profesionales debido a la gravedad del caso y la falta de respuesta a otros antiepilépticos. Si bien el uso *off-label* de medicamentos en niños no constituye, necesariamente, una mala práctica médica, es cierto que muchas de las decisiones terapéuticas en pediatría se sostienen a través de las experiencias acumuladas por los prescriptores y la extrapolación de ensayos clínicos realizados en adultos. Tal extrapolación, muchas veces no se fundamenta en ninguna evidencia científica y el riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos es mayor (210-215).

La OMS, en un informe elaborado en 2007 (216) manifestó su preocupación por la falta de disponibilidad de medicamentos para niños. En esta declaración explica la estrecha relación de este problema con la falta de información científica, la falta de desarrollo de medicamentos adecuados y a la relativa ineficacia del mercado. Muchos medicamentos no se han probado debidamente en pediatría para verificar su eficacia y seguridad y, por lo tanto, los organismos de reglamentación no pueden aprobar su uso pediátrico. Así pues, a menudo se trata a los niños como “adultos pequeños” a la hora de determinar la dosis que se ha de administrar. En algunos casos, la falta de medicamentos se debe a que no se dispone de FF convenientes. Aunque los jarabes son adecuados para menores de tres años, existen otras formas, como los comprimidos masticables de dosis bajas o los gránulos pequeños, que se tragan mejor y son más fáciles de administrar para los cuidadores. Actualmente, existen pocos ejemplos de esos tipos de FF. Por otra parte, la falta de desarrollo de medicamentos adecuados y la relativa ineficacia del mercado están estrechamente relacionadas. Los fabricantes se han mostrado renuentes a llevar a cabo actividades de I+D sobre medicamentos pediátricos, debido a que los mercados de esos productos son imprevisibles y más pequeños.

Cuando se compararon los 14 MND categorizados como NCA, con los MH, sólo 3 (19%) se encontraron en las listas de FDA (127) y EMA (128). Ellos fueron triptorelina, somatomedina y la tetrabenazina. La triptorelina fue prescrita a pacientes con pubertad precoz, aunque su estatus como MHD en la FDA fue establecido para el tratamiento del cáncer avanzado de ovario. La somatomedina fue detectada en nuestra investigación, para su uso en pacientes con deficiencias de la misma, indicación que coincide con la de su aprobación en FDA y EMA. Es de hacer notar que, somatomedina también figura como MHD por la FDA, para el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica y de distrofias miotónicas. La tetrabenazina, por su parte, fue necesaria para pacientes con enfermedad de Huntington, indicación con la que se autorizó en la FDA. Cabe recordar que este medicamento también fue identificado en la **VE** para la misma enfermedad y para parkinson. Si tenemos en cuenta que es un MHD para el tratamiento de disquinesias tardías y del síndrome de Tourette, nuevamente se observa la presencia de un MH para diferentes ER.

### 5.3.5- CONCLUSIONES

Utilizando la técnica de **OP** aún sin una intervención activa del investigador, se identificaron 51 MND y pudieron clasificarse dentro de las tres categorías de falta de disponibilidad propuestas en esta tesis. Si bien, con la técnica empleada se trabajó con una cohorte de informantes privilegiados y en escenarios seleccionados cuidadosamente, la frecuencia de aparición de nuevos casos no fue alta respecto al **EP** y la **VE**. Estos alcanzan tanto al análisis por grupo terapéutico como por grupo etario. A pesar de esto, dichos MND sirvieron para profundizar el estudio del problema de la falta de disponibilidad.

Particularmente valiosa, fue la obtención de información sobre la cantidad y tipo de pacientes en los que son necesarios los MND, dato que no pudo recolectarse del **EP** ni en la **VE**.

La necesidad de evidencia científica para el uso de los MND se manifiesta como un punto crítico e importante en la farmacoterapia pediátrica. Así lo demostraron los 6 casos de medicamentos detectados como OL, siendo que 5 de ellos involucraron a niños.

La mayoría de los MND identificados en nuestro medio no se encontraron en las listas de referencia de MH (81%). Esto demuestra la necesidad de trabajar con datos locales, al momento de realizar propuestas concretas para la definición del problema de MH y de su solución. También, reafirma la tesis de que, si sólo se focaliza el problema en las ER, quedan sin visibilizarse muchos pacientes huérfanos de medicamentos por otras causas no atendidas en el enfoque clásico.

## 5.4- ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

### 5.4.1- INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado, una fortaleza de los trabajos de campo hasta aquí descritos (**EP**, **VE**, **OP**) fue el permitir identificar claramente las tres categorías de MND (NCA, FH, OL) y la variedad de ejemplos en cada una de ellas. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, debido a debilidades intrínsecas de la metodología, no se pudo determinar la prevalencia con que se presentó el problema en la población, ya que los datos referidos a la cantidad de pacientes no existían o estaban incompletos. Sólo la **OP** permitió recoger algunos datos al respecto, pero, al trabajar por saturación teórica y en diversas poblaciones, no fue posible hacer una estimación de prevalencia de las necesidades de MND, por lo tanto, para analizarla, se pusieron en marcha otras investigaciones.

Una herramienta útil para conocer la prevalencia de una enfermedad o fenómeno de salud en una población, la propone la farmacoepidemiología, a través de los llamados Estudios de Utilización de Medicamentos (**EUM**) (11, 107, 108, 217-219). La OMS los definió como aquellos que tienen como objetivo de análisis la

comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. En general, se desarrollan con la finalidad de obtener información sobre la práctica terapéutica habitual y mejorar la atención sanitaria a través del uso racional de los medicamentos. Los EUM pueden aportar información sobre cualquiera de los eslabones de la cadena terapéutica del fármaco, desde la autorización y el registro hasta su uso por el paciente, involucrando las diferentes etapas del suministro (11, 107, 108).

Existen diferentes clasificaciones para este tipo de estudios (11, 107, 108), entre las que se pueden mencionar los EUM de consumo, dónde se seleccionan los fármacos dispensados y se analiza la cantidad de medicamentos en unidades de consumo; los de prescripción-indicación, en los que se selecciona un fármaco o grupo de fármacos y se analizan las indicaciones para las que se prescriben; los de indicación-prescripción, donde a partir de la indicación se analizan los fármacos prescritos; y los de consecuencias prácticas, en los cuales se analizan los resultados clínicos observados en relación con el uso de los medicamentos.

A su vez, los diseños de **EUM** pueden ser:

✓ Retrospectivos: mediante la revisión de historias clínicas o de las fichas farmacoterapéuticas de los pacientes.

✓ Transversales o de prevalencia: realizados en muestras de pacientes que, en un momento dado, reciben o necesitan un fármaco, o presentan una patología.

✓ Prospectivos: mediante el seguimiento de una cohorte de pacientes con una patología determinada o la detección en tiempo real de todas las prescripciones de un determinado medicamento. Este diseño permite, a la vez, el análisis de otros factores relacionados con el uso de los medicamentos (por ejemplo, la evaluación del cumplimiento por parte de los pacientes), pero permite también, sobre todo, la realización de intervenciones que aumenten la calidad de la utilización de los medicamentos, antes de que ésta se produzca. Por ejemplo, sugerencias sobre la selección o la posología del fármaco, y evaluación de su impacto.

Por lo tanto, la realización de **EUM** permite:

- La estimación del uso de medicamentos en la población y subgrupos.
- La identificación de problemas de uso en áreas terapéuticas.
- La estimación de los riesgos de los fármacos.
- El seguimiento de fármacos especiales.
- La evaluación del efecto de intervenciones.
- La estimación de la prevalencia de enfermedades.
- La planificación de las políticas nacionales de medicamentos.

El diseño de un **EUM** debe tener en cuenta su duración, la fuente de obtención de los datos, los criterios de inclusión y exclusión, el tamaño de la muestra, las variables a estudiar, las hojas de recolección de la información y como se realizará el procesado y análisis de los datos.

En base a lo descrito anteriormente, en esta sección se describirán diferentes **EUM** transversales, con toma de datos prospectiva y retrospectiva basados en las prescripciones médicas. Al aplicar esta metodología, se pretendió conocer la prevalencia de las situaciones asociadas a MND y analizarlas en el contexto de las

hipótesis planteadas en esta tesis. Es decir, a través del uso de una herramienta válida y utilizando el método científico, dar visibilidad a todos los que padecen el problema de la falta de disponibilidad de medicamentos. Los pacientes huérfanos de tratamiento no son sólo aquellos con ER, tal como se plantea en las aproximaciones más clásicas de los países centrales.

#### **5.4.2- OBJETIVOS**

- 1) Determinar la prevalencia de la necesidad de MND en dos instituciones sanitarias de la ciudad de Córdoba, mediante la realización de **EUM**.
- 2) Realizar un análisis cualitativo y cuantitativo de los MND identificados en cada categoría, para cada **EUM** realizado.

#### **5.4.3- METODOLOGÍA**

Antes de describir la metodología específica de cada **EUM** llevado a cabo, se hará referencia a cuestiones generales que se consideraron para el diseño de los estudios.

En primer lugar es importante tener en cuenta que matemáticamente la prevalencia se expresa como la proporción de los individuos que tienen una enfermedad o en los que se manifiesta un fenómeno, en un momento determinado (cantidad de casos existentes/población total). Se expresa generalmente en tasas porcentuales o usando otro múltiplo de 10, según sea la magnitud encontrada. En este estudio se usaron tasas porcentuales.

Si se considera como hecho observable a la prescripción o necesidad de medicamentos y al total de prescripciones de los médicos de un área especificada, se puede hablar de la prevalencia de prescripción de determinado medicamento en esa área. Si se tiene en cuenta a los pacientes expuestos al fenómeno en estudio, a través de las prescripciones, en función del total de pacientes atendidos en esa área, podremos obtener la prevalencia de pacientes del área estudiada en los que se manifiesta el problema. Por lo tanto, tomando como indicadores las prescripciones realizadas en dos instituciones sanitarias de Córdoba, se calculó la prevalencia de MND, en los pacientes atendidos, en los mencionados hospitales.

Como se evidenció en los estudios de campo ya descriptos, el problema de la falta de disponibilidad se manifestó en las tres categorías. Además, en la **OP** se pudo verificar la necesidad en niños (población especialmente vulnerable) y en adultos, tanto internados como ambulatorios. Por ello, se diseñaron **EUM** que incluyeran a pacientes de ambos grupos etarios y condiciones de asistencia sanitaria. Por un lado, se decidió estudiar la prevalencia en un grupo de pacientes pediátricos internados y, por otro lado, en un grupo de pacientes atendidos en forma ambulatoria.

Las instituciones seleccionadas, a fin de incluir una población que reúna estos criterios definidos, fueron el Hospital Infantil Municipal (HIM) dependiente de la Municipalidad de la ciudad de Córdoba y el Hospital Nacional de Clínicas (HNC) perteneciente a la Universidad Nacional de Córdoba. Estos son centros asistenciales



de 3º nivel de complejidad (220, 221) y de capacitación de recursos humanos, que cumplen funciones asistenciales, docentes y de investigación. Ambos atienden a pacientes internados y ambulatorios, en HIM solamente niños y en el HNC sólo adultos internados. Como punto estratégico para la realización de los **EUM** se eligieron los Servicios de Farmacia (SF) de estas instituciones, ya que trabajan integrados al equipo de salud y a los otros servicios de la institución (222-224). Además, las farmacéuticas de estos hospitales manifestaron un gran interés y motivación en el tema que se investigaba, participando de los otros estudios farmacoepidemiológicos que se han realizado. Es por ello que, se las invitó a incorporarse a la propuesta y aceptaron colaborar en la toma de datos.

Así, trabajando desde el SF del HIM se determinó la prevalencia de MND en los niños internados en la institución. Desde el SF del HNC se calculó la prevalencia de la necesidad de MND en los pacientes ambulatorios que retiraron medicación en ese servicio. Es de destacar que el HNC es el único hospital de la ciudad de Córdoba, que cuenta con un SF equipado para la elaboración de preparaciones farmacéuticas (PF) magistrales y normalizadas cumpliendo con las BPF exigidas para esta actividad. Además, en la atención ambulatoria, dispensa los medicamentos que elabora, tanto a sus pacientes como también a los provenientes de otras instituciones.

Para conocer la prevalencia de la necesidad de MND en los niños internados en el HIM, se planteó un estudio en dos etapas, **EUM-HIM1** y **EUM-HIM2**. En la primera, se consideró la toma de datos de las prescripciones de toda la población de pacientes internados (universo) en forma prospectiva, por un período de tres meses. En la segunda parte, se pretendió verificar que las cuestiones estacionales no hubieran influido en los datos obtenidos de la primera atapa para conocer la prevalencia. Para ello, la recolección de información se llevó a cabo en forma retrospectiva, por un período de un año. En este caso, el estudio se realizó sobre una muestra estadísticamente significativa, de pacientes internados en cada estación del año.

La investigación, utilizando el **EUM-HIM1** fue de carácter observacional y transversal, con toma de datos prospectiva, entre septiembre y diciembre de 2009. Se definieron criterios de inclusión-exclusión y se trabajó con los que cumplieran dichos criterios. En el período definido, se registraron todas las prescripciones de medicamentos realizadas a los pacientes internados en las siguientes unidades de hospitalización del HIM:

- \* Sala A (diarreas): 6 camas.
- \* Sala C y D (respiratorias): 12 camas.
- \* Sala E (varios): 8 camas.
- \* Sala B (oncología): 6 camas.
- \* Sala Quirúrgica I y II: 12 camas
- \* Quemados: 6 camas.
- \* Aislamientos: 7 aislamientos.
- \* UTI: 4 camas.
- \* UCI: 4 camas.
- \* Aislamiento de UTI: 1 aislamiento.



Se excluyeron del estudio a pacientes ambulatorios atendidos por la guardia del hospital, por consultorio externo, por sala de día de nefrología y pacientes incluidos en el Programa de Entrega de Medicamentos a Pacientes Ambulatorios Crónicos. No se registraron las prescripciones de soluciones electrolíticas y nutrición parenteral.

Se utilizó la misma ficha de registro diseñada para la recolección de datos en hospitales pediátricos, cuando se llevó a cabo la **OP** (Anexo 7c). La información recolectada, sobre las variables a estudiar, fue la siguiente:

- \* Demográficas del paciente: edad, peso, género, diagnóstico y sala
- \* Prescripción médica: fecha, cantidad de medicamentos indicados y administrados (código ATC, PA, dosis, frecuencia y vía de administración)

Los datos se obtuvieron de las hojas de indicaciones médicas y de registro de enfermería, de las historias clínicas de los pacientes y de los registros del SF. Cuando fue necesario complementar información no existente en los mencionados registros, se participó de las revistas de sala y ateneos clínicos o se realizaron entrevistas personales a médicos, enfermeras, pacientes y cuidadores.

La toma de datos fue realizada de lunes a viernes por la jefa del SF del HIM y por la autora de esta tesis. Cabe aclarar que los días lunes se registraban las prescripciones del fin de semana.

Los medicamentos prescritos se ingresaron a una BD, se clasificaron según el Código ATC (7) y se analizaron siguiendo la metodología propuesta en esta tesis. Se comparó cada prescripción con la BD de ANMAT (86) y los laboratorios, a fin de identificar y categorizar los MND. Con estos datos, se calculó la prevalencia de necesidades de MND, en la población estudiada, utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes con prescripciones de MND}}{\text{N}^{\circ} \text{ total de pacientes con prescripciones}} \times 100$$

(Ec.5.8).

La segunda etapa de la investigación, **EUM-HIM2**, consistió en un estudio observacional transversal, entre septiembre de 2008 y agosto de 2009. La ficha de recolección de datos, los criterios de inclusión-exclusión y las variables estudiadas fueron las mismas que las definidas en el **EUM-HIM1**. La toma de datos fue diferente, ya que se revisaron las historias clínicas en forma retrospectiva y los pacientes ya no estaban internados. En esta documentación estaban archivadas también las hojas de prescripción y de enfermería, completadas por los profesionales mientras los niños estaban internados. Por la situación descrita, ya no fue posible contactar directamente a los profesionales que atendían a los pacientes, o participar en revistas de sala.

Para definir el universo, se solicitó al servicio de estadística de la institución el listado con todos los pacientes atendidos en el período definido para el estudio y a quienes cumplieron con los criterios de inclusión, se los ingresó a una BD. El universo quedó conformado por 3.439 pacientes. Para el cálculo del tamaño muestral, se realizó un muestreo aleatorio simple, similar al realizado en el **EP** (sección 5.1.3), pero se estratificó por estaciones (primavera, verano, otoño, invierno) para que sea representativo de las patologías estacionales. Se ajustó la fórmula a posibles pérdidas

(proporción esperada 10%;  $R=0,1$ ) utilizando las ecuaciones 5.1 y 5.2, donde  $p=0,30$ ;  $q=0,9$ ;  $z=1,95$ ;  $e=0,05$

Para seleccionar la cantidad de historias clínicas (pacientes) a entrevistar se utilizó una tabla de números aleatorios. La muestra probabilística quedó conformada por 164 niños. El análisis de los resultados se llevó a cabo de la misma manera que en el **EUM-HIM1**.

Por último, el **EUM-HNC** fue de carácter transversal con toma de datos prospectiva entre septiembre y diciembre 2008. Para esta investigación se registraron todas las prescripciones recibidas y dispensadas en el SF del HNC provenientes de pacientes ambulatorios. Para ello, se utilizó la misma planilla diseñada en la **OP** (Anexo 7b) para la toma de datos en esta institución. Las variables registradas fueron las demográficas del paciente (edad, sexo, diagnóstico) y de las prescripciones (PA, dosis, FF, vía de administración, código ATC).

La toma de datos fue realizada de lunes a viernes por farmacéuticas del SF del HNC y por la autora de esta tesis.

Para el análisis de los resultados, se creó un registro informático utilizando el programa Microsoft Excel 2007, en el cual se introdujeron todos los datos recogidos durante el estudio. Los PA de las PF dispensadas se clasificaron según el código ATC (7) y, siguiendo la metodología usada en todos los estudios de campo precedentes, se identificaron y categorizaron los MND. Con los datos obtenidos del modo descripto, se calculó la prevalencia de necesidades de MND en la población estudiada.

En la Tabla 5.26 se resume la metodología empleada para todos los **EUM**.

**TABLA 5.26.** Resumen de la metodología utilizada en los **EUM**

<b>Etapa de Estudio Observacional</b>	
Tipo de Estudio	EUM-HIM1: Transversal con toma de datos prospectiva EUM-HIM2: Transversal con toma de datos retrospectiva EUM-HNC: Transversal con toma de datos prospectiva
Período	EUM-HIM1: Septiembre a diciembre de 2009 EUM-HIM2: Septiembre de 2008 a agosto de 2009 EUM-HNC: Septiembre a diciembre de 2008
Instrumento de Recolección de Datos	EUM-HIM1 y 2: Ficha <b>OP</b> para toma de datos desde SF a pacientes internados EUM-HNC: Ficha diseñada en la <b>OP</b> para toma de datos desde SF HNC
Criterios de Inclusión	EUM-HIM1 y 2: Todas las prescripciones realizadas a pacientes internados en Sala A, C, E, Quirúrgica, Aislamientos, UTI y UCI. EUM-HNC: Todas las prescripciones recibidas y dispensadas en el SF provenientes de pacientes ambulatorios.
Muestreo	EUM-HIM1 y EUM-HNC: no hubo, se tomó todo el universo EUM-HIM2: aleatorio simple.
Fuente de datos	EUM-HIM1 y 2: Indicaciones M y de registro de E, historias clínicas, registros del SF, revistas de sala y ateneos, entrevistas a M, E, pacientes y cuidadores EUM-HNC: Prescripciones de pacientes ambulatorios recibidas en el SF
Variables	EUM-HIM1 y 2 y EUM-HNC: *Demográficas del paciente: edad, peso, género, diagnóstico y sala *Prescripción: fecha, cantidad de medicamentos administrados, ATC, PA, dosis, frecuencia y vía. *MND: consulta a ANMAT y a los laboratorios
<b>Etapa de Estudio Analítico</b>	
Criterios de inclusión	EUM-HIM1 y 2 y EUM-HNC: *MND identificados
Variables relacionadas	EUM-HIM1 y 2 y EUM-HNC: *Prescripciones de MND del total de prescripciones *Pacientes con MND del total de pacientes internados

#### 5.4.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el **EUM-HIM1**, realizado entre septiembre y noviembre del 2009, se incluyeron a 327 niños con una edad media de 6 años (rango: 0,1-18 años) y una estancia media de 4 días (rango: 1-24 días). La cantidad total de indicaciones médicas realizadas fue de 5.757 correspondientes a 105 PA diferentes. De ese total, 312 pacientes recibieron al menos una prescripción (media 5; rango 1-21 prescripciones). Como se puede ver en la Tabla 5.27, seis grupos ATC estaban involucrados en el 90% de las prescripciones: A (28,3%), N (24%), J (16,3%), R (11%), H (5,5%), B (4,2%).

**TABLA 5.27.** Distribución de todas las prescripciones por código ATC del **EUM-HIM1**

ATC	Descripción	Cantidad de prescripciones (%)
A	Tracto alimentario y metabolismo	1630 (28,3)
N	Sistema nervioso	1382 (24,0)
J	Anti-infecciosos de uso sistémico	937 (16,3)
R	Sistema respiratorio	632 (11,0)
H	Hormonas de uso sistémico	317 (5,5)
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	240 (4,2)
M	Sistema músculo esquelético	187 (3,2)
C	Sistema cardiovascular	130 (2,3)
Otros		302 (5,2)

En el 4% (n=230) de las 5.757 prescripciones, fue necesario la adaptación de dosis y/o FF debido a la falta de disponibilidad de una presentación comercial apropiada (86). Esas prescripciones involucraron a 10 PA y se requirió para el 13% (n=40) de los 312 niños. Como ejemplos, podemos mencionar al ácido ursodesoxicólico, para el que se realizaron prescripciones de 50, 70 y 85mg a pacientes con problemas de la vesícula biliar. Este medicamento estaba registrado sólo en comprimidos de 150 y 300mg y en cápsulas de 250mg, por lo cual la adaptación fue necesaria para poder administrar las dosis indicadas. Otra situación similar, se presentó con las prescripciones de 5, 7, 8 y 9mg de fenobarbital, indicado como anticonvulsivante y sedante, ya que las presentaciones orales autorizadas eran comprimidos de 15 y 100mg (52). Sildenafil fue prescrito en dosis de 6 y 8mg para pacientes con hipertensión pulmonar. Este medicamento estaba registrado en comprimidos de 25, 50 y 100mg, por lo que fue necesario su manipulación en el servicio de enfermería para lograr la dosis necesaria. Otro aspecto a destacar de este caso, es el hecho de que la eficacia y seguridad de sildenafil en niños no está establecida, por lo cual su empleo está recomendado sólo en casos debidamente justificados por el médico tratante (158). En la Tabla 5.28 se pueden ver todos los medicamentos involucrados, el código ATC y la cantidad de pacientes.

**TABLA 5.28.** MND categorizados como FH y cantidad de pacientes del EUM-HIM1

MND (ATC)	Cantidad de pacientes
Espironolactona (C03DA01)	14
Omeprazol (A02BC01)	9
Ác. ursodesoxicólico (A05AA02)	7
Fenobarbital (N03AA02)	2
Sildenafil (G04BE03)	3
Amlodipina (C08CA01)	1
Clobazam (N05BA09)	1
Lorazepam (N05BA06)	1
Piridostigmina (J01CE01)	1
Oseltamivir (J05AH02)	1
<b>Total</b>	<b>40</b>

Para el 18% de los medicamentos (n=22) no hay suficientes datos sobre seguridad y eficacia en pediatría, o se han utilizado en vías de administración diferentes a las aprobadas. El 20% (n=1.136) de las 5.757 prescripciones correspondió medicamentos de uso *off-label*. El 68% (n=211) de los 312 pacientes recibió al menos una prescripción de estos fármacos. Dentro de los medicamentos dónde no hay suficiente información respecto a la seguridad y eficacia en niños podemos mencionar a la metoclopramida, la cual es una alternativa ampliamente usada para náuseas y vómitos. Sin embargo, los riesgos de efectos adversos son mayores que los beneficios y su efectividad está probada en casos dónde debe realizarse un procedimiento de intubación (158, 225). El diclofenac es otro medicamento dentro de este grupo. Su uso en pediatría, para el tratamiento de dolor, sólo está recomendado en casos cuyo cuadro clínico y antecedentes, evaluados por el médico, así lo justifiquen. La evidencia de la efectividad en este grupo etario es proveniente de estudios randomizados, pero que incluyen a pocos pacientes y cuyas conclusiones son cuestionables (158). Para adrenalina y midazolam endovenosos, se identificó el uso por vías de administración no aprobadas. La evidencia de la efectividad de adrenalina inhalatoria para bronquiolitis es inconclusa y no está recomendada. Sin embargo, es efectiva y está recomendada para pacientes con asma (158). El uso de midazolam por vía nasal, como sedante preoperatorio en pacientes con convulsiones, ha demostrado ser efectivo, sin embargo la evidencia proviene de estudios con pocos pacientes (158, 226, 227). En la Tabla 5.29 se describen los medicamentos involucrados y la cantidad de pacientes en los que se utilizaron.

No se identificaron, con este estudio, casos relacionados a medicamentos NCA. Esto puede deberse a que, generalmente, los médicos realizan las indicaciones farmacológicas acorde a lo que saben que está disponible en la institución, o a lo definido en los formularios farmacoterapéuticos. Por ende, al tomar los datos de las hojas de prescripción, esta categoría no apareció.

Cabe destacar que, de los 251 pacientes en los que se necesitaron MND (40 con FH y 211 con OL), 10 de ellos estaban en ambos grupos. Por lo tanto, el total de pacientes con MND fue de 241. De este modo, se puede decir que la **prevalencia de**

**necesidades de MND** detectada en los 312 pacientes estudiados, fue del **77%** (n=241).

Investigaciones de similares características en Latinoamérica y Europa muestran resultados aproximados a los encontrados en este estudio. Barbosa Santos y col (211) publicaron resultados de un EUM realizados durante 5 meses en un hospital de Brasil, donde encontraron que, de un total de 283 niños hospitalizados, el 83% recibió al menos una prescripción de medicamentos *off-label* o *unlicensed*<sup>15</sup>. A su vez, Pandolfi y col (228) realizaron un EUM en un hospital pediátrico italiano, durante tres meses, y observaron que el 89% de los pacientes internados (1.460 totales) recibieron prescripciones donde fue necesario la adaptación de los medicamentos o el uso *off-label*. Del mismo modo, Conroy y col (229) informaron sobre un EUM de un mes, en 5 hospitales Europeos, con una prevalencia de prescripciones de medicamentos no autorizados o no adecuados en el 67% de los niños internados.

**TABLA 5.29.** MND categorizados como OL y cantidad de pacientes del **EUM-HIM1**

MND (ATC)	Cantidad de pacientes
Metoclopramida (A03FA01) <sup>a</sup>	83
Diclofenac (M01AB05) <sup>a</sup>	30
Nalbufina (N02AF02) <sup>a</sup>	18
Lorazepam (N05BA06) <sup>a</sup>	11
Morfina (N02AA01) <sup>a</sup>	10
Difenhidramina (R06AA02) <sup>b</sup>	10
Omeprazol (A02BC01) <sup>a</sup>	9
Ácido ursodesoxicólico (A05AA02) <sup>a</sup>	7
Fentanilo (N02AB03) <sup>a</sup>	6
Adrenalina (R03AA01) <sup>c</sup>	4
Midazolam (N05CD08) <sup>c</sup>	4
Ibuprofeno (M01AE01) <sup>a y c</sup>	4
Sildenafil (G04BE03) <sup>a</sup>	3
Pancreatina (H04) <sup>a</sup>	2
Dornasa alfa (R05CB13) <sup>a</sup>	2
Oxibutinina (G04BD04) <sup>a</sup>	2
Dexmedetomidina (N05CM18) <sup>a</sup>	1
Mesalamina (A07EC02) <sup>a</sup>	1
Noradrenalina (C01CA03) <sup>a</sup>	1
Piridostigmina (J01CE01) <sup>a</sup>	1
Sucralfato (A02BX02) <sup>a</sup>	1
Vigabatrin (N03AG04) <sup>a</sup>	1
<b>Total</b>	<b>211</b>

a) seguridad y eficacia no establecida en niños; b) uso no recomendado; c) uso en vías de administración no aprobadas

<sup>15</sup> Incluyen en este grupo a la adaptación de concentración y FF

El **EUM-HIM2**, examinó los datos de las prescripciones realizadas entre septiembre de 2008 y agosto de 2009. En este estudio, se incluyeron en la muestra a 164 niños, con una edad media de 5 años (rango: 0,1-14 años) y una estancia media de 4 días (rango: 1-21 días). La cantidad total de indicaciones médicas realizadas fue de 2.987, correspondientes a 77 PA distintos. De ese total, 151 pacientes recibieron al menos una prescripción (media 4; rango 1-16 prescripciones). Como se puede ver en la Tabla 5.30, cinco grupos ATC están involucrados en el 90% de las prescripciones: A (29%), N (23,6%), J (20,3%), R (11,5%), H (5,6%).

**TABLA 5.30.** Distribución de prescripciones por código ATC del **EUM-HIM2**

ATC	Descripción	Cantidad de prescripciones (%)
A	Tracto alimentario y metabolismo	867 (29)
N	Sistema nervioso	704 (24)
J	Anti-infecciosos de uso sistémico	605 (20)
R	Sistema respiratorio	343 (11)
H	Hormonas de uso sistémico	168 (6)
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	148 (5)
M	Sistema musculo esquelético	106 (3)
S	Órgano de los sentidos	20 (1)
Otros		26 (1)

El 3% (n=78) de las 2.987 prescripciones se categorizó como FH, debido a la falta de disponibilidad de una presentación comercial apropiada (52). Esta situación se requirió para el 12% (n=19) de los 151 niños. Se detectaron 2 medicamentos diferentes a los del EUM-HIM1, la clindamicina y el piracetam. La primera, para uso oral, estaba registrada en ANMAT sólo en cápsulas de 75, 150 y 300mg, por lo que la administración de la dosis de 480mg prescritos requirió la adaptación de la presentación existente. Por su parte, piracetam fue prescrito en dosis de 350mg y las especialidades medicinales registradas, para uso oral, fueron comprimidos recubiertos de 800 y 1200mg. En la Tabla 5.31 se pueden ver los medicamentos involucrados.

**TABLA 5.31.** MND categorizados como FH y cantidad de pacientes del **EUM-HIM2**

MND (ATC)	Cantidad de pacientes
Oseltamivir (J05AH02)	9
Acetazolamida (S01EC01)	6
Clindamicina (J01DD04)	3
Piracetam (N06BX03)	1
<b>Total</b>	<b>19</b>

El 24% (n=704) de las 2.987 prescripciones se categorizó como OL. El 69% (n=104) de los 151 pacientes recibió al menos un fármaco de estas características. En esta etapa surgieron 5 medicamentos que no habían sido identificados en el **EUM-HIM1**. Estos fueron: pamidronato, dopamina, ketorolac, lamotrigina y bicarbonato de sodio. Un paciente con osteogénesis imperfecta recibió pamidronato y, su efectividad en niños está discutida (158). La evidencia proviene de estudios aleatorios realizados en pocos pacientes y con conclusiones poco claras. No obstante, la evidencia es a favor del uso en la indicación descrita y en casos dónde la historia clínica del paciente

lo justifique. La lamotrigina fue indicada en un niño con epilepsia mioclónica juvenil, indicación para la que no hay evidencia de la efectividad, por lo cual, no se recomienda su uso. El bicarbonato de sodio de uso endovenoso fue utilizado por vía oral en pacientes con problemas nefróticos.

En la Tabla 5.32 se describen los medicamentos involucrados y la cantidad de pacientes en los que se utilizaron.

**TABLA 5.32.** MND categorizados como OL y cantidad de pacientes del **EUM-HIM2**

MND (ATC)	Cantidad de pacientes
Metoclopramida (A03FA01) <sup>a</sup>	37
Diclofenac (M01AB05) <sup>a</sup>	19
Nalbufina (N02AF02) <sup>a</sup>	11
Cefuroxima (J01DC02) <sup>a</sup>	10
Omeprazol (A02BC01) <sup>a</sup>	8
Difenhidramina (R06AA02) <sup>b</sup>	4
Adrenalina (R03AA01)	3
Fentanilo (N02AB03) <sup>a</sup>	2
Ibuprofeno (M01AE01) <sup>a</sup>	2
Lorazepam (N05BA06) <sup>a</sup>	2
Morfina (N02AA01) <sup>a</sup>	1
Oxibutinina (G04BD04) <sup>a</sup>	1
Ketorolac (M01AB15) <sup>a</sup>	1
Lamotrigina (N03A X09) <sup>a</sup>	1
Pamidronato (M05BA03) <sup>a</sup>	1
Bicarbonato de sodio (B05) <sup>c</sup>	1
<b>Total</b>	<b>104</b>
a) seguridad y eficacia no establecida en niños; b) uso no recomendado; c) uso en vías de administración no aprobadas	

Cabe destacar que, de los 113 pacientes en los que se necesitaron MND (9 con FH y 104 con OL), cuatro de ellos estaban en ambos grupos. Por lo tanto, el total de pacientes con MND fue de 109. De este modo se puede decir que la **prevalencia de necesidades de MND** detectada en los 151 pacientes estudiados, fue del **72%** (n=109). Se puede observar, además, que estos resultados, obtenidos anualmente con una muestra estadísticamente representativa, son similares a los encontrados en el **EUM-HIM1**, realizado durante tres meses. Esto demuestra una saturación teórica de datos y, que la variación estacional de las enfermedades no influiría en la prevalencia del problema.

Por último, en el **EUM-HCN**, se analizaron las prescripciones recibidas y dispensadas en el SF entre septiembre y diciembre de 2008. En este período se dispensaron un total de 406 prescripciones de PF, de las cuales el 77% (n=312) eran PF no comercializadas en el país. Un total de 320 pacientes retiraron PF, de los cuales el 5% (n=16) fueron niños y el 95% (304) adultos. De estos pacientes, el 48% (n=153)



recibió al menos una prescripción categorizada como NCA y el 33% (n=104) una del grupo FH. A su vez, el 16% (n=41) de los pacientes retiraron más de una PF de este tipo. Por lo tanto, la **prevalencia de necesidades de MND** identificada en los pacientes ambulatorios atendidos en el HNC fue del **80%** (n=257).

En la Tabla 5.33 se describen los MND identificados y ordenados por ATC, detallando la cantidad de pacientes en que fueron necesarios.

**TABLA 5.33.** MND por categoría y cantidad de pacientes del **EUM-HNC**.

Categoría	MND (ATC)	Cantidad de pacientes
<b>NCA</b>	Tiamina (A11DA01) <sup>a, e</sup>	2
	Piridoxina (A11HA02) <sup>a, e</sup>	3
	Riboflavina (A11HA04) <sup>a, e</sup>	9
	Cumarina (B01AA) <sup>a, e</sup>	6
	Fosfato de sodio – fosfato potasio (A12C) <sup>a, f</sup>	9
	Hidrato de cloral (N05CC01) <sup>a, f</sup>	3
	Morfina Clorhidrato (N02AA01) <sup>a, g</sup>	65
	Morfina Clorhidrato en combinación (N02AA51) <sup>a, g</sup>	46
	Podofilina (D06BB04) <sup>b, c, g</sup>	10
	<b>Total</b>	<b>153</b>
<b>FH</b>	Corticoides enemas (A06AG20) <sup>a</sup>	2
	Electrolitos saliva artificial (A16) <sup>a</sup>	4
	Bicarbonato de sodio (B05CB04) <sup>a</sup>	6
	Salicílico, benzoico, iodoformo, timerosal (D02AF) <sup>a</sup>	7
	Vitamina A y D - solución fisiológica (D03A) <sup>a</sup>	28
	Polimixina- cloranfenicol-lactosa (D03A) <sup>a</sup>	8
	Efedrina-alcanfor-mentol-atropina-benzalconio-árnica (D04A) <sup>a</sup>	1
	Lidocaína- difenhidramina- hidróxido de Aluminio y magnesio (D04AB01) <sup>a</sup>	3
	Vitamina A- y combinación de corticoides (D07X) <sup>a</sup>	1
	Yodo-ioduro de potasio (D08AG02) <sup>a</sup>	2
	Iodoformo (D09AA13) <sup>a</sup>	2
	Hidroquinona (D11AX11) <sup>a</sup>	7
	Acido tricloroacético (G01AD02) <sup>a, d</sup>	11
	Permetrina (P03AC04) <sup>a</sup>	4
	Tolú-polígala-acetato de amonio-benzoato de sodio (R05CA) <sup>a</sup>	9
	Cloruro de sodio (S01XA03) <sup>a, d</sup>	6
	Ciclosporina (S01XA18) <sup>a</sup>	3
<b>Total</b>	<b>104</b>	

a) Preparación normalizada; b) Preparación magistral; c) En 3 concentraciones diferentes; d) En 2 concentraciones diferentes; e) PA no registrado como monodroga; f) PA no registrado; g) PA registrado y no comercializado

Entre los PA involucrados en las preparaciones categorizadas como NCA, el hidrato de cloral (para sedación) y la combinación de fosfatos sódicos y potásicos (para raquitismo) no estaban registrados en ANMAT, bajo ninguna especialidad medicinal. Por otra parte, riboflavina, piridoxina, cumarina y tiamina estaban registrados, pero no como monodrogas, ni en las dosis necesarias. Además, se encontró que morfina y podofilina fueron PA registrados pero no comercializados. El resto fueron preparaciones correspondientes a FH, ya que la concentración, FF o composición de



las mismas, en cuanto a excipientes, no estaban registradas por ANMAT. Por ejemplo, la preparación de hidroquinona era al 3%, mientras que las concentraciones registradas eran al 2 y al 4%. El bicarbonato de sodio se preparó en cápsulas de 250mg para uso oral, en pacientes con acidosis renal como monodroga y sólo se comercializa como inyectable parenteral. La mayoría de las preparaciones estaba normalizada por el SF y sólo las que contenían podofilina fueron elaboradas como magistrales.

Los resultados hasta a aquí descriptos, muestran la importancia de contar con las PF, para dar respuesta a un número importante de pacientes atendidos en el **HNC**. Como ya mencionamos, el SF de este nosocomio, es uno de los más preparados en este aspecto, de las instituciones hospitalarias de Córdoba. Esto es producto, por un lado, de la falta de infraestructura y recursos en los hospitales para trabajar bajo BPF como también, de una realidad social que ha hecho que el rol del farmacéutico, como elaborador de medicamentos magistrales, haya variado a lo largo del tiempo. Desde principios del siglo XX, la industria farmacéutica produjo un sinfín de fármacos y de FF, lo que repercutió en la menor necesidad de recurrir a las PF (81). Sin embargo, a pesar de esta gran revolución farmacéutica, la industria no elabora o comercializa todos los medicamentos que los pacientes necesitan, situación que hemos ido mostrando a lo largo de los diferentes estudios hasta aquí descriptos. Por lo tanto, las PF siguen siendo una alternativa viable para resolver diferentes situaciones, como las limitaciones en la variedad de dosis o FF de las especialidades existentes, los medicamentos no autorizados en el país, discontinuados o en los que hay desabastecimiento, etc. (43, 80-82, 129, 188, 224).

Por último, en todos los **EUM** descriptos en esta sección, surge un aspecto interesante al compararlos con la **OP**. Ambas metodologías compartieron las variables analizadas, las fichas de registro, las fuentes de datos y el tipo de pacientes analizados. Pero, en los **EUM** no sólo se encontraron ejemplos en todas las categorías de MND, 34 nuevos respecto a la **OP** (4 NCA, 7 de FH y 23 de OL) sino que también, se pudo calcular la prevalencia del problema en las poblaciones estudiadas.

#### **5.4.5- CONCLUSIONES**

Los **EUM-HIM** han demostrado en forma especial, que los medicamentos prescritos en pediatría presentan problemas asociados a las FH y al uso OL. Esta situación fue analizada más en detalle en el estudio de **OP** (sección 5.3). Los resultados encontrados en ambos períodos no mostraron diferencias en la cantidad de pacientes expuestos a prescripciones de MND, según los períodos estacionales. Se identificó la misma prevalencia tanto para el estudio prospectivo realizado durante tres meses consecutivos, como en el retrospectivo realizado con una muestra de pacientes durante 1 año (promedio 77% y 72% respectivamente).

Por otro lado, el **EUM-HNC** fue también de utilidad para determinar la prevalencia en pacientes ambulatorios, los que incluyeron a niños y adultos en su mayor porcentaje. La elaboración de PF representó una solución para un alto número de

pacientes (80%).

Entre los tres **EUM**, se describieron 85 ejemplos en total, 35 de los cuales fueron diferentes de los encontrados en el **EP**. Estos en su conjunto, pudieron incluirse en las tres categorías, y han contribuido a profundizar el problema que estudiamos.

De todos los **EUM** descritos, es de resaltar que, utilizando esta herramienta, se ha podido conocer la **prevalencia de necesidades de MND en los grupos analizados**: 75% promedio en pacientes internados en el HIM y 80% en los ambulatorios del HNC. Este es un resultado de gran valor para dar visibilidad, a la problemática que estudiamos, desde necesidades concretas detectadas en los pacientes. Cabe destacar que, la prevalencia, en el caso del contexto internacional, es un indicador clave que inicia y define el proceso por medio del cual un fármaco puede llegar a ser designado y aprobado como huérfano (Capítulo 4). Este indicador, utilizado en países con leyes de MH, incluye sólo a los pacientes con ER, sin contemplar el problema de otros pacientes que, sin conformar una población pequeña, pueden necesitar un MND.

Nuevamente, los resultados alcanzados se obtuvieron aplicando una herramienta de la farmacoepidemiología, que si bien se encuentra perfectamente disucida, nunca fue utilizada para profundizar en la problemática de la “no disponibilidad de los medicamentos”.



# INTEGRACIÓN

---

## 6.1- ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS: ANÁLISIS DE ESTRATEGIAS, METODOLOGÍAS Y CASOS DESCRIPTOS DE MND

En esta sección se muestra una recopilación de todos los estudios realizados en esta tesis. A partir de la recopilación, se realizó un análisis interno y externo integrado de las estrategias utilizadas para llevar a cabo cada estudio y de las metodologías empleadas en cada uno. También, se agruparon todos los MND identificados en cada categoría, destacando a los diez más descriptos en el conjunto de investigaciones realizadas.

### 6.1.1- ESTRATEGIAS

Las estrategias para conseguir el apoyo y la participación de las instituciones sanitarias y de sus profesionales, fueron fundamentales para el desarrollo de cada investigación y formaron parte de la logística de cada estudio. El empleo de las mismas ha contribuido positivamente para llevar adelante las actividades planeadas en esta tesis. Estas estrategias consistieron, básicamente en:


- ✍ Utilización de convenios entre la Universidad y las diferentes instituciones. En cada nota, invitación o informe entregado se hacía referencia a su existencia, como respaldo institucional.

- ✍ Obtención de autorizaciones oficiales por escrito. Esto se realizó siempre respetando los niveles de jerarquía (ej., ministerio de salud, dirección del hospital, comité de capacitación y docencia, jefe del servicio).

- ✍ La nota de invitación para participar iba acompañada de un breve resumen de la investigación. El resumen incluía, los objetivos del estudio y, además, se adjuntaba el protocolo de trabajo, para la consideración de quien corresponda.

- ✍ Devolución de resultados. Cada vez que se finalizaba una actividad, se entregaban informes escritos y, de ser posible, se realizaban presentaciones orales en

las reuniones clínicas de cada institución participante. Esto proporcionaba seguridad a los participantes de que su contribución era utilizada para los fines propuestos. Además, permitía convocar más interesados en colaborar o involucrarse en otras actividades del proyecto.

 **Búsqueda de consenso.** La puesta en marcha de las actividades eran coordinadas con quienes participarían de ella. De ser posible, se intentaba involucrarlos, de manera tal que fueran contempladas sus necesidades y se pudiera dar continuidad a la vinculación establecida.

### **6.1.2- ANÁLISIS DE LAS FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN LA TESIS**

Las ventajas o fortalezas y las limitaciones o debilidades de cada estudio eran propias de cada metodología empleada, del tipo de informantes y de la procedencia de la información. La identificación de cada una de ellas nos permitió, en el caso de las primeras, tomarlas como base para la realización de próximos estudios, cuando procediese. En el caso de las segundas, eran tenidas en cuenta para asumir actitudes superadoras o complementarias, que permitieran alcanzar los objetivos generales propuestos. Cada investigación realizada tuvo vinculación en algún punto con otro estudio, ya sea para complementarse, como para servir de punto de partida para uno nuevo. En la Tabla 6.1 se resume el análisis realizado.

**TABLA 6.1.** Análisis de fortalezas/ventajas y debilidades/limitaciones de los estudios realizados

FORTALEZAS - VENTAJAS	DEBILIDADES - LIMITACIONES
<b>ANÁLISIS DE NORMATIVAS</b>	
-Existencia en línea de normativas -No se requiere de gestiones con intermediarios para obtener la información a analizar	-Dificultad de la localización de las diferentes resoluciones, decretos, etc, que surgen de una misma ley. La organización de las mismas en las páginas web consultadas suele ser por años y no por temas
<b>ANÁLISIS DE LISTAS DE MH</b>	
-Existencia en línea de la mayoría de las listas de MH. -Se pudo trabajar con todo el universo de MH -No se requiere de gestiones con intermediarios para obtener la información a analizar.	-Dinamismo en la designación y aprobación de MH hace que todo cambie rápidamente, necesidad de actualización permanente de los listados. -No todas las listas están en Internet o actualizadas (Singapur, Colombia, Japón).
<b>ANÁLISIS DE IMPORTACIÓN POR VUCM</b>	
-Obtención de datos objetivos de medicamentos solicitados para la importación por esa vía. -Universo completo y menos sesgado en cuanto a necesidades de medicamentos NCA. -Colaboración de un profesional en ANMAT para la entrega de los datos.	-No hay información sobre datos de los pacientes. -No registra información sobre profesionales solicitantes. -No hay información sobre la procedencia de la solicitud. -Falta de registro de los criterios de evidencia científica para dar curso favorable a la autorización.

FORTALEZAS - VENTAJAS	DEBILIDADES - LIMITACIONES
<b>ANÁLISIS DE PROGRAMAS NACIONALES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Información objetiva de medicamentos empleados en ED.</li> <li>-Posibilidad de conocer la realidad del suministro de medicamentos para ED.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dificultad para localizar a los referentes de los programas. Información no disponible en línea.</li> <li>-Cambios políticos, producen cambios en las cedes y referentes de los Programas</li> </ul>
<b>ENCUESTA A PROFESIONALES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Muestra estadísticamente representativa de la profesión.</li> <li>-Contacto directo con los informantes.</li> <li>-Detección de profesionales motivados e incentivación de otros.</li> <li>-Un solo entrevistador: uniformidad en la toma de datos.</li> <li>-Número importante de ejemplos descriptos.</li> <li>-Devolución a profesionales entrevistados: valoración de la importancia de aportes individuales. Difusión de resultados a los profesionales no incluidos en el muestreo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Muestra no representativa de la especialidad ni de los grupos vulnerables de pacientes.</li> <li>-Poco tiempo de algunos profesionales, interrupciones en la realización de la encuesta.</li> <li>- Necesidad de recurrir a la memoria para dar ejemplos (sesgo de memoria).</li> <li>-Desconocimiento del tema de algunos entrevistados.</li> <li>-Tiempo del investigador para contactar a toda la muestra.</li> <li>-Datos subjetivos: necesidad de contrastar con la realidad.</li> </ul>
<b>ENCUESTA A ASOCIACIONES DE PACIENTES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Participación en la elaboración de la encuesta de un grupo que nuclea asociaciones de pacientes: positivo para conseguir un mayor compromiso para participar.</li> <li>-El contacto telefónico permite una interacción directa con los involucrados y la comprensión sobre los objetivos del trabajo. Participación más activa.</li> <li>-La visión de quienes padecen el problema es muy clara y la respuesta es inmediata cuando se sienten útiles en la búsqueda de soluciones al problema que padecen.</li> <li>-Información obtenida sin intermediarios.</li> <li>-Detección de grupos motivados dónde profundizar la problemática (Ej. Duchenne Becker).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-El envío por mail de encuestas no permite una retroalimentación con el encuestado.</li> <li>-Encuestas no respondidas por el agobio de los destinatarios. Suelen ser objeto de múltiples tipos de encuestas.</li> <li>-Los llamados telefónicos suelen ser largos y tienen un costo que debe evaluarse.</li> <li>-Al no existir un lugar oficial que nuclea asociaciones de pacientes puede haberse omitido contactar a alguna de ellas.</li> </ul>
<b>VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA ACTIVA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Captación de nuevos motivados.</li> <li>-Datos objetivos que permitieron la detección de nuevos casos de MND y actuales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Relación muy baja entre reportes recibidos y formularios entregados.</li> <li>-Actividades diarias del profesional priorizadas al momento de realizar reportes.</li> <li>-Falta de hábito en las instituciones sanitarias, de participación en proyectos de investigación.</li> <li>-Falta de presencia visible del investigador.</li> </ul>
<b>VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA PASIVA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Recopilación de nuevos casos de MND a lo largo del tiempo.</li> <li>-Capta necesidades de MND frente a la confirmación de la pregunta cuando el profesional tiene dudas.</li> <li>-Los profesionales aportan datos a cambio de una respuesta con información a problemas concretos de los profesionales y pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No detecta necesidades de MND de situaciones ya conocidas de falta de disponibilidad.</li> <li>-Las consultas sobre problemáticas generales no permiten identificar a la cantidad de pacientes para los que se necesita un MND.</li> </ul>

FORTALEZAS - VENTAJAS	DEBILIDADES - LIMITACIONES
<b>OBSERVACIÓN PARTICIPANTE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Muestra representativa de especialidades referidas a grupos anátomo-farmacológicos más descritos y pacientes vulnerables.</li> <li>-Recopilación de nuevos casos de MND que pudieron relacionarse con los pacientes que los necesitaron.</li> <li>-Profundización de las actividades desarrolladas en cada servicio clínico.</li> <li>-Presencia del investigador, mayor intercambio de experiencias.</li> <li>-Motivación y aceptación de los servicios.</li> <li>-No representa para los participantes un tiempo extra a sus actividades diarias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ejemplos descriptivos de lo observado en ese período, no extrapolables.</li> <li>-Poco tiempo de toma de datos.</li> <li>-Un solo investigador limita la posibilidad de hacer observaciones en simultáneo.</li> </ul>
<b>ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Identificación de ejemplos de MND asociados a la necesidad de pacientes concretos.</li> <li>-Obtención de datos epidemiológicos reales sin intermediarios.</li> <li>-Colaboración en la toma de datos de farmacéuticos de los hospitales.</li> <li>-Profundización sobre situaciones de MND y detección de nuevos ejemplos.</li> <li>-Determinación de la prevalencia de necesidades de MND en poblaciones definidas.</li> <li>-Validez interna y externa.</li> </ul> <p>Cuando la toma de datos es retrospectiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Menor tiempo en la toma de datos. Toda la información registrada de un paciente está disponible.</li> </ul> <p>Cuando la toma de datos es prospectiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Interacción con todos los involucrados en el uso y necesidades de medicamentos: paciente, médico, farmacéutico, enfermera.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Registros no informatizados en algunas instituciones: demoran la toma de datos, limitan la información a conseguir.</li> </ul> <p>Cuando la toma de datos es retrospectiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Menor interacción con los profesionales y pacientes.</li> <li>-Datos no registrados no se pueden recuperar.</li> </ul> <p>Cuando la toma de datos es prospectiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Registros utilizados por varios profesionales a la vez, ocasiona demoras para la obtención de la información. Mayor tiempo en la toma de datos.</li> </ul>

La integración de toda la información obtenida en los diferentes estudios fue de gran utilidad para la comprensión en profundidad de los diferentes aspectos vinculados a la problemática estudiada.

### **6.1.3- MND MÁS DESCRIPTOS EN CADA CATEGORÍA**

En todos los estudios realizados, se detectaron situaciones relacionadas a MND y se describieron numerosos ejemplos, obteniéndose de cada uno nuevos casos. La cantidad de ejemplos diferentes muestra la importancia de todos los estudios realizados, el dinamismo con el que se produce la información y la necesidad de continuar trabajando en el área (Tabla 6.2).

**TABLA 6.2.** Número de MND y ejemplos más descriptos en los estudios de esta tesis, clasificados por categoría

	NCA	FH	OL
<b>VUCM</b>	206	22	-
<b>ENCUESTAS</b>	371	177	114
<b>VE</b>	52	39	18
<b>OP</b>	16	27	6
<b>EUM</b>	9	31	38
<b>Total de ejemplos</b>	676	274	176
<b>Diez ejemplos más descriptos</b>	Alprostadil (*) Azul de metileno Fosfato de Na y K Hidrato de cloral Isoniacida Morfina Prazocina Procarbazina (*) Riboflavina Tetrabenazina (*)	Ácido ursodesoxicólico Enalapril Espironolactona Fenobarbital Indometacina Lorazepam Omeprazol Propranolol Sildenafil Zinc	Ácido valproico Adrenalina Bevacizumab Carbamazepina Ibuprofeno Midazolam Misoprostol+diclofenac Propranolol Rituximab Sildenafil
(*) En listas de MH			

Se puede observar en la Tabla 6.2 la diversidad de situaciones en el marco de los enfoques clásicos y no clásicos. Entre los ejemplos hay MND para ED como la isoniacida, usada en el tratamiento de la tuberculosis; para ER como la riboflavina requerida para metabolopatías y para síntomas comunes como la morfina, utilizada para el tratamiento de dolor (aprobada y no comercializada).

Además, se vuelve a reflejar la diferencia entre nuestra realidad y la de los países centrales ya que sólo alprostadil, procarbazina y tetrabenzina están en listas de MH. La necesidad de FH se ve como un claro problema para la población pediátrica, como así también lo es el uso *off-label*.

Respecto de los grupos anátomo-terapéuticos del código ATC analizados en todos los estudios de esta tesis, se observa entre los más prevalentes al grupo A (tracto alimentario y metabolismo) que está presente en todos; al L (antineoplásicos) que sólo se observa en las listas de MH y en el análisis solicitudes por VUCM; al N (sistema nervioso) que se destaca en todos los trabajos de campo. Las diferencias entre nuestra realidad y la de los países centrales vuelven a remarcarse desde este punto de análisis.

## 6.2- ANÁLISIS DE CASOS TESTIGOS

A continuación se presentan algunos ejemplos que se espera sirvan como **casos testigos**. Es una descripción resumida, que intenta resaltar los diferentes aspectos de las problemáticas discutidas en los capítulos precedentes, tomando como marco el ciclo integral del medicamento.

### 6.2.1. UNA ER, CON MUCHAS OPCIONES FARMACOTERAPÉUTICAS

#### HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

##### Descripción y clasificación de la enfermedad

Se define como hipertensión pulmonar o hipertensión arterial pulmonar (HAP) al aumento de la presión en las arterias pulmonares (> 25 mmHg en reposo o >30 mmHg al esfuerzo). La HAP es una enfermedad crónica, y además, es un estado hemodinámico y patofisiológico que puede encontrarse en muchas enfermedades (230, 231).

Puede clasificarse en primaria (actualmente conocida como idiopática) cuando se desconoce su origen; o secundaria, cuando la provoca una enfermedad que repercute en los fenómenos de vasoconstricción y vasodilatación arterial pulmonar. La clasificación clínica de la HAP ha sufrido una serie de cambios desde la primera versión propuesta en 1973 hasta llegar a la más reciente en 2003 (230). La misma se detalla a continuación:

- Grupo I: hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- Grupo II: hipertensión pulmonar asociada a enfermedad de ventrículo izquierdo.
- Grupo III: hipertensión pulmonar asociada con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia.
- Grupo IV: hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica.
- Grupo V: miscelánea.

##### Epidemiología

Los datos encontrados en la literatura, en relación a la epidemiología de esta enfermedad, es la que se describe a continuación:

- En EEUU, la HAP idiopática es responsable de 125-150 muertes por año y tiene una incidencia anual promedio de aproximadamente 1-3 casos por millón de habitantes. La incidencia internacional de HAP es similar a la de EEUU (160). Se encuentra descrita como ER de la NORD, pero esta no describe datos de la prevalencia (57).

-La prevalencia en la UE es de 1-9 de cada 100.000 habitantes (52)



### Tratamientos propuestos según guías internacionales (230, 231)

Hasta el año 1990, no había ningún tratamiento aceptado por la profesión médica para la HAP, pero ahora los pacientes tienen varias opciones, aunque todavía no hay cura conocida. Las metas de los tratamientos para pacientes con HAP, con medicamentos, oxígeno y/o trasplante, son:

- Tratar la causa fundamental.
- Reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida
- Disminuir el desarrollo de coágulos de sangre y aumentar el abastecimiento de sangre y oxígeno al corazón, para reducir su carga de trabajo.

El tratamiento de los pacientes con HAP no puede verse como una simple prescripción de fármacos. Se caracteriza por una estrategia compleja, que incluye la evaluación de la gravedad, las medidas generales y de apoyo, la valoración de vasorreactividad, el cálculo de la eficacia y la combinación de diferentes fármacos e intervenciones.

Con relación al tratamiento farmacológico, se puede hablar de terapias de apoyo y de terapias específicas. Dentro de las primeras, se encuentran fármacos que no son específicos para la HAP, pero que mejoran los síntomas derivados de la insuficiencia cardíaca (diuréticos, digoxina), o del estado pro-coagulante (anticoagulantes orales). El aporte suplementario de oxígeno se debe dispensar a aquellos pacientes que tengan un nivel de oxígeno bajo en situación basal (presión parcial de oxígeno en sangre < 60 mmHg). Como tratamientos específicos se mencionan 4 tipos y son los siguientes:

- Antagonistas de los canales de calcio: nifedipina, diltiazem y amlodipina
- Prostaciclina y análogos: epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost
- Antagonistas de la endotelina: bosentan, sitaxetan, ambrisentan
- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: sildenafil, tadalafil

### Información proveniente de fuentes de MBE sobre los tratamientos para HAP


📖 Metaanálisis: un trabajo publicado en 2010 sobre la efectividad de los tratamientos para HAP (232), concluye lo siguiente:

- El efecto que producen en “la distancia que pueden recorrer los pacientes” es de 6 minutos más, lo que representa menos de la mitad de lo que se puede lograr con un buen programa de ejercicios.
- Se observó una disminución del 39% de la mortalidad, pero el mecanismo por el cual disminuye sigue siendo una incertidumbre.
- Los tiempos en los que se realizan los ensayos clínicos son demasiado cortos, como para sacar conclusiones relevantes sobre la efectividad real de estos tratamientos.

📖 Las revisiones encontradas en Cochrane Plus (233) se resumen en la Tabla 6.3

**TABLA 6.3.** Evidencia de tratamientos farmacológicos en HAP, según Cochrane Plus

Título	Conclusiones
Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar (2009)	Los antagonistas de los receptores de la endotelina pueden aumentar la capacidad para el ejercicio, mejorar la clase funcional de la WHO, prevenir el deterioro de la clase funcional de la WHO, reducir la disnea y mejorar las variables hemodinámicas cardiopulmonares en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar con clase funcional II y III de la WHO. Sin embargo, sólo hubo una tendencia de los antagonistas de los receptores de la endotelina a reducir la mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Los datos de eficacia son más fuertes en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática
Sildenafil para la hipertensión pulmonar en neonatos (2008)	No se ha establecido aún la seguridad y la efectividad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y su uso debe restringirse al contexto de los ensayos controlados aleatorios. Es necesario realizar ensayos controlados aleatorios adicionales con poder adecuado para comparar el sildenafil con otros vasodilatadores pulmonares en recién nacidos moderadamente enfermos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
Oxido nítrico inhalado para el tratamiento postoperatorio de la hipertensión pulmonar en lactantes y niños con cardiopatía congénita (2008)	No se observaron diferencias con el uso del Oxido Nítrico en comparación con el control en la mayoría de las medidas de resultado evaluados. No se dispuso de datos como mortalidad a largo plazo y resultado del neurodesarrollo. Fue difícil establecer conclusiones válidas debido a cuestiones relacionadas con la calidad metodológica, sesgo, tamaño de la muestra y heterogeneidad
Prostaciclina para la hipertensión pulmonar en adultos (2008)	Existen pruebas de que la prostaciclina intravenosa, además del tratamiento convencional a las dosis tolerables optimizadas por ajuste, puede conferir algunos beneficios a corto plazo (hasta 12 semanas de tratamiento) en la capacidad para el ejercicio, la clase funcional y la hemodinámica cardiopulmonar. Hay también algunas pruebas de que los pacientes con la enfermedad más grave, de acuerdo con la clase funcional, mostraron una mayor respuesta al tratamiento

 Evidencia de seguridad y eficacia de los tratamientos específicos. En la Tabla 6.4 se especifica el grado de evidencia y recomendación, y la fuerza de la evidencia, para cada medicamento, según la clasificación de Drugdex de Micromedex (158).

**TABLA 6.4.** Evidencia de seguridad y eficacia de los medicamentos para HPA <sup>a</sup>

Medicamento	Indicación	Eficacia	Fuerza de la recomendación	Fuerza de la evidencia
Epoprostenol	Hipertensión pulmonar	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIb	Adulto: categoría B
	Hipertensión pulmonar primaria	Adulto: efectivo	Adulto: clase IIa	Adulto: categoría B
	Hipertensión pulmonar secundaria	Adulto: clase I	Adulto: clase IIa	Adulto: categoría B
Iloprost	HAP	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIb	Adulto: categoría B
Treprostinil	HAP OMS grupo I	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIb	Adulto: categoría B
Beraprost	Hipertensión Pulmonar	Adulto y Niño: clase IIb	Adulto: clase III Niño: clase III	Adulto: categoría B Niño: categoría B
Bosentan	Síndrome de Eisenmenger, OMS clase III HAP	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIa	Adulto: categoría B
	HAP	Adulto: clase I	Adulto: clase IIa	Adulto: categoría B
	Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIb	Adulto: categoría B
Sitaxetan	Hipertensión Pulmonar	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIb	Adulto: categoría B
Ambrisentan	HAP OMS grupo I	Adulto: clase I	Adulto: clase IIa	Adulto: categoría B
Sildenafil	Hipertensión pulmonar del alta altitud	Adulto: clase IIa	Adulto: clase III	Adulto: categoría B
	Hipertensión pulmonar	Adulto: clase IIa Niño: clase IIa	Adulto: clase IIa Niño: clase IIb	Adulto: categoría B Niño: categoría B
Tadalafil	Hipertensión pulmonar	Adulto: clase IIa	Adulto: clase IIa	Adulto: categoría B

a) Información obtenida de Micromedex (158)  
 -Eficacia: clase I (efectivo), clase IIa (evidencia a favor), clase IIb (evidencia inconclusa), clase III (inefectivo)  
 -Fuerza de la recomendación: clase I (recomendado), clase IIa (recomendado en la mayoría de los casos), clase IIb (recomendado en algunos casos), clase III (no recomendado)  
 -Fuerza de la evidencia: categoría A (evidencia basada en metaanálisis, de ensayos controlados aleatorios, con homogeneidad de resultados realizados con gran número de pacientes), categoría B (evidencia basada en metaanálisis de ensayos controlados no aleatorios con resultados contradictorios que incluyeron un número pequeño de pacientes o con importantes defectos metodológicos), categoría C (evidencia basada en opiniones de expertos, consensos, reporte de casos o serie de casos), no evidencia

### Medicamentos para HAP en listas de MH y comparación con Argentina

Se encontraron 25 MH diferentes en las listas de FDA (127) y EMA (128) , siendo 9 de ellos comunes a ambas (Tabla 6.5).

**TABLA 6.5.** Medicamentos para HPA existentes en listas de MH de FDA y EMA a diciembre 2010

ATC	Principio Activo	Lista de MH
Sin ATC	2-Metoxiestradiol	FDA
Sin ATC	2-{4-(5,6-difenilpirazin-2-Yl)(Isopropil)Amino Butoxi}-N-(Metilsulfonil) Acetamida	FDA-EMA
Sin ATC	5-((4-(6-Clorotieno 2,3-D Pirimidina-4-Ylamino)Piperidin-1-Yl)Metil)-2-Fluorobenzonitrilo Monofumurato	FDA
C02KX02	Ambrisentan	FDA-EMA
sin ATC	Aviptadil o Péptido intestinal vasoactivo	FDA-EMA
B01AC19	Beraprost	FDA-EMA
C02KX01	Bosentan	FDA-EMA
C03BX03	Cicletanina Clorhidrato	FDA
Sin ATC	Elafin	EMA
B01AC09	Epoprostenol sódico	FDA
Sin ATC	Iferanserina (S-Mpec)	FDA
B01AC11	Iloprost Solución para inhalación	FDA-EMA
L01XE01	Imatinib	FDA
sin ATC	Macitentan	FDA
sin ATC	Metil 4,6-diamino-2-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo3,4-b piridina-3-yl-5-pirimidinil(metil)carbamato	EMA
G04BE03	Sildenafil citrato	EMA
Sin ATC	Sitaxsentan sódico	FDA-EMA
Sin ATC	Dicloroacetato de sodio	FDA
V03AB08	Nitrito de sodio	FDA
R07AX01	Óxido nítrico	FDA
G04BE08	Tadalafilo	FDA
G02CB06	Tergurida	FDA-EMA
B01AC21	Treprostinil (iv/sc)	FDA-EMA
B01AC21	Treprostinil dietanolamina (oral)	EMA
B01AC21	Treprostinil (Inhalatorio)	FDA

De los 9 MH comunes en las listas, 7 (78%) pertenecían al mismo laboratorio. Además, el 48% (n=12) de los MH para HAP también están designados para otras indicaciones raras, como se observa en la Tabla 6.6.

**TABLA 6.6.** Cantidad de indicaciones por MH en listas de FDA y EMA diciembre de 2010

Lista	MH solo para HAP	MH con 2 indicaciones*	MH con 3 indicaciones*	MH con 4 indicaciones*	MH con 5 o más indicaciones*
FDA n=21	11 (52%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	4 (19,5%)
EMA n=13	7 (54%)	4 (31%)	2 (15%)	0	0

\* Incluyendo HAP

El análisis comparativo con Argentina mostró que de los 25MH el 40% (n=10) está autorizado por ANMAT (86), y el 70% (n=7) está efectivamente disponible en el mercado (Tabla 6.7).

**TABLA 6.7.** Comparación de MH para HPA con Argentina a diciembre de 2010

ATC	Principio Activo	Autorizado ANMAT (marca y laboratorio)	Comercializado
sin ATC	2-Metoxiestradiol	No	-
sin ATC	2-{4- (5,6-difenilpirazin-2-Yl)(Isopropil)Amino]Butoxi}-N-(Metilsulfonil) Acetamida	No	-
sin ATC	5-((4-(6-Clorotieno2,3-D Pirimidina-4-Ylamino)Piperidin-1-Yl)Metil)-2-Fluorobenzonitrilo Monofumurato	No	-
C02KX02	Ambrisentan	Volibris (Glaxo)	No
sin ATC	Aviptadil o péptido intestinal vasoactivo	No	-
B01AC19	Beraprost	No	-
C02KX01	Bosentan	Tracleer (Biotoscana) Usenta (Monte Verde)	Sí (Tracleer) \$17000 (56comp)
C03BX03	Cicletanina Clorhidrato	Cicletanina Phoenix (phoenix) Tensaten (phoenix)	No
sin ATC	Elafin	No	-
B01AC09	Epoprostenol sódico	Epoprostenol (Fada) Flolan (Glaxo)	certificados vencidos
sin ATC	Iferanserina (S-Mpec)	No	-
B01AC11	Iloprost Solución para inhalación	Ventavis (Bayer)	Sí \$8300 x 30amp
L01XE01	Imatinib	Agalcel (Tuteur) Glivec (Novartis) Imatinib Elea (Elea) Imatinib LKM (LKM) Timab (LKM) Mesinib (Varifarma) Tagonib (Microsules) Ziatir (Richmond)	Sí
sin ATC	Macitentan	No	-
sin ATC	Metil 4,6-diamino-2-1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazolo 3,4-b piridina-3-yl-5-pirimidinil(metil)carbamato	No	-
G04BE03	Sildenafil citrato	muchas marcas	Sí
sin ATC	Sitaxsentan sódico	No	-
sin ATC	Dicloroacetato de sodio	No	-
V03AB08	Nitrito de sodio	No	-
R07AX01	Óxido Nítrico	Inomax (Linde Gas)	Sí \$13,200/60hs
G04BE08	Tadalafilo	Cialis (Eli Lilly) LC 2240 (Casasco) Legilon (Temis Lostalo) Tadalafilo Lazar (Lazar)	Sí
G02CB06	Tegurida	No	-
B01AC21	Treprostinil sódico (ev/sc)	Remodulin (Bagó)	Sí
B01AC21	Treprostinil dietanolamina (oral)	No	-
B01AC21	Treprostinil (Inhalatorio)	No	-

## Historia del descubrimiento y desarrollo de un medicamento para HAP: epoprostenol

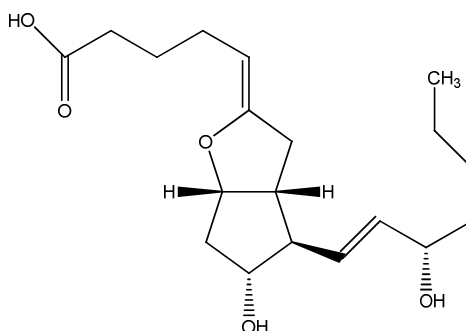
Nomenclatura (234):

\*DCI (español): epoprostenol

\*Sinónimos: PGI<sub>2</sub>, prostaciclina, prostaglandina I<sub>2</sub>

\*Nombre IUPAC: 5-(3aR,4R,5R,6aS)-5-hidroxi-4-(1E,3S)-3-hidroxi-oct-1-en-1-il-hexahidro-2H-ciclopenta b furan-2-ilideno pentanoico ácido

\*Estructura química:



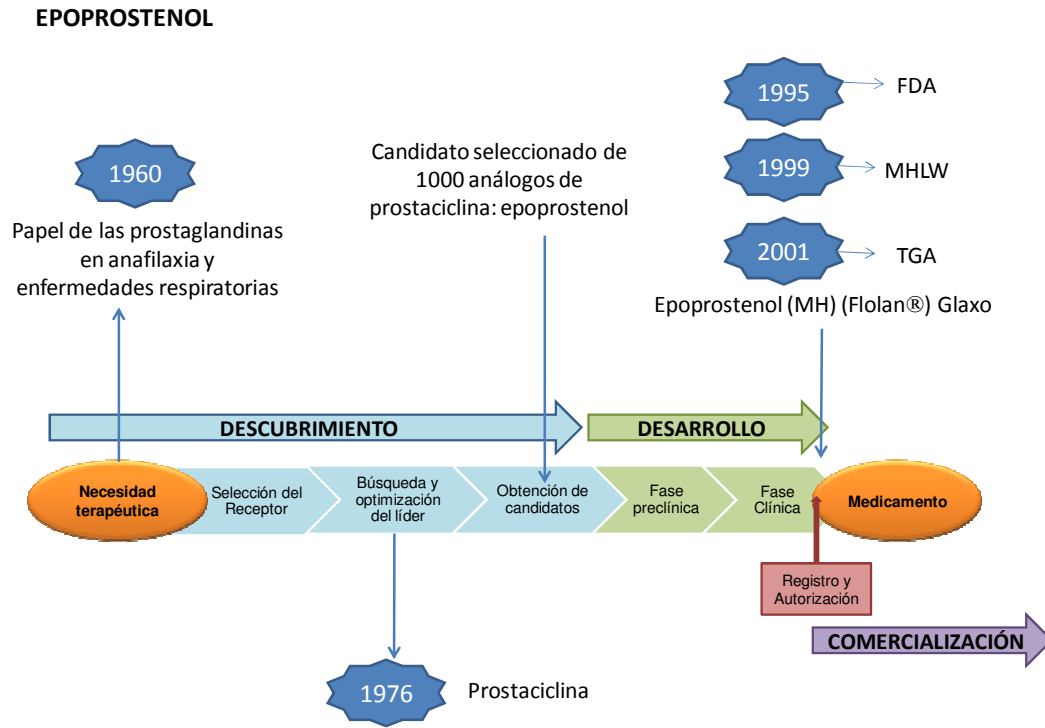
Durante la década de 1960, un equipo de investigación comenzó a explorar el papel de las prostaglandinas en la anafilaxia y las enfermedades respiratorias. Descubrieron que la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios orales actuaban inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Este grupo identificó un mediador lipídico que llamaron "PG-X", el cual inhibe la agregación plaquetaria. PG-X, más tarde conocido como prostaciclina 1, la que era 30 veces más potente que cualquier otro de los entonces conocidos agentes anti-agregantes. Este hallazgo crítico, abrió la puerta a una comprensión más amplia del papel de las prostaglandinas en el organismo.

En 1976, se publicó el primer documento sobre la prostaciclina, en la revista científica *Nature*. La prostaciclina nativa demostró ser inestable en solución, con tendencia a una rápida degradación. Esto representó un reto tanto para los experimentos *in vitro*, como para sus aplicaciones clínicas. Para superar esta limitación, el equipo de investigación continuó la investigación en un intento de aprovechar el éxito de la molécula prototipo. Se sintetizaron casi 1.000 análogos (235).

En 1990 se publicó el primer estudio aleatorizado, en un pequeño número de pacientes, con una sustancia llamada epoprostenol. Esta demostró inducir una rápida mejoría de los parámetros hemodinámicos, respecto al grupo tratado convencionalmente, y un aumento de la capacidad de esfuerzo, que se mantuvo a los 18 meses (235).

Epoprostenol fue aprobado por la FDA en 1995, como MH para HAP por laboratorio Glaxo. El mismo, consiguió luego la autorización como MH por la MHLW (Japón, 1999) y en el 2001 por la TGA (Australia). En Argentina es un MND que se categoriza como NCA. Está registrado, desde 2007, por laboratorios Fada y desde 2009, por laboratorios Glaxo, pero ninguno de ellos lo ha comercializando.

En la Figura 6.1 se resumen los hitos más importantes en la historia del descubrimiento y desarrollo del epoprostenol.



**FIGURA 6.1.** Historia de la I+D de epoprostenol

## 6.2.2. UN MEDICAMENTO HUÉRFANO, VIEJO Y PARA MUCHAS ENFERMEDADES

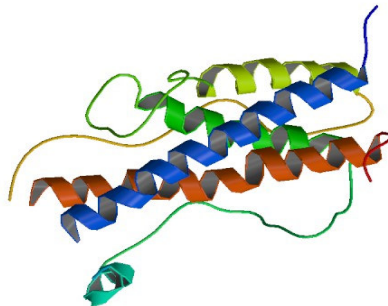
### SOMATROPINA

**Nomenclatura** (234)

\*DCI (español): somatropina

\*Sinónimos: CB-311, HGH, Hormona de crecimiento humano, LY-137998, Somatropiini, Somatropin, Somatropinas, Somatropine, Somatropinum, Szomatropin, GH

\*Estructura química:



### Clasificación

La OMS la clasifica con el código ATC H01AC01, ubicándola dentro del grupo anátomo-farmacológico (H), es decir, entre las preparaciones hormonales de uso sistémico (7).

### Características químicas

La somatropina es una hormona del crecimiento humana sintética, con la estructura normal del componente principal (22 K) de la hormona del crecimiento natural de la hipófisis humana. Consta de una sola cadena polipeptídica de 191 aminoácidos, con puentes disulfuro. La somatropina humana u hormona de crecimiento humana (hGH) es diferente de la de otras especies, residiendo su gen en el cromosoma 17. Los seres humanos no responden a la GH de otras especies, ya que sus receptores son específicos (234, 236).

### Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Su mecanismo farmacológico es del tipo anabólico y metabólico. La acción anabólica fundamental es estimular el crecimiento longitudinal del esqueleto y, en general, el crecimiento de los tejidos en la vida posnatal, no intrafetal. Para ello, estimula la división celular y, por lo tanto, la síntesis de ADN y de proteínas en los diversos tejidos: óseo, adiposo, muscular, hígado, riñón, corazón, etc. No modifica, sin embargo, el contenido ni la síntesis de ADN cerebral. El mecanismo por el que la GH estimula el crecimiento es todavía controvertido, aunque su acción *in vivo* es muy clara, *in vitro* es difícil de demostrar. Se ha propuesto que su acción somatotropa está mediada por las somatomedinas, o factores de crecimiento de tipo insulina. Se ha demostrado, también, la acción estimulante directa de la GH sobre el crecimiento y la división celular de otros tejidos, así como una especial capacidad para provocar la diferenciación de células preadiposas, en adipositos y de mioblastos en células musculares (236).

### Situación en listas de MH

El análisis de somatropina en las listas de MH de FDA (127) muestra que ha obtenido estatus de MH para 16 indicaciones diferentes. En la Tabla 6.8 se muestra la clasificación de somatropina en FDA, junto a los datos del laboratorio patrocinador, las fechas de designación y aprobación, en los casos que corresponda. La somatropina sólo ha sido designada por la EMA (128), para la caquexia en pacientes con HIV (Laboratorio Merck Serono Europe Limited).

**TABLA 6.8.** Somatropina en listas de MH de FDA a diciembre de 2010

Fecha de designación	Indicación Designada	Indicación Aprobada	Fecha de aprobación	Laboratorio
05/11/1987	Estatura corta asociada al Síndrome de Turner			Novo Nordisk Pharmaceuticals
08/05/1990	Estatura corta asociada al Síndrome de Turner	Estatura corta asociada al Síndrome de Turner en pacientes con hipófisis no cerrada (*)	30/12/1996	Eli Lilly and Company
23/03/1989	Estatura corta asociada al Síndrome de Turner.	Falla de crecimiento asociada al Síndrome de Turner	30/12/1996	Genentech, Inc.
01/09/1987	Adjuvante de la inducción de la ovulación en mujeres con infertilidad debido a hipogonadismo hipogonadotrófico u oclusión bilateral tubal o infertilidad inexplicable en pacientes sometidos a procedimientos de fertilización <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i>			Novo Nordisk Pharmaceuticals
12/02/1993	Caquexia asociada a SIDA			Bio-Technology Gral Corp.
16/03/2004	Pacientes con HIV y acumulación adiposa			EMD Serono, Inc.
26/03/1996	Niños con SIDA asociado a problemas en el crecimiento asociados a caquexia.			EMD Serono, Inc.
15/11/1991	Catabolismo y pérdida de peso asociado a SIDA	Caquexia en SIDA (*)	23/08/1996	EMD Serono, Inc.
09/08/2006	Estatura corta en pacientes con síndrome de Noonan	Estatura corta en pacientes con síndrome de Noonan	31/05/2007	Novo Nordisk Inc.
03/05/1989	Para aumentar la retención de nitrógeno en pacientes hospitalizados con quemaduras severas			EMD Serono, Inc.
06/03/1995	Para uso solo o en combinación con glutamina en tratamiento de intestino corto	Tratamiento de intestino corto en pacientes con soporte nutricional	01/12/2003	EMD Serono, Inc.
06/07/1999	Estatura corta en pacientes con síndrome de Prader-Willi	Tratamiento prolongado de niños con problemas de crecimiento debido a síndrome de Prader-Willi (*)	20/06/2000	Pharmacia & Upjohn
15/12/2005	Estatura baja en niños con deficiencia de Shox	Estatura baja en niños con deficiencia de Shox con epífisis no cerrada (*)	01/11/2006	Eli Lilly and Company
06/03/1985	Tratamiento a largo plazo de niños con deficiencia de crecimiento debido a la falta de una adecuada secreción de GH endógena.			Genentech, Inc.
06/09/1994	En adultos con deficiencia de GH (*)			Pharmacia & Upjohn
06/03/1987	Deficiencia de GH orgánica o idiopática en niños con retraso del crecimiento	Tratamiento a largo plazo de niños con fallas de crecimiento debido a inadecuada secreción de GH (*)		EMD Serono, Inc.
28/10/1999	Tratamiento a largo plazo de niños con deficiencia de crecimiento debido a falta de adecuada secreción endógena de GH	Tratamiento a largo plazo de niños con deficiencia de crecimiento debido a falta de adecuada secreción endógena de GH para administrar una o dos veces por mes		Genentech, Inc.
10/07/1987	Niños con problemas de crecimiento por inadecuada secreción de GH	Tratamiento a largo plazo de niños con fallas de crecimiento o inadecuada secreción endógena GH (*)	08/03/1987	Novo Nordisk Pharmaceuticals



Fecha de designación	Indicación Designada	Indicación Aprobada	Fecha de aprobación	Laboratorio
12/06/1986	Tratamiento a largo plazo de niños con deficiencia de crecimiento debido a falta de adecuada secreción endógena de GH.			Eli Lilly and Company
04/08/1989	Retardo de crecimiento debido a fallos renales	Niños con problemas de crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica (*)	17/11/1993	Genentech, Inc.
18/11/1996	Como terapia de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos luego del cierre de hipófisis.	Como terapia de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos luego del cierre de hipófisis	15/12/1997	Genentech, Inc.
27/12/2000	Fallas de crecimiento en niños que nacieron pequeños para la edad gestacional.	Fallas de crecimiento en niños que nacieron pequeños para la edad gestacional que no manifiestan crecimiento a los 2 años (*)	25/07/2001	Pharmacia and Upjohn Company

(\*) Indicaciones autorizadas por ANMAT

### Autorización de somatropina en Argentina

En Argentina, la ANMAT (86) ha autorizado, 7 marcas comerciales de somatropina frasco ampolla, las que se detallan en la Tabla 6.9. Las indicaciones aprobadas en nuestro país, coinciden con alguna de las especificadas en las listas de MH (Tabla 6.8).

**TABLA 6.9.** Autorización de somatropina en Argentina a diciembre de 2010

NOMBRE REGISTRADO	CERTIFICADO	VIGENCIA	LABORATORIO
Biotrofin ®	46359	08/07/2012	Bio sidus \$1.740 x 12 ampollas
HHT ®	46109	11/04/2012	Bio sidus \$1.250 x 16 ampollas
Norditropin ®	41173	20/08/2007	Novo Nordisk Pharma \$4.700 x 1 lapicera
Genotropin ®	35130	06/05/2011	Pfizer \$2.824 x 16 ampollas
Hutrope ®	40911	30/07/2012	Eli Lilly \$3.000 x 18 ampollas
Omnitrope ®	55084	08/07/2014	Sandoz \$4.200 x 1 ampolla
Serostim ®	47627	22/01/2014	Merck Química \$4.686 x 24 ampollas

### Análisis de la epidemiología y evidencia del uso de somatropina

#### a) Corta estatura asociada a Síndrome de Turner

Epidemiología: se reporta una prevalencia de 1 a 5 por cada 10.000 habitantes de la UE y una incidencia de 1 de cada 5.000 nacidos vivos (52). Para EEUU se estiman que 1 de cada 2.000 nacimientos de niñas tienen Turner (160). Sin datos para Argentina.

Evidencia: efectiva en pediatría; recomendación en pediatría clase I; fuerza de la evidencia en pediatría, categoría B (158). GH aumenta el crecimiento a corto plazo en niñas con Turner y la estatura adulta. Sin embargo, las niñas tratadas con GH todavía son considerablemente más bajas que las otras mujeres en su vida adulta (233).

**b)** Adyuvante para la inducción de la ovulación en mujeres con infertilidad debido a hipogonadismo hipogonadotrópico o la oclusión tubaria bilateral o esterilidad sin causa aparente, que están llevando adelante procedimientos de fertilización *in vivo* o *in vitro*.

Epidemiología: sin datos

Evidencia: sin datos

**c)** Tratamiento de niños con problemas de crecimiento asociado a síndrome de desgaste por HIV/SIDA y **d)** Tratamiento de pacientes con síndrome de desgaste (wasting syndrome) asociado a HIV/SIDA

Epidemiología: sin datos.

Evidencia: efectivo en adultos; recomendación clase IIb en adultos; fuerza de la evidencia en adultos categoría B. Sin datos en pediatría (158).

**e)** Corta estatura en pacientes con Síndrome de Noonan

Epidemiología: para la UE se estima una incidencia entre 1 en 1000 y 1 en 2500 nacimiento vivos y la prevalencia en 1 a 5 cada 10000 habitantes (52). Para EEUU se observa la misma incidencia que en la UE (160). Sin datos en Argentina.

Evidencia: efectiva en pediatría; recomendación clase IIa en pediatría, fuerza de la evidencia para pediatría clase B (158).

**f)** Mejoras en la retención del nitrógeno en pacientes con quemaduras severas

Epidemiología: sin datos de prevalencia.

Evidencia: sin datos en drugdex (158). La somatropina, no redujo la duración de la hospitalización en la unidad de quemados en pacientes adultos con quemaduras graves (233).

**g)** Tratamiento de pacientes con síndrome de intestino corto

Epidemiología: las estimaciones de la incidencia y la prevalencia del síndrome de intestino corto son difíciles de hacer. La mayoría de las estimaciones se basan en los datos que describen los pacientes que requieren nutrición parenteral domiciliaria a largo plazo para el síndrome de intestino corto algunos datos de prevalencia disponibles estiman 2 por millón en UK y 1,8 por millón en España (160). Sin datos en orphanet (52) ni para Argentina.

Evidencia: efectiva en adultos; recomendación en adultos clase I; fuerza de la evidencia en adultos categoría B (158). El uso de somatropina mejora la calidad de vida mediante la reducción de la necesidad de nutrición parenteral y hay un ahorro de costos de atención de salud de los pacientes con síndrome de intestino corto (233).

**h)** Mejora de la composición corporal en pacientes de baja estatura con Síndrome de Prader Willi

Epidemiología: en Europa se estima que la enfermedad afecta a 1 de cada 25000 recién nacidos, prevalencia de 1 a 5 de cada 10000 (52). En EEUU se han reportado datos de prevalencia de 1 por cada 16000, otros de 1 por cada 25000 habitantes. Para Suecia se informaron tasas de prevalencia de 1 cada 8000 y de 1 cada 16000 en habitantes de Japón. Para el Reino Unido hay datos de 1 cada 45000 individuos (160). En Argentina se estiman 4000 casos (fundación spine).

Evidencia: efectivo en pediatría, recomendación en pediatría clase I; fuerza de la evidencia en pediatría, categoría B (158). Recomendado en edad temprana (233).

**i)** Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento y **j)** Terapia de reemplazo en pacientes adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento luego del cierre epifisiario

Epidemiología: la prevalencia en adultos no se conoce (160). No se encontraron datos para Argentina ni en Orphanet.

Evidencia: efectivo en adultos y pediatría; recomendación en adultos clase IIb y en niños clase I; fuerza de la evidencia en adultos y niños categoría B (158).

**k)** Niños de baja estatura con deficiencia del gen homeobox (SHOX)

Epidemiología: debido a la variación en el fenotipo, la prevalencia de los trastornos relacionados con el gen SHOX se desconoce (160). Sin datos en orphanet y otras listas de ER.

Evidencia: efectiva en pediatría; recomendada clase IIa en pediatría; fuerza de la evidencia con categoría B (158). GH es eficaz para mejorar el crecimiento lineal de los pacientes con diversas formas de Shox (233).

**l)** Niños con falta de secreción adecuada de la hormona de crecimiento endógena y **m)** Tratamiento idiopático u orgánico de la secreción de la hormona de crecimiento

Epidemiología: la tasa de incidencia descrita por algunos autores para EEUU es de 1 de cada 4.000 a 1 de cada 10.000 niños. Otros reportan 1 caso por cada 1800 niños en Sri Lanka o 1 caso por cada 30.000 niños en Newcastle, Reino Unido (160). No se encontraron datos para Argentina ni en Orphanet.

Evidencia: efectivo en adultos y pediatría; recomendación en adultos clase IIb y en niños clase I; fuerza de la evidencia en adultos y niños categoría B (158).

**n)** Retrasos de crecimiento asociado a fallas renales crónicas

Epidemiología: sin datos específicos, los datos existentes son sobre la insuficiencia renal crónica.

Evidencia: efectiva en pediatría; recomendación clase IIb en pediatría; fuerza de la evidencia en pediatría categoría B (158). Se observa un crecimiento de 4cm/año frente a controles pero no se observan beneficios en períodos mayores (233).

**o)** Problemas de crecimiento en niños que nacieron pequeños para la edad gestacional y **p)** Problemas severos de crecimiento por retrasos de crecimiento intrauterino

Epidemiología: sin datos

Evidencia: efectiva en pediatría; recomendación en pediatría clase IIa; fuerza de la evidencia en pediatría categoría B (158).

Lo descrito anteriormente muestra la falta de datos tanto epidemiológicos, como de evidencia científica del uso de somatropina en las indicaciones o ER que les permitieron acceder al estatus de MH.

## Historia del descubrimiento y desarrollo de somatropina (236)

Los primeros intentos de los investigadores estuvieron centrados en purificar la GH bovina, para su uso en seres humanos con deficiencia de GH. Sin embargo, dicha somatotropina tiene una estructura molecular diferente a la hormona del crecimiento humano, por lo que este tratamiento fue fallido.

La primera somatotropina terapéuticamente útil se obtuvo en 1958, a partir de hipófisis de cadáveres humanos. Se utilizaba un método de extracción con ácido acético, con los esfuerzos de un endocrinólogo de la Universidad de Massachusetts. Luego de conocerse el exitoso tratamiento en un joven de 17 años con la GH purificada, otros endocrinólogos empezaron a hacer los arreglos con morgues locales, con el fin de obtener las glándulas pituitarias de autopsia de cadáveres. Esta forma de la GH se conoce como cadáver-GH.

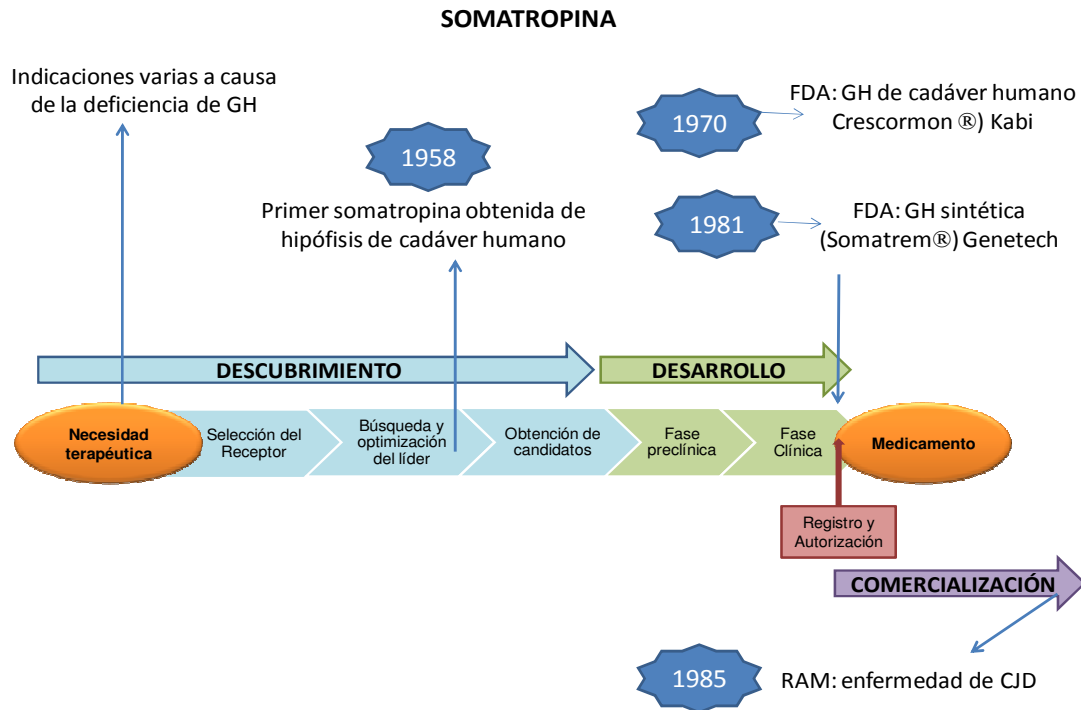
En 1960, el Instituto Nacional de Salud de los EEUU formó la Agencia Nacional de la Hipófisis, con el fin de controlar mejor la adquisición y distribución de cadáver-GH. Esta agencia realizó la adquisición a gran escala y la purificación del cadáver-GH y la distribuyó a los endocrinólogos, para el tratamiento de la deficiencia de GH en los niños. Otros países desarrollaron luego sus propios organismos de control de cadáver-GH. De esta manera, el tratamiento para la deficiencia de GH se reservaba sólo para los casos más graves. Sólo a los niños que sufrían deficiencia de GH se les permitía usar GH hasta que llegara a la altura mínima.

A finales de la década de 1970, la compañía farmacéutica sueca, Kabi, comenzó a contratar la compra de las glándulas pituitarias de los hospitales europeos, que dio origen al primer producto comercial de GH, Crescormon.

En 1985, cuatro casos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) fueron diagnosticados en pacientes que habían sido tratados con cadáver-GH en la década de 1960. En 2003, ese número había aumentado a 26. El uso de cadáver-GH disminuyó rápidamente con el descubrimiento de tratamientos similares a GH, para cada individuo con diagnóstico de CJD recibido en su juventud.

Sin embargo, en 1981, la compañía farmacéutica estadounidense, Genentech, después de colaborar con Kabi, desarrolló la primera hormona sintética del crecimiento humano, conocida como hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH). Esta forma de GH sintética fue producida usando un proceso de biosíntesis llamado cuerpos de inclusión (*Inclusion Body Technology*). La GH humana, producida por esta técnica, fue conocida como Somatrem. Más tarde, un proceso de mejora de la creación de rhGH fue desarrollado por (*Protein Secretion Technology*). Este método, es la forma más común de la síntesis de GH actualmente conocida como somatropina.

A continuación se resumen en la Figura 6.2 algunos de las situaciones importantes por las que pasó somatropina en sus etapas de I+D.



**FIGURA 6.2.** Historia de I+D de somatropina

### 6.2.3. UNA ENFERMEDAD OLVIDADA O DESATENDIDA

#### CHAGAS

##### Descripción de la enfermedad

El Chagas es una enfermedad infecciosa, provocada por el parásito *Trypanosoma cruzi*. Un insecto de la especie Triatominae, conocido con diferentes nombres, según la zona geográfica, (chinche, vinchuca, pito, bananon o chirimacha, chichâ o barbeiro) es el vector que transmite el parásito a los humanos. Cuando una vinchuca portadora del parásito pica a una persona, deposita heces en la piel. Si la persona se rasca, el parásito puede pasar a su flujo sanguíneo. El Chagas también puede transmitirse por transfusiones de sangre; de madres a hijos, durante el embarazo, con menos frecuencia, a través de transplantes de órganos, por la ingesta de alimentos contaminados o por accidentes de laboratorio.

La enfermedad tiene diferentes fases (aguda y crónica; y dentro de la crónica posibles fases indeterminadas, cardíaca, digestiva o mixta). La mayoría de las personas infectadas presentan algún síntoma en el momento de la infección o fase aguda, pero estos síntomas pasan desapercibidos y durante años los enfermos no vuelven a tener molestias. En muy pocos casos el Chagas agudo provoca la muerte inmediata. Sin embargo, en la fase crónica de la enfermedad pueden desarrollar complicaciones, cardíacas (30%), digestivas y neurológicas, causando daños irreversibles (237-240).

## **Epidemiología**

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis humana americana es endémica en 21 países Latinoamericanos. Debido a los flujos migratorios, se registran ya muchos casos en España y otros países de Europa y EEUU. Según diversas estimaciones, la enfermedad provoca 50.000 nuevas infecciones anuales, 14.000 muertes cada año y se estima que la padecen entre 10 y 15 millones de personas en el mundo (99, 238, 239).

## **Tratamiento**

Actualmente, sólo existen dos medicamentos para combatir el Chagas: el benznidazol y el nifurtimox. Ambos fueron desarrollados hace más de 40 años, y en investigaciones no específicamente destinadas a esta enfermedad. Hoy en día, ninguno de los dos está adaptado para uso pediátrico, ni para mujeres embarazadas.

Los medicamentos disponibles en la actualidad pueden tener múltiples efectos secundarios y su eficacia depende de la fase de la enfermedad, por lo que deben tomarse bajo supervisión médica. Esto implica hacer un seguimiento semanal, por parte del personal sanitario formado.

Los resultados de estudios recientes, demuestran que es posible tratar la infección en adultos, incluso cuando el corazón o el aparato digestivo están levemente afectados (formas clínicas iniciales de la fase crónica). Esa frecuencia de efectos secundarios se observa mayoritariamente en las franjas de más edad. Por esta razón, los médicos han sido reacios a administrar la medicación, por miedo a las consecuencias. Ahora se conoce que los efectos adversos son manejables (99, 238, 240).

## **Chagas en lista de ER**

Se encuentra descripta tanto en la lista de ER de Orphanet (52), NORD (56) y ORD (57, 58) pero en ninguna de ellas se informan datos de prevalencia para la UE o EEUU.

## **Nifurtimox y benznidazol en listas de MH**

El único dato disponible en las 4 listas de MH consultadas (FDA, EMA, TGA, MHLW) es que sólo nifurtimox (Lampit de Bayer) ha sido designado como MH por la FDA en agosto de 2010. No se encontró ningún otro medicamento para Chagas en estas listas (127, 128, 142, 143).

## **Nifurtimox y benznidazol en Argentina**

La ANMAT (86) ha autorizado al laboratorio Bayer la comercialización de nifurtimox (Lampit ® comprimidos de 30 y 120mg) con certificados en vigencia hasta 2017. Para benznidazol, se registran certificados para laboratorio Roche (Radanil ® comprimidos de 100mg) con vigencia hasta 2014 y para Química Luar (Benznidazol

Luar comprimidos de 100mg) hasta 2012. Sin embargo, su disponibilidad es errática en nuestro país (241, 242). Actualmente, se encuentran incluidos en Programas Nacionales de Salud Pública (Ver Capítulo 4).

### **Historia del descubrimiento y desarrollo de nifurtimox y benznidazol (237, 243, 244)**

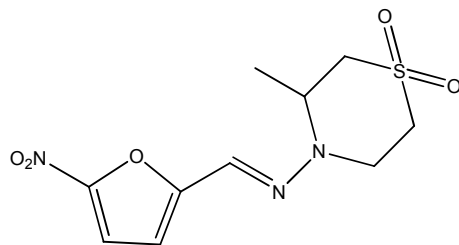
Los primeros compuestos, ensayados experimentalmente, para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, poco después de su descubrimiento por Carlos Chagas en 1909, fueron atoxil (arsénico), fucsina (rosanilin tinte), tártaro emético (tartrato de antimonio y potasio, un antimonial pentavalente) y cloruro de mercurio. Fueron empleados experimentalmente entre 1912-1914 por Mayer y Rocha Lima, y todos sin resultados efectivos. En la publicación de 1935 del "Manual de Doenças Tropicæes e Infectuosas" de Carlos Chagas y Evandro Chagas, los autores afirman que "no hay tratamiento específico para la tripanosomiasis americana y que los fármacos con actividad tripanocida han sido analizadas por un gran número de investigadores, pero sin éxito".

En 1952, se descubre la actividad de ciertos derivados del nitrofurano en las infecciones experimentales con *T. cruzi*. En 1961, se demostró que el tratamiento prolongado (aproximadamente 2 meses) con compuestos como el 5-nitro-2-furaldehydesemicarbazone (nitrofurazona), que habían mostrado previamente tener potente pero transitoria actividad *in vivo* contra los tripanosomas, fueron capaces de erradicar la parasitemia de ratones infectados. Estos resultados experimentales fueron la base de varios estudios clínicos de nitrofurazona, que mostraron una actividad antiparasitaria limitada, junto con efectos secundarios tóxicos graves. Como consecuencia, se produjo el abandono de este compuesto como candidato. Sin embargo, la actividad antiparasitaria demostrada de derivados nitro-heterocíclicos, en modelos experimentales, permitió seguir trabajando en la búsqueda de análogos de esta clase, con mayor actividad anti-*T. cruzi* y menor toxicidad.

Estos esfuerzos llevaron al descubrimiento de nifurtimox (Lampit ® de Bayer, llamado originalmente Bay2502) en la década de 1960 y principios de 1970, probado como el compuesto más activo entre los derivados de nitrofurano, y benznidazol (Rochagan ® y Radanil ® de Roche nombrado originalmente comol Ro7-1051), un 2-nitromidazol con notable actividad *in vitro* e *in vivo* anti-*T. cruzi*. Estos compuestos se registraron, originalmente, para el tratamiento de las infecciones por *T. cruzi* aguda, siendo hasta la fecha, los únicos medicamentos disponibles para el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas.

Nifurtimox es un análogo de nitrofurano, que tiene efecto tripanomicida y actúa contra las formas amastigote y tripomastigote de *T. cruzi*. Su uso, para tratar la enfermedad de Chagas, fue aprobado en el año 1965. Ha demostrado ser efectivo en las fases agudas, crónica indeterminada y crónica determinada de la enfermedad: Muestra una cura parasitológica de 76% en la etapa aguda y porcentaje variable en la etapa crónica y es muy tóxico también.

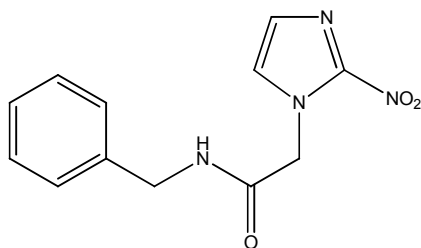
### Estructura y nombre químico del nifurtimox (234)



IUPAC: (*R,S*)-3-metil-*N*-(1*E*)-(5-nitro-2-furil)metilen-tiomorfolin-4-amina-1,1-dióxido

El benznidazol es un fármaco tripanomicida, que actúa mediante la reacción de sus derivados nitroreducidos con macromoléculas del parásito como ADN, lípidos y proteínas. Es eficaz en el tratamiento de la fase aguda, en la fase crónica indeterminada y en la crónica determinada.

### Estructura y nombre químico benznidazol (234)



IUPAC: *N*-bencil-2-(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)acetamida

Después de la introducción en el mercado de nifurtimox y benznidazol, algunos de los siguientes fármacos fueron ensayados en pacientes chagásicos, sin resultados satisfactorios: alopurinol, ketoconazol, fluconazol e itraconazol. Los acontecimientos recientes en el estudio de la bioquímica básica de *T. cruzi* han permitido la identificación de nuevas dianas para la quimioterapia, que incluyen el metabolismo del esteroles, enzimas como la tripanotión reductasa, proteinasa de cisteína, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa deshidrogenasa, la gliceraldehído-3-fosfato, las topoisomerasas, la dihidrofolato reductasa y farnesilpirofosfato sintetasa.

Una quimioteca de 109 *N*-bencenosulfonilos de heterociclos bioactivos, diseñada y sintetizada en nuestros laboratorios, ha sido sometida a *screening* de actividad frente a *T. cruzi* y citotoxicidad. De los compuestos ensayados, 10 de ellos mostraron IC<sub>50</sub> menores a 10 μM y baja toxicidad (101, 104).

En la Figura 6.3 se muestran algunos hitos importantes en el descubrimiento y desarrollo de nifurtimox y benznidazol.



NIFURTIMOXY BENZNIDAZOL

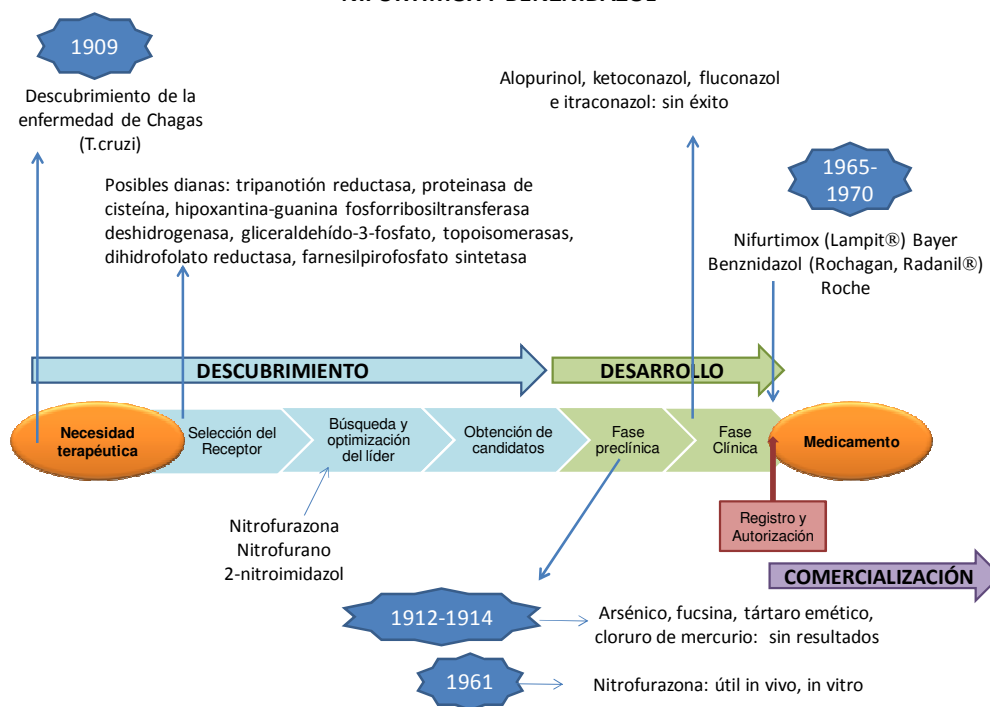


FIGURA 6.3. Historia de I+D de nifurtimox y benznidazol

6.2.4. COMENTARIOS

Para todos los casos estudiados, los datos de incidencia o prevalencia son difíciles de hallar en la literatura y para algunas patologías no se encontró información al respecto. Los datos epidemiológicos que se encuentran son incompletos y poco fundamentados. No refieren claramente la población de referencia, ni el año de realización del estudio epidemiológico que da origen al resultado reportado.

Particularmente, para HAP, la amplia cantidad de medicamentos estudiados bajo el concepto de MH (26 designados, 17 aprobados) en diferentes países, evidencia el gran incentivo de las leyes para el estudio de determinadas enfermedades, las que finalmente terminan siendo redituables para los laboratorios. Se podría entender que fuera una ER, pero ¿podría considerarse una “enfermedad huérfana” para que se justifique la aprobación de tantos MH? Esos criterios contrastan marcadamente con la decisión de la OMS, de eliminar de a lista de ED, por ejemplo a la tuberculosis y la malaria, sólo porque están en marcha iniciativas que se ocupaban del tema. Entre esas acciones, podemos mencionar el Programa Especial para Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (245-247), el Plan Mundial para detener la Tuberculosis (246) y el Programa Global de Malaria (247).

Es difícil encontrar la coherencia de criterios, tanto de la industria como de las Autoridades Sanitarias en los países con leyes de MH, respecto a la promoción de I+D de medicamentos para ED o ER. Por ejemplo, para una ED como el Chagas (ER en dichos países), la I+D es prácticamente nula, sin embargo, para la HPA (ER) existen 26 MH desarrollados y aprobados. En este mismo sentido, el nifurtimox es un

medicamento de amplia trayectoria y extremadamente conocido (aprobado por primera vez en 1970), todas sus etapas de I+D habían sido llevadas a cabo, incluso ya había sido autorizado antes en otros países, sin necesidad de recurrir al estatus de MH. De todos modos, en los países con leyes, donde lo han considerado MH, sus problemas de disponibilidad no fueron superados, de ninguna forma.

La HAP, no sólo tiene un amplio número de MHD y MHA, sino que el análisis de la eficacia/efectividad de los mismos, para esta patología es ampliamente controvertido. Se han publicado algunos trabajos que informan mejoras semejantes, con la realización de ejercicio físico. Ningún medicamento alcanza niveles de efectividad o recomendación de uso óptimo. Además, el elevado costo de los medicamentos para HAP, como MH, es alto también en nuestro país.

La somatropina por su parte, se encuentra en listas de MH, para más de 16 indicaciones diferentes, todas asociadas a problemas de crecimiento, pero por diferentes causas. En EEUU, además de las designaciones y aprobaciones como MH, tiene autorización de comercialización como medicamento regular, para otras indicaciones no consideradas ER, como cardiomiopatías, pié diabético, hiperinsulinismo, enfermedad de Crohn. Si bien en la UE sólo tiene designación como MH, para el síndrome de caquexia asociado a SIDA, está autorizada a nivel centralizado por la EMA, para indicaciones consideradas raras. Somatropina, además, se encuentra autorizada, en países sin leyes de MH, para indicaciones similares a las ER en países con leyes de MH, y por los mismos laboratorios elaboradores. Existen datos favorables de la evidencia del uso de somatropina en las indicaciones estudiadas, excepto para caquexia asociada a HIV, dónde no se encontró información de la evidencia del uso en niños. Para el uso en quemaduras no se encontró mejoría y para el uso como adyuvante para la inducción de la ovulación tampoco se encontró información relacionada.

La situación de medicamentos para ED sigue siendo preocupante, ya que, como se mencionó anteriormente, no se observa I+D para la mayoría de ellas, como por ej. la enfermedad de Chagas. Ni aun existiendo una ley de MH, que pueda favorecer el descubrimiento de nuevas terapias para esta enfermedad, se ha podido revertir la situación, que en países latinoamericanos dista mucho de ser rara. Las estrategias asumidas por los países en desarrollo, para superar los problemas de disponibilidad de los únicos medicamentos existentes en el mercado es un desafío permanente. Muchas de ellas se sustentan con el apoyo fundamental de la OMS y de diversas ONG. Se puede mencionar a médicos sin fronteras (MSF), como unas de las más activas en el impulso de políticas adecuadas que favorezcan la disponibilidad y la asequibilidad de los medicamentos para las ED en el mundo (68, 75, 76). Como ejemplo de lo mencionado, podemos comentar una reciente publicación de MSF (248), en la que informan que por la escasez de benznidazol, se ven obligados a suspender el diagnóstico de nuevos casos de Chagas en su proyecto de Paraguay y, en Bolivia, se suspenden nuevos proyectos en focos endémicos. Ante esta crítica situación, MSF y la OPS, apelan a que los Ministerios de Salud de países endémicos implementen planes de contingencia para buscar soluciones al respecto.

Finalmente, el análisis de los casos, en el marco del ciclo integral del medicamento, permitió visualizar no sólo la evolución de los mismos en el tiempo, sino también detectar vacíos importantes, que de una u otra manera repercuten en el

resultado final de la I+D, que es el medicamento efectivamente utilizado en los pacientes. Las estrategias propuestas por la Química Medicinal para la I+D racional de nuevos fármacos o para el mejoramiento de la biodisponibilidad y toxicidad de otros conocidos, podría ser una herramienta útil. De esta forma, es evidente que una salida sería promover la investigación de estos temas en las academias e institutos de investigación.

Las situaciones controvertidas y las incongruencias de las leyes de MH planteadas en otros estudios de campo quedan claramente manifestadas y comprobadas en los casos analizados en esta sección. Además, es de destacar que tanto pequeñas como grandes empresas farmacéuticas, con más o menos trayectoria, han apostado a los beneficios de dichas leyes. Los laboratorios han encontrado en los MH un “nicho” importante para promover nuevas indicaciones, como así también obtener incentivos para recomercializar algunos muy viejos, que dejaron de utilizarse y para seguir extendiendo los derechos de exclusividad (141, 162, 175, 249, 250).



# 7 CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE LA FALTA DE DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS

---

Teniendo en cuenta todo lo realizado, analizado y discutido hay dos cuestiones fundamentales que se deben plantear:

- 1) ¿Tiene necesidad Argentina de un término y una definición del problema de disponibilidad de medicamentos?
- 2) Los términos y definiciones existentes ¿serían los más apropiados para nuestra realidad?

Los resultados hasta aquí presentados mostraron que, en nuestro medio, el problema existe y presenta particularidades propias de nuestra realidad. Por ello, sería conveniente emplear un término y una definición que incluyan lo observado en esta investigación, a fin de que la búsqueda de soluciones sea la adecuada.

Para cumplir con dicha premisa, en este capítulo se propondrá un término y una definición sobre la falta de disponibilidad de medicamentos. Para esto se ha tenido en cuenta, no sólo los resultados encontrados en los estudios de campo, sino también, lo siguiente:

- \* Términos y definiciones oficiales existentes a nivel internacional,
- \* Otros términos encontrados en la literatura científica y,
- \* Los resultados de los estudios farmacoepidemiológicos descriptos en los capítulos precedentes.

## 7.1- CONSIDERACIONES GENERALES

### 7.1.1- EL CONCEPTO O TÉRMINO

Un concepto o término es una unidad cognitiva de significado, que se define como una **unidad de conocimiento**. Es una construcción por medio de la cual se comprenden las experiencias que emergen de la interacción con nuestro entorno, por lo cual está estrechamente ligado al contexto (251-253).

El concepto surge de la necesidad de generalizar, o clasificar los individuos, entidades, objetos o fenómenos y las propiedades de los casos concretos conocidos en la experiencia, agrupando las cosas o los aspectos y cualidades comunes a muchos. El concepto así formado, se expresa y aplica mediante diversas formas gramaticales del lenguaje. Las relaciones entre las palabras y los conceptos son complejas y variables.

En su máxima abstracción, cuando el contenido conceptual se hace independiente de cualquier experiencia concreta y expresa, únicamente, su universalidad, el concepto adquiere una formalidad que logra el valor lógico de una clase. Mediante tales conceptos formales se clasifican las cosas y ordenamos el mundo. La ciencia procura expresar sus conceptos mediante un lenguaje formalizado que se ajusta a un contenido determinado y concreto sin equivocidad alguna. Así, tenemos conceptos de:

- Palabras: significados
- Emociones: afectos
- Valores: morales, estéticos
- Concepto formal: propiedades formales o sintácticas
- Funciones lógicas y matemáticas: conjunciones y operaciones lógico-matemáticas
- Ciencia: definidos y reconocidos por la comunidad científica como Saber
- Técnicos: obedecen a una finalidad práctica de la acción con respecto a fines concretos de utilidad
- Sociológicos y culturales
- Cualquier otra índole

Un concepto o término se expresa mediante una definición.

### **7.1.2- LA DEFINICIÓN**

Es la forma en que se expone con rigurosidad y exactitud, las características genéricas y diferenciales de los objetos de estudio, es decir, su contenido. Es una proposición que trata de exponer, de manera unívoca y con precisión, la comprensión de un concepto o término. Debe tener rigor en su elaboración, es decir, debe abarcar los rasgos esenciales del objeto o fenómeno, determinar **la clase a la que pertenece** y diferenciarlo de otro/s que sean semejante/s, aclarando **la característica que lo diferencia** (251-253).

Pueden distinguirse distintos tipos y técnicas de definición: lexicológica o de diccionario, intencional, extensiva o extensional, ostentiva, estipulativa, operacional, teórica o científica, persuasiva, por género y diferencia, circular, precisadora, negativa.

Una definición científica debe cumplir con los siguientes requisitos:

- ✓ El número de posibilidades de interpretación diferentes debe ser lo más reducido posible
- ✓ Debe ser tan sencilla como sea posible
- ✓ No debe contener, si es posible, ninguna regla de excepción
- ✓ No puede tener la palabra que define


Una definición, en el área de salud, específicamente, debería ser:


- ✓ Simple y fácil de entender, de preferencia incluso por el público en general
- ✓ Clínicamente útil en áreas relacionadas con la definición que se utilizará
- ✓ Específica, es decir, mediante la lectura de la definición, no debería ser posible hacer referencia a cualquier otra entidad que el término o concepto definido
- ✓ Reflejar los conocimientos científicos actuales


## 7.2- EL CONTEXTO


### 7.2.1- TÉRMINOS Y DEFINICIONES OFICIALES INTERNACIONALES

A continuación se transcriben las definiciones existentes, en la legislación de algunos países, relacionadas a falta de disponibilidad de medicamentos.

 **Orphan Drug Act (EEUU-FDA-1983):** “un medicamento huérfano es aquel necesario para tratar o diagnosticar una ER, la cual se define como una enfermedad o condición que afecta a menos de 200.000 personas en los Estados Unidos (7/10.000 personas), o que afecta a más de 200.000, pero para la cual el tratamiento necesario no tiene una expectativa razonable de recuperar la inversión” (36).

 **Orphan Drug Regulation (Japón-MHLW-1993):** “para que un medicamento sea considerado huérfano, la enfermedad para la que se solicita el uso del mismo debe ser incurable, no debe haber tratamiento alternativo posible, o la eficacia y seguridad esperadas del medicamento propuesto deben ser excelentes en comparación con los otros medicamentos disponibles. El número de pacientes afectados por esta enfermedad debe ser menor de 50.000 en el territorio Japonés (4/10.000 pacientes)” (37).

 **Orphan Drug Policy (Australia-TGA-1997):** “productos o medicamentos huérfanos son fármacos, vacunas o agentes de diagnóstico *in vivo* que los médicos usan para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades poco comunes (1,2/10.000 personas). Por lo general, los medicamentos no son comercialmente viables. Las empresas farmacéuticas no suelen desarrollar y comercializar estos productos, debido a que el retorno financiero es pequeño en comparación con los costos de desarrollo y la comercialización” (38).

 **Resolución 141/2000 (UE-EMA-2000):** “un medicamento será declarado medicamento huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de 5/10.000 personas en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria;

b) que no existe ningún método satisfactorio autorizado en la UE, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección” (39).

✍ **Decreto 481/2004 (Colombia-Ministerio de Protección Social-2004):** “se llama Medicamentos Vitales No Disponibles, a aquellos indispensables e irremplazables para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que, por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentran disponibles en el país, o las cantidades no son suficientes” (79).

Resumiendo, en las leyes hasta aquí descriptas se pueden resaltar dos términos o conceptos relacionados a la falta de disponibilidad que son: **medicamentos huérfanos**, utilizado por los países centrales (EEUU, Australia, UE, Japón) y **medicamentos vitales no disponibles**, empleado en un país latinoamericano (Colombia). Las definiciones de los primeros, hacen referencia a la falta de rentabilidad y la no viabilidad comercial, a la inexistencia de tratamientos satisfactorios, al peligro de vida o incapacidad crónica de los pacientes y a la baja prevalencia que deben tener las enfermedades en las que se utilizarán dichos medicamentos. Por su parte, la definición utilizada por el ministerio colombiano, también asocia el problema a la baja rentabilidad, pero teniendo en cuenta, además, las cantidades mínimas que debería haber de un medicamento. A diferencia de lo definido para los MH, se independiza de la prevalencia de la patología y usa los términos “vitales”, “disponibilidad” y “paciente”.

### 7.2.2- OTROS TÉRMINOS EXISTENTES EN LA LITERATURA

A continuación, se listan diferentes términos existentes en la literatura científica, sobre falta de disponibilidad de medicamentos, los cuales están relacionados a 3 palabras claves que se desprenden de la sección anterior: enfermedades, medicamentos y pacientes.

#### **Enfermedades:**

📖 Raras, huérfanas, muy raras, bastante raras, ultra raras, ultra huérfanas, deshabilitantes, genéticas, severas, crónicas, alta mortalidad

📖 Diagnóstico: falta de conocimiento, pocos centros y profesionales especializados, demoras en obtener el diagnóstico correcto, necesidad de centros de referencia

📖 Pocos y muchos pacientes, prevalencia, ¿cuántas y cuáles son las ER?, estimación de prevalencia, pocos datos disponibles

📖 Olvidadas, desatendidas, de la pobreza, tropicales, países o pacientes pobres, subdesarrollados o en desarrollo, poder adquisitivo

#### **Medicamentos:**

📖 Huérfanos, raros, ultra huérfanos, huérfanos esenciales (OMS), vitales no disponibles, catástrofe, de alto costo

📖 Poco rentables, rentabilidad suficiente

📖 Altos costos de tratamientos, altos costos de I+D, disponibles pero no asequibles, falta de cobertura por parte del sistema sanitario, amparos, judicialización

#### **Pacientes:**

📖 Pobres, ricos, enfermos, pocos, muchos

📖 Niños, ancianos



- ☞ Carga emocional y económica (dejar de trabajar) para el paciente y la familia
- ☞ Dolor, dependencia de los afectados con la familia o cuidadores, resignación, discriminación, incertidumbre, abandono, soledad, desigualdad, aislamiento, nuevos problemas, lucha
- ☞ Derechos iguales a los pacientes con enfermedades comunes, amparos judiciales
- ☞ Asociaciones de pacientes: sensibilizadores de problemas, movilizados de acciones concretas, promotores para la mejora de relaciones entre pacientes, profesionales de la salud, industria, universidad, gobierno, redes de cooperación, transformación socioeconómica de factores políticos

Resumiendo, las situaciones sobre falta de disponibilidad de medicamentos involucran términos y conceptos que van más allá de las enfermedades raras y las necesidades de la industria de recuperar su inversión para la I+D de medicamentos.

### 7.2.3- APORTES DE LOS ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS LOCALES

Los estudios realizados durante esta investigación, además de haber permitido conocer ejemplos concretos de falta de disponibilidad, han posibilitado identificar las causas de este problema. Estas, deberían tenerse en cuenta al proponer una definición.

La Figura 7.1 resume todos los estudios farmacoepidemiológicos locales realizados, en el marco de esta tesis. Allí se destaca además, por un lado, la utilización de las herramientas tanto de la Farmacoepidemiología como de la Farmacoquímica para analizar y estudiar las situaciones de falta de disponibilidad de medicamentos. Por otro lado, se resalta como estrategia para la toma de datos, la interacción entre la Universidad y diferentes Centros de Salud.

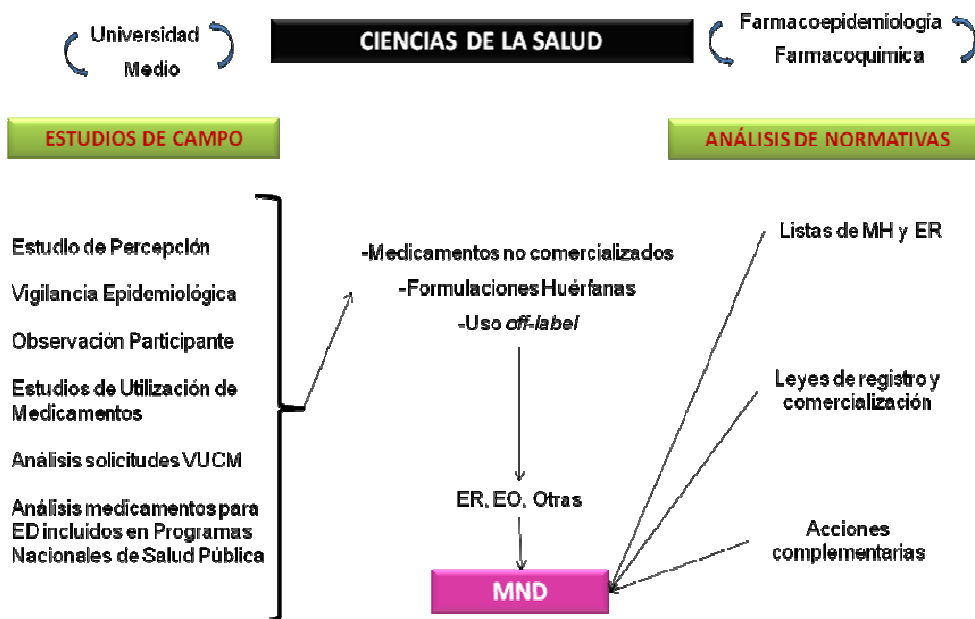


FIGURA 7.1. Estudios farmacoepidemiológicos locales

### 7.3- PROPUESTA DEL CONCEPTO Y LA DEFINICIÓN PARA NUESTRO MEDIO

Teniendo en cuenta todo lo descrito hasta el momento, concluimos que el término **Medicamento No Disponible** se adapta a nuestra realidad y la definición del concepto sería la siguiente:

Los **Medicamentos No Disponibles (MND)** son medicamentos **avalados científicamente** como de utilidad terapéutica reconocida o hipótesis validada de investigación pero que, por diferentes causas y/o circunstancias, **no se comercializan, ni elaboran, ni distribuyen** dejando a los pacientes sin el tratamiento necesario, cualquiera fuese su problema de salud, por falta de disponibilidad en el **ámbito nacional**.

Las causas o circunstancias asociadas a la falta de disponibilidad pueden darse en diferentes etapas del ciclo integral del medicamento, es decir, en el desarrollo y descubrimiento o durante la comercialización.

Las situaciones previas a la aprobación, involucran a PA no registrados ante por la Autoridad Sanitaria y las causas pueden estar relacionadas a que:

- No se conozca el PA
- Se conozca el PA pero, las etapas de I+D nunca se realizaron o están incompletas

Las situaciones posteriores a la aprobación por la Agencia Reguladora, incluyen a PA registrados, pero que:

- No se comercializan por decisión de los laboratorios (retiro, discontinuidad)
- Son necesarios en otras concentraciones y/o FF a las autorizadas
- Se requieren en un grupo etario, indicación, dosis o vía de administración, diferentes a lo aprobado (uso *off-label*).

A continuación se describen las fortalezas del término MND y su definición, con relación a lo existente que está vinculado con los medicamentos huérfanos y los vitales no disponibles.

#### El concepto MND:

- Deja afuera la cuestión “sentimental/emocional” asociada al término “huérfano”, es objetivo y descriptivo por sí mismo.
- Incluye a todos los medicamentos que no estén disponibles en el ámbito nacional, sin discriminar el “tipo” de medicamento, es decir si es vital, esencial, etc.
- Sólo son considerados aquéllos medicamentos **avalados científicamente**, de utilidad terapéutica reconocida, o hipótesis validada de investigación (criterios de inclusión importantes).

La definición:

- Determina la clase (medicamentos) y aclara las características que los diferencian (falta de disponibilidad local).
- Contempla todas las situaciones de falta de disponibilidad identificadas en nuestro medio (NCA, FH, OL).
- Se independiza de la “prevalencia” de la enfermedad para la que se necesitan, indicador generalmente estimado indirectamente o sin datos.
- Se enfoca en el paciente y sus necesidades farmacoterapéuticas no satisfechas, más que en el medicamento en sí mismo o las necesidades de recuperación de inversión de la industria farmacéutica.
- Contempla la evidencia científica y la utilidad terapéutica de los tratamientos necesarios

En la Figura 7.2 se esquematiza la definición propuesta para el término MND.

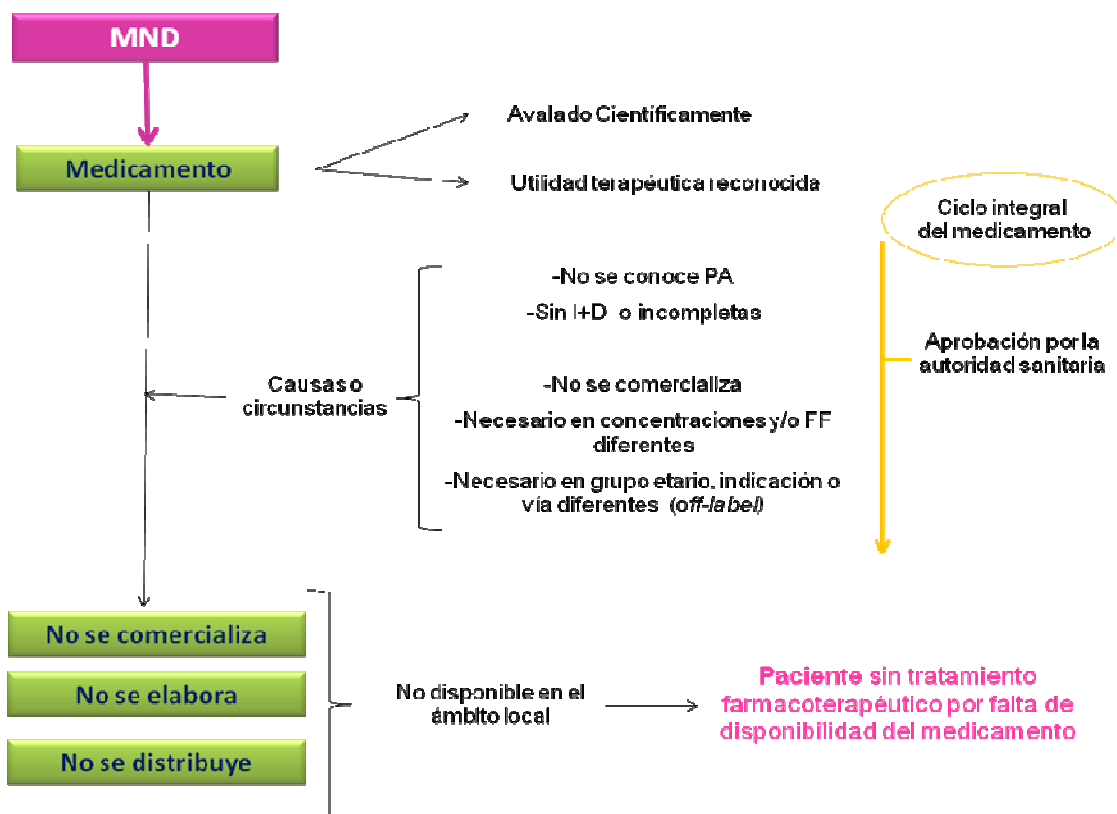


FIGURA 7.2. Esquema de la definición propuesta de MND





## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

---

Durante el transcurso de esta tesis se llevaron a cabo otros dos estudios diferentes que no estaban relacionados directamente con los objetivos específicos planteados en el proyecto. No obstante, contribuyeron a brindar información complementaria y también, a la formación académica como doctorando. Uno de ellos se basó en la utilización de bases de datos administrativas y el otro, en el análisis de medicamentos dispensados en una Obra Social.

En 2009, se obtuvo una beca del Ministerio de Relaciones Exteriores del gobierno italiano, para realizar proyectos de investigación en Italia. El Consorzio Mario Negri Sud (CMNS) fue el lugar elegido para llevar a cabo las actividades, el cual forma parte del Instituto de Investigación Farmacológica Mario Negri. El CMNS es considerado un centro de referencia internacional en el área de farmacoepidemiología y farmacología clínica. Se trabajó particularmente en el Departamento de Epidemiología Asistencial y Sistemas Informáticos, el cual tiene como objetivo contribuir a la investigación en salud poblacional mediante la adaptación y desarrollo de métodos, estrategias de análisis y uso de la tecnología informática. Una de las herramientas que utilizan con frecuencia es la vinculación de archivos electrónicos mediante la técnica del *record linkage*. En este contexto se trabajó dentro de un proyecto que trataba de conocer la incidencia de la esclerosis lateral amiotrófica, una ER, cuyo medicamento utilizado para tratarla es el riluzol, un MH.

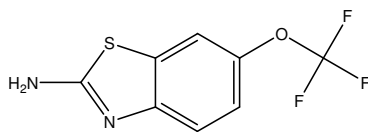
Por otro lado, se quiso aprovechar la oportunidad de trabajar en colaboración con los profesionales de la Comisión de Medicamentos de la Obra Social del Personal Universitario, DASPU. Este departamento administra una BD informatizada con todos los insumos dispensados en la farmacia de la institución, incluyendo el precio y la cobertura de los mismos. Dado que el costo de los medicamentos es uno de los aspectos asociados a los MH, es que decidimos llevar a cabo un estudio exploratorio de los medicamentos dispensados en la Obra Social. Por otra parte, en los vademécum se utiliza el término **medicamento catástrofe** (170, 171) para hacer referencia a aquellos de muy alto costo y que, por ende, representan una “catástrofe” para el presupuesto de la entidad, por lo que se enfocó en análisis en este grupo.

## 8.1- UTILIZACIÓN DE BASES DE DATOS ADMINISTRATIVAS

### 8.1.1- INTRODUCCIÓN

El *record linkage* (RL) consiste, básicamente, en la integración de la información (demográfica, tratamientos farmacológicos, causas de internación, etc.) sobre una misma persona, proveniente de diferentes fuentes (254). Los datos de los diferentes archivos, que se cree pueden referirse al mismo individuo, se adaptan de tal manera que puedan ser tratados como un solo registro, con todos los datos de la persona en cuestión. Para poder llevar a cabo esta actividad, es necesario contar con registros informatizados o electrónicos. Su aplicación en el área de salud, permite obtener la mayor información clínico-terapéutica posible, referida a los pacientes. Los datos pueden provenir de diferentes tipos de archivos, como por ejemplo: historias clínicas, registros de prescripciones o medicamentos dispensados intra o extrahospitalaria, registros de estadísticas vitales, entre otros. Al momento de diseñar un estudio epidemiológico, que emplee bases de datos electrónicas, se debe saber perfectamente de qué tipo de archivos se dispone, qué información contienen y cuáles son los objetivos perseguidos.

Dentro de los proyectos en los que el grupo de investigación del CMNS utiliza los archivos administrativos, estaba el relacionado a determinar la incidencia de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una ER. Esta es una enfermedad neurodegenerativa que causa una pérdida progresiva de las neuronas motoras y, hasta la fecha incurable. La prevalencia es estimada en un rango de 1 a 2,5/100.000 promedio (52, 160). La edad de aparición de la enfermedad varía ampliamente, pero el pico de incidencia está entre los 40 y los 60 años. Se ha propuesto que riluzol podría aumentar la supervivencia, por esto ha sido objeto de mucha controversia (158). El riluzol es un antagonista del glutamato, con un mecanismo de acción poco conocido. Se cree que podría inhibir la liberación presináptica de glutamato e interferir con sus efectos postsinápticos, disminuyendo así sus efectos citotóxicos. La dosis habitual de riluzol en adultos es de 50mg, dos veces al día. Con menor evidencia, algunos estudios proponen que riluzol puede utilizarse también en el tratamiento de trastornos del movimiento (Corea de Huntington o Parkinson) o trastornos psiquiátricos donde esté involucrado el glutamato.



### 8.1.2- OBJETIVOS

- 1) Determinar la incidencia y el período de supervivencia de la ELA en la región de la Puglia, utilizando los datos provenientes del RL.
- 2) La descripción del uso de riluzol en pacientes con ELA de la provincia de Bari.
- 3) Realizar un análisis comparativo de riluzol con listas internacionales de MH y analizar su situación en Argentina, desde el registro y los costos.

### **8.1.3- METODOLOGÍA**

Se analizaron las diferentes bases de datos administrativas existentes en Italia y el tipo de información epidemiológica que contenían. Se seleccionaron aquellas disponibles y con información de utilidad para la determinación de la incidencia y el período de supervivencia de ELA, también para la descripción del uso de riluzol en los pacientes afectados. Se realizó el cruce de las bases de datos existentes para cada caso, utilizando el Programa SAS 9.2. Se describieron los resultados desde el punto de vista epidemiológico.

Para el análisis comparativo de riluzol, dentro de listas de MH se realizó una búsqueda en las BD de las Agencias Regulatoras de FDA (127) y EMA (128). Se analizó su estatus de MH (fecha de designación y aprobación, indicaciones, laboratorios involucrados), otros usos y precios. Además, se confirmó su aprobación y comercialización en Argentina (86).

Finalmente, se comparó el costo del tratamiento de ELA entre un país de la UE (Italia), EEUU y Argentina. Para la comparación se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

- Precio de venta al público, en dólares estadounidenses, de Rilutek ® de laboratorio Sanofi Aventis (255-257).
- Dosis habitual de riluzol para ELA: 100mg/día (2 comprimidos de 50mg/día) (158).
- Salario Promedio anual en cada país seleccionado para la comparación, según fuentes oficiales (258-260).

### **8.1.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En Italia, los archivos sanitarios de los que se puede disponer información, varían según las diferentes regiones, pero son generalmente los siguientes:

1. Las bases de datos de los médicos de atención primaria, en las que se puede encontrar información clínica de las consultas realizadas.
2. El archivo de la prescripción farmacéutica, que contiene toda la descripción de los medicamentos pagados por el sistema sanitario nacional, la fecha de la dispensación, la cantidad y el tipo de fármaco dispensado.
3. Los registros de exención total de pago de medicamentos y servicios de salud, en el que se registran los datos de algunos pacientes como ancianos, enfermos crónicos o con invalidez, etc.
4. Los archivos con los datos del alta hospitalaria, en los cuales se codifican los diagnósticos primarios y secundarios de egreso del hospital, los procedimientos seguidos, la fecha de admisión y alta o de la muerte en el hospital.
5. La información del registro civil, con los datos demográficos de base y el estado de vida o muerte de cada individuo
6. Las historias clínicas de pacientes internados, donde consta la evolución clínica y los medicamentos utilizados durante su hospitalización.
7. Los registros de muerte o estado de vida, en los cuales se encuentra información

respecto a quienes han fallecido, la fecha y la causa.

Los registros disponibles para la determinación de la incidencia de ELA son los mencionados en los puntos 4, 5, 7, correspondientes a la región de la Puglia, entre los años 1998 y 2006. Se vincularon los 3 registros de manera de identificar cada sujeto a través de la mayor coincidencia de datos anagráficos, resultando una población de 7.453.187.

A esta nueva base de datos, se le aplicaron los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de ELA definido por el código CIE-9-MC-OMS 335 (261), que incluye a enfermedades de la motoneurona (este código está incluido en el registro de 4), edad  $\geq$  a 18 años, sólo residentes en la Puglia.

Para determinar los nuevos casos de esta enfermedad, en las diferentes provincias de la Puglia, en el período de estudio, se consideró como “fecha índice” aquella en la que se registró por primera vez este diagnóstico y el correspondiente año como “año de incidencia”. De una población inicial de 7.453.187, se encontraron finalmente 1.383 pacientes afectados con ELA. La Tabla 8.1 muestra la incidencia año a año.

**TABLA 8.1.** Incidencia de la ELA en la región de la Puglia

<b>AÑO</b>	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>NUEVOS CASOS</b>	199	170	148	161	123	149	142	138	153

Para conocer el perfil de supervivencia de los pacientes, se tuvo en cuenta el período desde la fecha de primer diagnóstico hasta la fecha de muerte o fecha de finalización del estudio. Hubo 592 pacientes de la cohorte estudiada (43%) que murieron en el período analizado, con una media de supervivencia de 1,7 años. De los 791 sobrevivientes, la media de supervivencia fue de 5,7 años, observándose que el 57% tuvo la enfermedad por 6 años y el 25% entre 8-9 años.

Se pudieron determinar dos posibles alternativas de evolución de la enfermedad, una caracterizada por su rápida evolución, determinando la muerte precoz de los individuos (2 años desde la “fecha índice”) y otra caracterizada por una larga duración y, por ende, un importante esfuerzo asistencial para estos pacientes (262).

La vinculación a través del *linkage* de diferentes bases de datos administrativas de la región de la Puglia permitió, con un simple procedimiento, calcular la incidencia de la ELA en esta región. Estos resultados sirven además para confirmar la “rareza” de la enfermedad, estimada en un rango de 1 a 2,5/100.000 promedio (52, 160) . Además tienen un gran valor epidemiológico, dado la dificultad de conocer este dato para las patologías que afectan a pocos pacientes.

Para la descripción del uso de riluzol y otros tratamientos, se contó con los archivos 2 y 3 (descriptos arriba) de los años 1998 y 1999, pertenecientes a la población de la provincia de Bari (una de las provincias de la Puglia). Estos archivos se combinaron con el utilizado para el cálculo de la incidencia de la patología (1.383 pacientes). Se consideró como criterio de inclusión, aquellos afectados de la provincia de Bari, con “fecha índice” de inicio de la enfermedad entre 1998 y 1999. Este *linkage* dio como resultado 126 pacientes. De esta población, la cantidad a los que se les



prescribió riluzol fue de 73 (58%). En la Tabla 8.2 se observa la descripción de los pacientes de la población de Bari con ELA y presencia o no de riluzol en el tratamiento de la enfermedad (263).

**TABLA 8.2.** Descripción de la población de Bari con ELA y presencia del tratamiento con riluzol

Variable	Pacientes con riluzol (n=73)	Pacientes sin riluzol (n=53)
Edad media	64,3 años (32–80,2)	66 años (19–80)
Sexo (M/F)	43/30	35/18
Tiempo medio de sobrevida	18,3 meses (1,8–48)	12,4 meses (0,3–50)

Para estimar, preliminarmente, si el uso de riluzol en estos pacientes prolonga el tiempo de sobrevida, se realizó el “test de peto<sup>16</sup>” encontrándose un valor de 2,78 con un  $p=0,09$ . El análisis del tiempo de sobrevida de los pacientes en tratamiento con riluzol, podría utilizarse para estimar la eficacia del fármaco para esa patología. En esta actividad, no se incluyeron otros factores que pueden incidir, pero sirvió para observar la utilidad de la información obtenida de las bases de datos.

Respecto al análisis de riluzol en listas de MH y su comparación con Argentina, se encontró que es un medicamento que se aprobó por primera vez como MH en el año 1995, para el tratamiento de ELA (127). Los laboratorios Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals (actualmente Aventis Pharma) fueron los beneficiados. En EEUU, también fue designado como MH para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, en octubre de 1996, pero hasta la fecha no ha obtenido la aprobación (127). Además, en la UE, el mismo laboratorio no ha necesitado recurrir al amparo de la ley de MH (128) para poder comercializarlo, siendo que la ELA es considerada una ER (52).

Como se puede ver en la Tabla 8.3, el riluzol ya no goza del estatus de MH en EEUU donde era considerado como tal, pero se lo sigue comercializando.

**TABLA 8.3.** Datos de comercialización de *riluzol* en países con leyes de MH

Región	Fecha autorización como MHA	Laboratorio	Precio
EEUU	29 de enero de 2003	IMPAX LABS	Falta dato
	12 de diciembre de 1995	SANOFI AVENTIS US (exclusividad de patente hasta el 18 de Junio de 2013)	50mg x 60 comprimidos U\$S 1027.47 ( <a href="http://www.drugdepot.net">http://www.drugdepot.net</a> )
UE	10 junio 1996, renovada el 10 junio de 2001 y el 10 de junio de 2006	Aventis Pharma	Varía en cada país de la CE, en Italia RILUTEK (AVENTIS) 50 mg x 56 comprimidos €331,08 ( <a href="http://www.giofil.it">http://www.giofil.it</a> )

En Argentina, 6 laboratorios están autorizados por ANMAT (86) para la comercialización de riluzol, siendo sólo 2 de ellos los que efectivamente lo hacen. En la Tabla 8.4 se observan los datos referidos a la comercialización en nuestro país.

<sup>16</sup> Test de Peto: es un test que permite verificar igualdad o diferencia de las funciones de sobrevivencia en los tiempos iniciales

**TABLA 8.4.** Comercialización de riluzol en Argentina

Laboratorio	Fin de vigencia del certificado	Comercializado	Presentación	Precio
TUTEUR	29/12/2010	NO	-	-
BUXTON	08/09/2010	SI	50mg x 60 comprimidos	\$ 2.931,13 *
AVENTIS ARGENTINA	06/09/2011	SI	50mg x 60 comprimidos	\$ 3.258,83 *
DR.LAZAR.	04/10/2012	NO	-	-
MONTE VERDE	07/10/2008	NO	-	-
ASPEN	28/07/2013	NO	-	-

\*www.alfabeta.net

Al llevar a cabo el estudio de costos, se pudo comprobar que el precio anual, del tratamiento de la ELA, con Riluzol, en Argentina, EEUU e Italia fue de U\$S10.220, U\$S12.410 y U\$S6.257, respectivamente (255-257). Si el medicamento fuera pagado por el paciente, representaría 2 años y medio de trabajo de un argentino, 7 meses de un estadounidense o 5 meses para un italiano (Tabla 8.5).

**TABLA 8.5.** Comparación del costo del tratamiento anual de ELA con riluzol en Argentina, EEUU e Italia

País	Salario promedio anual (moneda local)	Salario promedio anual en U\$S	Precio riluzol 50mg x comprimidos *	Precio riluzol 50mg x comp* U\$S	Costo del tratamiento al año U\$S **
ARGENTINA	\$ 14.880 <sup>a</sup>	3.968	\$ 52 <sup>d</sup>	14	10.220
EEUU	U\$S 18.864 <sup>b</sup>	18.864 <sup>b</sup>	U\$S 17 <sup>e</sup>	17	12.410
ITALIA	€ 8.820 <sup>c</sup>	12.600	€ 6 <sup>f</sup>	8,57	6.257

\* promedio diferentes presentaciones      \*\* La dosis habitual: 100mg/día (2 comprimidos de 50mg/día)

a) Fuente: INDEC, último dato diciembre 2009 (SMVM \$1240)  
b) Fuente: Fair Labor Standards Act <http://www.dol.gov/esa/whd/flsa/index.htm> último dato julio 2008  
c) Fuente: ISTAT <http://www.istat.it/> último dato diciembre 2006  
d) Fuente: www.alfabeta.net  
e) Fuente: www.drugsdepot.net/catalog.php  
f) Fuente: [www.giofil.it](http://www.giofil.it)

Este análisis comparativo de riluzol muestra una situación similar a la descrita para mesilato de imatinib en la sección 4.3.3. Un mismo laboratorio obtiene los beneficios para comercializar un fármaco como MH en distintos países. La diferencia respecto a imatinib es que riluzol ha sido aprobado en dos de los cuatro países con leyes de MH (imatinib en los 4) y en la UE nunca han presentado la solicitud para la designación como tal. El laboratorio Sanofi-Aventis ha podido realizar la I+D de riluzol para ELA, sin necesidad de recurrir a los incentivos de las leyes en la UE, dónde es considerada una ER (52).

En Argentina, no hay leyes de MH y el fármaco se comercializa para ELA. Aunque en el resto de los países, su costo también es elevado, lo es mucho menos que para los pacientes de Argentina. Este tema, es ampliamente discutido en la literatura, haciendo referencia a la falta de asequibilidad de los MH y los beneficios que finalmente obtiene la industria farmacéutica (49, 51, 138, 163, 166, 175, 176).

### **8.1.5- CONCLUSIONES**

Sería de gran utilidad en nuestro medio, poder emplear una herramienta como el RL para determinar la prevalencia o incidencia de algunas enfermedades o de las necesidades de MND, tal como se realizó en el Capítulo 5.4. Desafortunadamente, la falta de registros informatizados en las instituciones de Córdoba (y de la mayoría del país), actúan como limitaciones, muy difíciles de superar, por el momento. Sólo se podría llevar a cabo, en forma parcial, utilizando los registros de obras sociales y hospitales privados que usan actualmente registros electrónicos, como por ejemplo la DASPU, el Hospital Privado, el Sanatorio Allende.

El caso del riluzol, es un ejemplo más de la necesidad de valorar el tipo de acción adecuada para aportar soluciones al problema de los MND en nuestro medio. Las iniciativas tomadas en otros países sirven como referencia, pero es necesaria su adecuación a las realidades y necesidades del lugar donde se requieren aplicar.

## **8.2- ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS DISPENSADOS EN LA OBRA SOCIAL DASPU**

### **8.2.1- INTRODUCCIÓN**

Uno de los problemas más importantes asociados a los llamados MH, es su alto costo, que alguien tiene que afrontar cuando un paciente lo necesita. Muchos autores han discutido sobre las ventajas de la ley de MH para que existan en el mercado algunos medicamentos (5, 30, 32, 161, 250, 264). Además, comentan los altos costos con que son comercializados, generando problemas para el acceso por parte de los pacientes. En este sentido, también se plantea en la literatura, el componente ético (equidad, solidaridad, beneficencia, calidad de vida, entre otros), que la cobertura de estos tratamientos representa para el sistema sanitario o las aseguradoras de los países con leyes de MH (46, 51, 175, 176, 191, 265-268). En muchos casos es el sistema de la Seguridad Social (ver en Figura 1.6, “pagadores”) los que cubren los costos (totales o parciales) de los tratamientos farmacológicos instaurados en los pacientes.

Por lo descripto anteriormente, es que consideramos de interés estudiar las acciones de este otro actor involucrado en el circuito del medicamento, relacionado directamente con la cobertura de la farmacoterapia. La posibilidad de trabajar en colaboración con la DASPU, permitió analizar la problemática de los MH, desde este eje.

### **8.2.2- OBJETIVOS**

Analizar los medicamentos dispensados a los pacientes afiliados a la Obra Social DASPU y compararlos con listas de MH.

### **8.2.3- METODOLOGÍA**

Se obtuvo autorización de la Obra Social DASPU para realizar un análisis de todos los medicamentos dispensados durante el año 2009. Las autoridades proporcionaron un archivo que contenía información sobre los pacientes atendidos, resguardando la identidad de cada uno de ellos (edad, sexo y diagnóstico) y sobre los medicamentos dispensados a cada paciente (unidades dispensadas, presentación comercial, marca, costo).

Si bien el término “medicamento catástrofe” figura en la información de difusión de cobertura de tratamientos de la Obra Social (170, 171), éstos no están definidos en un listado específico. Por tal motivo, teniendo en cuenta que el salario mínimo vital y móvil (SMVM)<sup>17</sup> en el año 2009 en Argentina fue de \$1.240 (260), se seleccionaron aquellos medicamentos cuyo costo por unidad de la presentación comercial fuera igual o superior a \$1.240. A esta muestra, se la clasificó por grupos anátomo-terapéutico, según código ATC (7) y luego se los comparó con los MH de las listas de FDA (127) y EMA (128) vigentes a 2009.

Además, se comparó si el resto de los medicamentos dispensados (de costo menor a \$1.240) estaba en las listas de MH mencionadas. También, se realizó una comparación entre las indicaciones para las que fueron dispensados los PA, coincidentes con los MH (sean éstos de alto costo o no) y las indicaciones para las que obtuvieron la aprobación de comercialización como MH.

Todos los datos se procesaron utilizando el Programa Excel 2007.

### **8.2.4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

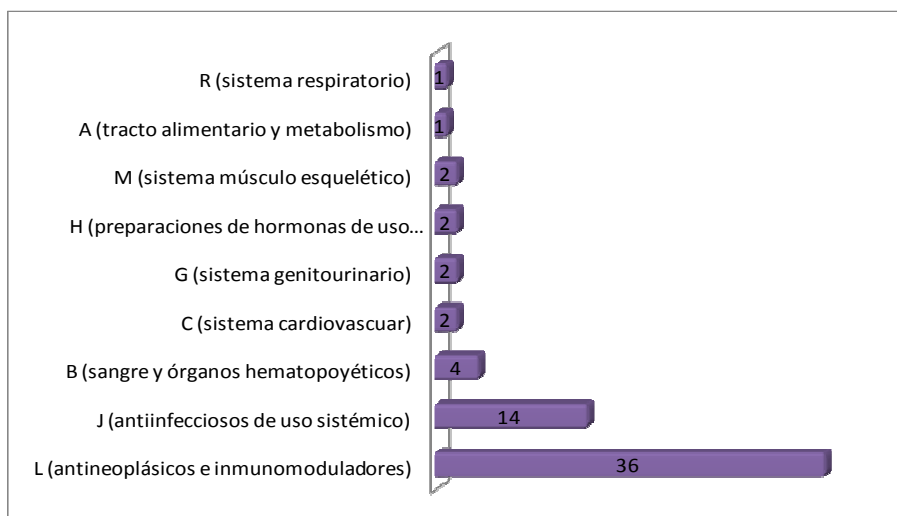
En el período de estudio se dispensaron 13.152.970 unidades de medicamentos, que comprendían a 1.530 PA diferentes y a 42.700 pacientes. Los medicamentos dispensados con un costo  $\geq$  a \$1.240 fueron 2.032, representando a 64 PA. El rango de precios de venta al público fue entre \$1.270 y \$26.700 por unidad dispensada. La cobertura del 100% del costo se observó en 55 medicamentos (86%), el resto tenía cobertura entre el 30 y el 90%.

La distribución por código ATC de los PA de medicamentos de alto costo, se muestra en el Gráfico 8.1. Los grupos L (antineoplásicos), J (antiinfecciosos) y B (sangre y órganos hematopoyéticos) figuran entre los más descriptos. Recordemos que esta distribución es similar a la observada en la comparación de listas de MH (Capítulo 4)

La comparación de los PA de medicamentos de alto costo con los MH, mostró que 6 PA estaban designados como MH: oxaliplatino, trastuzumab e interferon alfa 2 beta, en la FDA; interferón beta, irinocentan y paclitaxel en FDA y EMA. Por otro lado, se encontró 19 PA con estatus de MHA en ambas listas (Tabla 8.6).

---

<sup>17</sup> El SMVM es la menor remuneración que debe percibir en efectivo el trabajador sin cargas de familia, en su jornada legal de trabajo, de modo que le asegure alimentación adecuada, vivienda digna, educación, vestuario, asistencia sanitaria, transporte y esparcimiento, vacaciones y previsión



**GRÁFICO 8.1.** Distribución ATC de los PA de medicamentos de alto costo

**TABLA 8.6.** Comparación entre medicamentos de costo  $\geq$  \$1240 dispensados en DASPU con listas de MH de FDA y EMA.

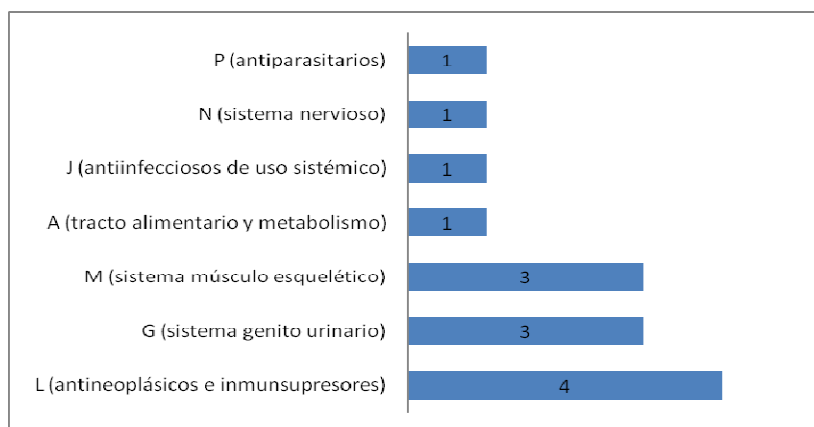
PRINCIPIO ACTIVO (ATC)	INDICACIONES DASPU	INDICACIONES RARAS APROBADAS (Lista de MHA)
Factor de coagulación (B02BD01)	Artritis reumatoidea juvenil, seropositiva o no específica	Prevención de sangrado en pacientes con inhibición adquirida de Factor VIII o IX <sup>a,b</sup>
Somatrofina (H01AC01)	Cáncer de ovario páncreas y colon	Diferentes indicaciones relacionadas al trastorno del crecimiento <sup>a,b</sup>
Octreotido (H01CB02)	Cáncer de mama y colon	Acromegalia Diarreas asociadas con tumores intestinales <sup>a</sup>
Tenofovir (J05AF07)	Cáncer de pulmón y bronquios	HIV en niños <sup>a</sup>
Bevacizumab (L01XC07)	Cáncer de vejiga urinaria	Glioma maligno y Cáncer renal <sup>a</sup>
Cetuximab (L01XC06)	Cáncer de mama, próstata, páncreas, colon	Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes que expresan receptores del factor de crecimiento epidérmico <sup>a</sup>
Doxorrubicina liposomal (L01DB01)	Esclerosis múltiple	Mieloma múltiple <sup>a</sup>
Fludarabina (L01BB05)	Insuficiencia renal crónica	Leucemia linfocítica crónica de células B <sup>a</sup>
Pemetrexed (L01BA04)	No aclara	Mesotelioma pleural maligno <sup>a</sup>
Rituximab (L01XC02)	Síndrome nefrítico crónico	Tratamiento de linfoma de células B no Hodgkin's <sup>a</sup>
Sorafenib (L01XE05)	Cáncer de estómago, mama, ovarios, laringe, pulmón, bronquios e intestino delgado	Cáncer de células renales <sup>a,b</sup>
Imatinib (L01XE01)	Síndrome convulsivo comicial	Varios tipos de leucemias <sup>a,b</sup>
Anagrelida (L01XX35)	Espondilitis Anquilosante	Trombocitopenia esencial <sup>a,b</sup>
Leuprolide (L02AE02)	Leucemia mieloide	Pubertad precoz <sup>a</sup>
Tacrolimus (L04AA05)	Prevención en niños de enfermedad respiratoria por virus sincitial respiratorio	Profilaxis de rechazo de trasplante de corazón <sup>a</sup>
Etanercept (L04AA11)	Hepatitis viral crónica y aguda tipo b	Artritis reumatoide juvenil <sup>a</sup>
Adalimumab (L04AA17)	Artritis reumatoidea juvenil, seropositiva o no específica	Artritis ideopática juvenil <sup>a</sup>
Everolimus (L04AA18)	Mieloma múltiple y tumor de células plasmáticas	Cáncer de células renales <sup>b</sup>
Toxina botulínica tipo a (M03AX01)	HIV	Botulismo infantil <sup>a</sup>

Lista de MHA: a) FDA, b) EMA

Es de destacar, que en sólo un caso, adalimumab, se encontró coincidencia entre la indicación para la que se dispensó el medicamento en la DASPU y la ER para la que fue aprobado como MH. Otro aspecto a resaltar es que, en este listado se encuentra a la somatropina, de la cual comentamos como caso testigo de un MH para muchas enfermedades (Capítulo 6.2.2).

La comparación de los PA de costo <\$1.240, con las listas de MH se muestra en la Tabla 8.7.

Además, se analizó la coincidencia de los medicamentos dispensados con un costo <\$1.240 (1.466 PA restantes) con los MH. Se pudo observar que 14 PA estaban en las listas de MH mencionadas. Estos PA representaron 1.788 unidades dispensadas a 847 pacientes. La distribución por código ATC de los PA involucrados se muestra en el Gráfico 8.3. Se observa nuevamente al grupo L (antineoplásicos e inmunomoduladores) entre los más requeridos.



**GRÁFICO 8.3.** Distribución ATC de PA de costo menor a \$1.240 comunes a MH

En esta comparación, nuevamente se observan diferencias entre las indicaciones de los medicamentos dispensados en la DASPU con las ER de los MHA, pero en menor proporción que en el análisis anterior. Para balzalasida, sildenafil, talidomida y vigabatrin, se observaron similitudes en cuanto a las indicaciones. Para 4 medicamentos (tadalafil, raloxifeno, tinidazol y antígeno de hepatitis B) no se pudo hacer la comparación por falta de datos sobre la indicación.

Este análisis refuerza lo discutido en la sección 4.3.3, dónde se mostró que el registro de un mismo medicamento podría ser llevado a cabo bajo el estatus de MH o de medicamento regular, aun en países con leyes. Pero, además, pone en evidencia, nuevamente que, las ER de EEUU o EMA serían siempre las mismas que en Argentina. Finalmente, esta comparación aporta información sobre el costo de estos tratamientos en un país como el nuestro que, como vimos en el estudio de riluzol (sección 8.2.3), suelen ser muchos más elevados que en los países centrales siendo el mismo laboratorio proveedor.

En este punto, vemos también la especulación de la industria farmacéutica, que registra determinados medicamentos en países con leyes de MH, gozando de las ventajas que estas les otorgan y luego los comercializan en otros países a costos altísimos. Esta situación ha creado serios problemas al sistema de cobertura de los

organismos pagadores, pudiendo poner en riesgo su sustentabilidad económica (51, 175, 266, 267). En el caso particular de la DASPU, por ejemplo, se recurre a ofrecer a los afiliados el pago de un Fondo Solidario (170) para ayudarse en estos casos.

**TABLA 8.7.** Comparación de medicamentos de costo < \$1.240 dispensados en DASPU con listas de MH

PRINCIPIO ACTIVO (ATC)	INDICACIONES DASPU	INDICACIONES RARAS APROBADAS (Lista de MHA)
Balsalazide (A07EC04)	Colitis ulcerativa	Colitis ulcerativa en niños <sup>a</sup>
Raloxifeno (G03XC01)	No aclarado	Reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas
Sildenafil (G04BE03)	Colitis ulcerativa Disfunción sexual Hipertensión arterial esencial Insuficiencia cardíaca Menopausia climaterio trastornos Trastorno de funcion sexual no organico Otros sin especificar	Hipertensión arterial pulmonar <sup>b</sup>
Tadalafilo (G04BE08)	No aclarado	Hipertensión arterial pulmonar <sup>a</sup>
Antígeno hepatitis B (J07BC01)	No aclarado	Prevención de hepatitis B recurrente posterior a trasplante de hígado <sup>a</sup>
Hidroxiurea (L)	Mieloma multiple Policitemia vera Trombocitosis esencial	Síndrome de células falciformes <sup>a,b</sup>
Leucovorina (L)	Sida Cáncer de colon Cáncer de mama Cáncer de recto	Tratamiento de osteosarcoma en conjunto con altas dosis de metotrexato <sup>a</sup>
Tensirolimus (L04AA10)	Trasplante de corazón Trasplante de riñón	Cáncer de células renales <sup>a, b</sup>
Talidomida (L04AX02)	Amiloidosis Cáncer de colon Mielomas múltiples y tumor de células plasmáticas Síndromes mielodisplásicos	Tratamiento de mieloma múltiple <sup>a, b</sup>
Meloxicam (M01AC06)	Artritis reumatoidea Artrosis de rodilla Fibromialgia Lumbocitalgia Espondilosis Artritis no especificada Artrosis no especificada	Artritis reumatoide juvenil <sup>a</sup>
Celecoxib (M01AH01)	Artritis reumatoidea	Poliposis adematosa familiar
Quinina sulfato (M09AA)	Calambres y espasmos musculares Várices en miembros inferiores Insuficiencia cardíaca	Malaria <sup>a</sup>
Vigabatrin (N03AG04)	Retraso mental no especificado Síndrome convulsivo o comicial	Espasmos infantiles <sup>a</sup>
Tinidazol (P01AB02)	No aclarado	Amebiasis
Listas de MHA: a) FDA, b) EMA		

### 8.2.5- CONCLUSIONES

La comparación de ambos grupos muestra algunas coincidencias entre los PA de medicamentos dispensados y los MH de las listas internacionales. No obstante, se vieron diferencias en relación a las indicaciones para las que se dispensaron en la Obra Social, con las ER para las cuales fueron aprobados.

También es de destacar que, muchos pacientes se ven beneficiados con la acción de la industria ya que hacen disponibles fármacos que antes no existían. Sin embargo, no debe olvidarse que si el costo del tratamiento es inaccesible para el paciente, es como si el medicamento no estuviera disponible (19-21, 23).





# CONCLUSIONES FINALES

---

Los dos escenarios principales, dentro de los cuales se desarrolló este trabajo de tesis, fueron: el Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas (UNC) y los hospitales de la ciudad de Córdoba. La investigación científica tuvo como objeto de estudio el binomio medicamento-paciente, enfocado en el problema que se presenta cuando la dupla se separa, debido a la falta de disponibilidad del medicamento.

Los diferentes estudios llevados a cabo, fueron fundamentales para realizar un **diagnóstico de situación de las necesidades de MND en nuestro medio**. Los resultados aquí presentados, aportan información original y relevante para la identificación, el análisis y la delimitación de las causas del problema estudiado, como así también la profundización del tema. De esta manera, se pueden plantear las siguientes conclusiones generales:

- ✓ La falta de disponibilidad de medicamentos **existe** como un **problema** en nuestro medio, reflejado en la cantidad y la calidad de los ejemplos de MND detectados.
- ✓ La forma de poder dimensionar el problema en nuestro país es incluir en el relevamiento a los diferentes actores involucrados en el ciclo integral del medicamento:
  - La Autoridad Sanitaria,
  - La industria farmacéutica
  - Los informantes (profesionales y pacientes).
  - Las Academias
- ✓ El problema va más allá del acotado campo de las ER, planteado para los MH. Involucra, además, a las ED y otras muy comunes.
- ✓ Los MND identificados mostraron diferencias con los MH, aunque los incluyen.
- ✓ Las categorías que comprenden a los MND identificados, son:
  - Medicamentos no comercializados en el país (**NCA**): PA no registrado en ANMAT, PA registrado pero no comercializado, PA no registrado como monodroga.
  - Formulaciones Huérfanas (**FH**): PA registrado, pero no en la concentración, FF o vía de administración adecuada.
  - Uso *off-label* (**OL**): PA registrado, pero no para la indicación, grupo etario o vía de administración que se necesitaría.

- ✓ La evidencia científica, que sustenta la toma de decisiones apropiadas frente al problema de la falta de disponibilidad de medicamentos, es una necesidad que debe ser cubierta.

Las **herramientas farmacoepidemiológicas** empleadas fueron las adecuadas para conocer el problema. La triangulación metodológica, realizada en cada estudio, ha permitido obtener información contrastada desde diferentes escenarios y enfoques (informantes, métodos y teorías). Los resultados aportados por cada investigación fueron complementarios y coincidentes respecto a las situaciones de falta de disponibilidad, reforzando así su validez. Además, los estudios de campo han permitido:

- ⇒ Establecer contactos con muchos informantes: profesionales de la salud, pacientes, autoridad sanitaria, industria, representantes gubernamentales, etc.
- ⇒ Lograr la confianza y apertura de los participantes, para el trabajo en equipo entre las instituciones sanitarias, los grupos de pacientes, la Universidad y la Autoridad Reguladora. Esto se vio reforzado por la presencia directa del investigador en el terreno.
- ⇒ Proponer redes de trabajo multidisciplinario, actividades de monitoreo, entre otras.
- ⇒ Identificar a los hospitales como lugares centinelas para la realización de una farmacovigilancia de la no disponibilidad de medicamentos.
- ⇒ Dar visibilidad, a la problemática que estudiamos, a través de los ejemplos de MND identificados, los cuales ponen de manifiesto necesidades concretas de los pacientes.

El estudio de la disponibilidad desde el punto de vista de las **normativas existentes**, dentro de las políticas nacionales de medicamentos, mostró que:

- No estaba claramente incluida en los textos legales analizados.
- Las acciones implementadas para el registro y la autorización de medicamentos marcan una tendencia hacia el binomio medicamento-industria (medicamentos como bien de consumo) más que medicamento-paciente (medicamento como bien social).

Por otra parte, pero relacionado con lo anterior, el análisis de las **leyes de MH**, una de las acciones más difundidas para promover la disponibilidad, mostró variadas incongruencias, tales como:

- ✗ Los criterios usados para clasificar a una ER.
- ✗ La cantidad de indicaciones distintas para un mismo MH.
- ✗ La real inversión de la industria en I+D versus la recuperación de lo invertido.
- ✗ La verdadera promoción de la accesibilidad de los MH, ya que los mismos no siempre están disponibles y cuando lo están es a costos altísimos.

- \* Los incentivos planteados no se han transformado en medicamentos para muchas enfermedades clasificadas como ER en países con políticas de MH, pero de altísima prevalencia en países pobres. Lo que sí se evidencia es que han provocado una motivación importante en los desarrollos de medicamentos de altísimo costo. Algunos de ellos son verdaderas innovaciones y muy importantes, pero otros no lo son.

Las discrepancias mencionadas, basadas en datos concretos, llevaron a una reflexión sobre si realmente este tipo de acción sería la adecuada para resolver el problema de la disponibilidad en nuestro medio.

En **Argentina**, las situaciones de falta de disponibilidad de medicamentos, se ven incluidas en diferentes estrategias políticas y regulatorias:

- Decreto N° 2284/1991 de desregulación económica.
- Decreto N° 150/1992 sobre registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio y comercialización de medicamentos.
- Disposición N° 840/1995 de la ANMAT sobre la Vía del Uso Compasivo de Medicamentos (VUCM).
- Programas Nacionales de Salud Pública para tuberculosis, Chagas, malaria, leishmaniasis.
- Disposiciones de ANMAT N° 4932/2008 y 7266/2008 sobre el tránsito interprovincial de productos farmacéuticos.
- Ley N° 14239/2009 sobre cobertura de ER de la provincia de Bs.As.
- Ley N° 26688/2011 de Producción Pública de Medicamentos.
- Ley N° 26689/2011 sobre la cobertura a nivel nacional de Enfermedades Pocos Frecuentes

A pesar de la existencia de las acciones arriba enumeradas, los resultados obtenidos en esta tesis son una clara evidencia de que existen aspectos del problema que no están resueltos. Si bien solucionan aspectos parciales de la falta de disponibilidad de medicamentos, su desarticulación dispersa esfuerzos y recursos.

La problemática analizada desde un punto de vista **químico-tecnológico-epidemiológico**, en el contexto del ciclo del medicamento, permite detectar puntos críticos que podrían explicar las causas de la no disponibilidad y por ende, como abordar la solución. Además, el mismo análisis muchas veces pone en evidencia la falta de una I+D que pudiera eventualmente justificar los altos precios con los que finalmente algunos medicamentos son puestos en el mercado.

Las conclusiones arriba mencionadas, confirmaron nuestra hipótesis sobre la necesidad de una **definición del problema** de la falta de disponibilidad de medicamentos, **adecuada a nuestra realidad**. La definición elaborada parte de un concepto diferente, y propone llamarlos medicamentos no disponibles (**MND**) en lugar de MH. El término MND y su definición son:

- ✍️ Objetivos y descriptivos por sí mismo.
- ✍️ Se enfocan en el paciente y sus necesidades farmacoterapéuticas no satisfechas.
- ✍️ Incluyen a todos los medicamentos que no estén disponibles en el ámbito nacional, sin discriminar la clase o categoría.
- ✍️ Ponen como criterio importante de inclusión a aquéllos avalados científicamente, como de utilidad terapéutica reconocida o hipótesis validada de investigación.
- ✍️ Contemplan todas las situaciones de falta de disponibilidad identificadas en nuestro medio (NCA, FH, OL).
- ✍️ Se independizan de la prevalencia de la enfermedad para la que se necesitan.

La definición propuesta permite plantear diferentes soluciones, según sea el punto del ciclo integral del medicamento donde se presente el problema. Así, por ejemplo, para el caso más extremo, donde no se conozca un PA para tratar una enfermedad, pueden utilizarse las estrategias propias de la Química Medicinal para el diseño racional de nuevos fármacos. La promoción de la investigación de estos temas en las academias e institutos de investigación, sería una evidente salida para lo planteado.

Por otro lado, para el caso de PA conocidos, pero no disponibles en la forma de dosificación adecuada, se puede recurrir a los conocimientos científicos y opciones que brindan la Farmacotecnia, la Biofarmacia, la Farmoquímica y la Medicina Basada en la Evidencia.

En este punto, es importante resaltar que el **farmacéutico** sería un eslabón central si se comprometiera en la detección e identificación de los MND y en la discusión sobre las posibles soluciones a los problemas. Como especialista en medicamentos, está formado para:

- Cumplir funciones asistenciales (atención a pacientes),
- Realizar investigación química básica y aplicada (I+D de medicamentos), investigación clínica (seguimiento farmacoterapéutico, estudios de utilización de medicamentos, estudios farmacoeconómicos, ensayos clínicos, etc.)
- Desarrollar actividades de capacitación y docencia.

Por lo tanto, los aportes que podría realizar serían de gran utilidad para los pacientes desde cualquier ámbito donde se desempeñe. Particularmente, puede aportar una gran ayuda a los pacientes y a los demás profesionales de la salud en cuanto a la gestión, el asesoramiento necesario utilizando información basada en evidencia científica y la elaboración de formulaciones magistrales.

La atención farmacéutica (269) brindaría un marco adecuado para planificar el suministro desde una doble perspectiva, orientada tanto al medicamento como al paciente, o bienes y servicios, respectivamente. La dispensación activa, la educación sanitaria, la promoción del uso racional de medicamentos, la farmacovigilancia y el seguimiento farmacoterapéutico, son servicios clínicos de atención farmacéutica que puede recibir y utilizar el paciente que necesita un medicamento y más aún si éste no

está disponible en el mercado. El objetivo esencial de los servicios farmacéuticos es garantizar la accesibilidad de los medicamentos necesarios, para enfrentar los problemas de salud del individuo y de la sociedad.

En resumen, utilizando al medicamento, como indicador de un problema sanitario, se respondieron a todos los objetivos definidos para esta tesis. Los resultados obtenidos evidencian que la **falta de disponibilidad de medicamentos** en nuestro medio es, definitivamente, **un problema de salud pública**. Las necesidades identificadas son un reflejo de las dificultades por las que atraviesan los pacientes y los profesionales de la salud que deben tratarlos. Si bien, la salud pública es responsabilidad de los gobiernos, la búsqueda de soluciones, debería incluir la realización de acciones organizadas entre todos los involucrados: las autoridades, la industria, las universidades y los pacientes.

Por eso, creemos que sería imprescindible que el tema sea incluido explícitamente en las políticas sanitarias de nuestro país. Sin que haya necesariamente un divorcio entre medicamento como bien de consumo y como bien social, es evidente que el primero no es uno convencional. Por lo tanto es imprescindible la intervención del estado para lograr políticas públicas que aseguren no sólo que el medicamento se desarrolle y autorice. Es necesario que garantice que los medicamentos lleguen al paciente. Además, y muy importante, es que las políticas dirigidas a promover la disponibilidad no tengan criterios de inclusión tan estrictos que originen situaciones de inequidad. La falta de disponibilidad debería ser el criterio rector de las políticas públicas de medicamentos en este sentido.

Una definición del tipo de MND, debería ser incorporada en normativas oficiales, a fin de que se contemplen todas las causas que pueden dar origen a la falta de disponibilidad de un medicamento. La conversión de la definición conceptual en operacional, sería la manera de buscar soluciones acordes al problema. Así como la **biodisponibilidad** de un medicamento es una preocupación de la Autoridad Sanitaria, en la etapa de pre-comercialización, ya que garantiza su calidad, eficacia y seguridad, su **sociodisponibilidad** debería ser un punto atendido en la post-comercialización, porque sería una de las claves del éxito para el acceso a la población. Es tan importante que el medicamento llegue al paciente como que el paciente llegue al medicamento.

Por otra parte, sería de gran valor realizar una identificación continua de las necesidades de MND (farmacovigilancia de la no disponibilidad), a fin de que los ejemplos registrados puedan ser utilizados para promover programas de I+D. También podrían ser incluidos en políticas concretas como la Ley de Producción Pública de Medicamentos.



# PROYECCIONES

---

El presente trabajo de tesis ha demostrado la importancia y la necesidad de la interacción entre la Universidad y los Centros de Salud. Entre las proyecciones que surgen de esta investigación podemos mencionar algunas en marcha y otras que deben considerarse para su implementación:

📌 Realización de actividades de vigilancia epidemiológica mediante intervenciones relacionadas con medicina basada en la evidencia en hospitales de Córdoba. Temas detectados de interés en algunas instituciones:

\*Rivoflavina y coenzima Q10: Hospital Nacional de Clínicas

\*Medicamentos cardiovasculares usados en pediatría: Hospital Privado

\*Adaptación de dosis y FF de medicamentos para pediatría: Hospital Infantil Municipal, Hospital de Niños, Hospital Pediátrico

📌 Implementación, en hospitales de Córdoba, de la BD sobre MND. Actividad realizada en colaboración con el CIME y subsidiada por la Secretaría de Extensión Universitaria. Continuar con la resolución de consultas sobre MND.

📌 Promover redes de trabajo inter y multidisciplinarios entre diferentes instituciones del país que permitan un monitoreo y registro de las necesidades farmacoterapéuticas no satisfechas de los pacientes.

📌 Difusión de los datos de la tesis a nivel de los Programas de Elaboración Pública de Medicamentos y de laboratorios de producción local a fin de fomentar la disponibilidad de los MND detectados. Especialmente a la luz de las nuevas leyes de ER y de Producción Pública de Medicamentos.

📌 Incentivar la discusión de la temática a nivel de la ANMAT y del Ministerio de Salud de la Nación a fin de promover acciones concretas que contribuyan a la disponibilidad de medicamentos para quienes los necesiten.

📌 Diseñar y poner en marcha nuevos estudios farmacoepidemiológicos de la no disponibilidad y otros que sean requeridos por las instituciones.

📌 Realizar estudios farmacoepidemiológicos locales aplicando herramientas de *Record Linkage* y de *Data-mining*.





# BIBLIOGRAFÍA

---

1. MSN. Ministerio de Salud de la Nación. Farmacopea Nacional Argentina. . 8va ed.; 2010.
2. Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica. 1ra ed. McGraw-Hill-Interamericana, editor. España; 1993.
3. Wermuth CG. The Practice of Medicinal Chemistry. Academic Press. 2nd ed. New York; 2006.
4. WHO. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances. Genova; 1992.
5. Ayme S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. Lancet. 2008 Jun 14;371(9629):2048-51.
6. EPhMRA. European Pharmaceutical Market Research Association. <http://www.ephmra.org/>. 2011 [updated 2011; cited 2011]; Available from.
7. WHO. World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemistry – Complete ATC-DDD Index 2010 2010 [updated 2010; cited]; Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Arnon SS. Creation and development of the public service orphan drug Human Botulism Immune Globulin. Pediatrics. 2007 Apr;119(4):785-9.
9. Rang HP. Drug design and development: Technology in transition. 1ra ed. Elsevier CL, editor. China; 2009.
10. MEDICUSMUNDI. Medicamentos y Desarrollo. La realidad de los medicamentos: un viaje al rededor del mundo. 2003 [cited.
11. Figueras A, Vallano A, Narvaez E. Estudios de Utilización de Medicamentos. Manual práctico. 2003 [cited. Available from: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/manual\\_eum/index\\_manual.htm](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/manual_eum/index_manual.htm).
12. Marovac J. Investigation and development of new drugs: from the molecule to drug. Rev Med Chil. 2001 Jan;129(1):99-106.
13. Gonzalez Alonso I. Patentes Farmacéuticas y Medicamentos Genéricos. Pharm Care Esp. 2000;2:161-8.
14. MSF. Médicos sin Fronteras. Patentes de medicamentos en el punto de la mira. Journal [serial on the Internet]. 2003 Date: Available from: <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/patentesinformemsf.pdf>.
15. Díez Rodrigálvarez MV. Genéricos. Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid: Editores Médicos SA; 1999.
16. Salgado A. Medicamentos Genéricos: realidad y perspectivas. España; 2002 [cited. Available from: <http://www.webgenericos.com/farmac/libro/default.asp>.
17. WHO. World Health Organization. Medicines Production. Good manufacturing practice (GMP). 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/).
18. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de seguridad para el desecho de preparaciones farmacéuticas no deseadas durante y después de una emergencia. . [cited. Available from: [http://www.paho.org/Spanish/PED/te\\_quiafarm.htm](http://www.paho.org/Spanish/PED/te_quiafarm.htm).
19. OMS. Organización Mundial de la Salud. Estrategia revisada en materia de medicamentos. 54ª Asamblea Mundial de la Salud A54/17; 2000 Contract No.: Document Number].

20. OMS. Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS. Ampliación del acceso a los medicamentos esenciales. 55ª Asamblea Mundial de la Salud A55/12.; 2002 Contract No.: Document Number].
21. OMS. Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS 2004-2007. Lo esencial son los países 2004 Contract No.: Document Number].
22. WHO. World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy. 2nd ed. Geneva, Switzerland; 2001.
23. OMS. Organización Mundial de la Salud. El acceso a los medicamentos esenciales: una necesidad mundial. ; 2003 Contract No.: Document Number].
24. Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2da ed.; 1997.
25. Karch FE. Orphan Drugs. New York: Dekker Inc; 1982.
26. Garau Gomila M, Barroso Pérez C. Medicamentos huérfanos y enfermedades raras. Farm Hosp. 2001;25(6):373-5. .
27. Anónimo. Orphan Drugs. Drug Evaluations Annual: American Medical Association; 1995. p. 71-91.
28. Asbury CH. Evolution and current status of the Orphan Drug Act. Int J Technol Assess Health Care. 1992 Fall;8(4):573-82.
29. Burke KA, Freeman SN, Imoisili MA, Cote TR. The impact of the Orphan Drug Act on the development and advancement of neurological products for rare diseases: a descriptive review. Clin Pharmacol Ther. 2010 Oct;88(4):449-53.
30. Cheung RY, Cohen JC, Illingworth P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. Health Law J. 2004;12:183-200.
31. Grienenberger A. Understanding orphan drug regulations: an EU and U.S. comparative analysis. J Biolaw Bus. 2004;7(3):58-61.
32. Haffner ME. Adopting orphan drugs--two dozen years of treating rare diseases. N Engl J Med. 2006 Feb 2;354(5):445-7.
33. Liu BC, He L, He G, He Y. A cross-national comparative study of orphan drug policies in the United States, the European Union, and Japan: towards a made-in-China orphan drug policy. J Public Health Policy. 2010 Dec;31(4):407-20; discussion 20-1.
34. Rich T. Orphan drug policy. Pharmacoeconomics. 1996 Aug;10(2):191-2.
35. Shulman SR, Manocchia M. The US orphan drug programme 1983-1995. Pharmacoeconomics. 1997 Sep;12(3):312-26.
36. FDA. Food and Drug Administration. The Orphan Drug Act. USA. Journal [serial on the Internet]. 1983 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>.
37. MHLW. Ministry of Health, Labour and Welfare. Orphan Drug Regulation. JAPAN. Journal [serial on the Internet]. 1993 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.kiko.gov.jp>.
38. TGA. Therapeutics Goods Administration. The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases. AUSTRALIA. Journal [serial on the Internet]. 2001 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/orphrev.pdf>.
39. EMA. European Medicines Agency. Resolution (EC) 141/2000. EUROPEAN UNION. Journal [serial on the Internet]. 2000 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.ema.eu.int>.
40. Sanired. Enfermedades Raras. Sanired. . 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://www.pcb.ub.edu/homepcb/live/es/p773.asp>.
41. Comisión Europea. Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores. Consulta Pública sobre Enfermedades Raras. Journal [serial on the Internet]. 2008 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/raredis\\_comm\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf).
42. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. Adv Exp Med Biol. 2010;686:223-50.
43. Planas CG, Lago VG. Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. 2003.
44. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. Lancet. 2008 Jun 14;371(9629):2051-5.

45. Burls A, Austin D, Moore D. Commissioning for rare diseases: view from the frontline. *BMJ*. 2005 Oct 29;331(7523):1019-21.
46. Gericke CA, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics*. 2005 Mar;31(3):164-8.
47. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 2009 Jan;96(1):20-6.
48. Posada De la Paz M, Martin-Arribas C, Ramirez A, Villaverde A, Abitua I. [Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain]. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31 Suppl 2:9-20.
49. Wastfelt M, Fadeel B, Henter JI. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *J Intern Med*. 2006 Jul;260(1):1-10.
50. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008 Jun 14;371(9629):2039-41.
51. Remuzzi G, Garantini S. Rare disease: what's the next? *The Lancet*. 2008;371(9629):1978-9.
52. ORPHANET. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. 2011 [updated 2011; cited 2011 septiembre]; Available from: <http://www.orpha.net>.
53. CISATER. Centro para la Investigación del Síndrome Tóxico y las Enfermedades Raras. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://cisat.isciii.es/er>.
54. CORD. Canadian Organization for Rare Disorders. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://cord.ca>.
55. EURORDIS. European Organization for Rare Disorders. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.eurordis.org>.
56. FEDER. Federación Española de Enfermedades Raras. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm>.
57. NORD. National Organization for Rare Disease [cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.rarediseases.org/>.
58. ORD. National Rare Disease. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://rarediseases.info.nih.gov/>.
59. Fontana D, Uema S, Mazzieri MR. Medicamentos Huérfanos: Una revisión necesaria para un problema sanitario no resuelto *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 2005;24(1):123-9.
60. Fontana D, Uema S, Mazzieri MR. Medicamentos Huérfanos: Una definición. *Acta Farmaceutica Bonaerense* 2005;24(3):449-52.
61. ANMAT. Prohibición de uso y comercialización.; 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: [www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/retiros\\_2011.asp](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/retiros_2011.asp).
62. FDA. Drug safety communications. 2011 [updated 2011; cited 2011 septiembre]; Available from: <http://www.fda.gov/ar/drugs/drugssafety/ucm199082.htm>.
63. FDA. Food and Drug Administration. Import: Chapter VII Imports and export of Federal Food, Drug, and Cosmetic Act 1983.
64. Congreso de la Nación Argentina. Ley N° 16.463 de importación y exportación de medicamentos y su Decreto Reglamentario N° 9763/64. (1964).
65. ANVISA. ANVISA. Reglamentaciones para importación en Brasil: SVS/MS 772/1998; SVS/MS 344/1998; SVS/MS 6/1999. 1998.
66. EMA. European Medicines Agency. Compassionate use: Art. 83 of Regulation (EC) N° 726/2004. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.ema.eu.int>.
67. FDA. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Compassionate Use: Physician Request for a Single Patient IND for Compassionate or Emergency Use. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.fda.gov/>.
68. MSF. Médicos Sin Fronteras. Enfermedades olvidadas ¿por quién? *Journal [serial on the Internet]*. 2008 Date [cited 2001 Septiembre]; Available from: <http://www.msf.es/proyectos/came/enfermedades/index.asp>.
69. WHO. World Health Organization. 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://www.who.int>
70. EMA. European Medicines Agency. Reglamento CE N° 847/2000. *Journal [serial on the*

- Internet]. 2010 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.ema.eu.int>.
71. HC. Health Canada. HC. Emergency drug release program EDRP. Special Acces Program SAP. Journal [serial on the Internet]. 2010 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>.
  72. Health Canada. Importation of drug for personal use. (2004).
  73. EMA. European Medicines Agency. Authorization and commercialization of medical product at the EC: Regulation (EC) N° 726/2004 of the European Parliament and of the Council. 2004.
  74. DIGEMID. Resolución 486/2000 de la Comunidad Andina. 2000.
  75. MSF. Médicos sin Fronteras. Desequilibrio Mortal: La crisis de la investigación y desarrollo de medicamentos para enfermedades olvidadas. Journal [serial on the Internet]. 2001 Date: Available from: <http://www.msf.fr>.
  76. MSF. Médicos sin Fronteras. Acceso a medicamentos esenciales en países pobres, ¿una batalla perdida? . Journal [serial on the Internet]. 2002 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: [www.msf.es/PDF/JAMA.doc](http://www.msf.es/PDF/JAMA.doc).
  77. Trouiller P, Battistella C, Pinel J, Pecoul B. Is orphan drug status beneficial to tropical disease control? Comparison of the American and future European orphan drug acts. Trop Med Int Health. 1999 Jun;4(6):412-20.
  78. Villa S, Compagni A, Reich MR. Orphan drug legislation: lessons for neglected tropical diseases. Int J Health Plann Manage. 2009 Jan-Mar;24(1):27-42.
  79. Ministerio de la protección social de Colombia. Normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país Decreto N° 481/2004. (2004).
  80. Ministerio de la salud de la Provincia de Buenos Aires. Resolución Ministerial N° 3051/2002. Buenas Prácticas de Preparaciones Farmacéuticas del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. (2002).
  81. ¿Qué Sabe sobre Formulación Magistral? Journal [serial on the Internet]. Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: [http://compoundingtoday.com/WhitePapers/doc/Que\\_Sabe\\_sobre\\_Formulacion\\_Magistral.pdf](http://compoundingtoday.com/WhitePapers/doc/Que_Sabe_sobre_Formulacion_Magistral.pdf).
  82. Poder Ejecutivo Nacional. Ministerio de Salud de la Nación. Decreto N° 150/92. Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio de medicamentos. Importación y exportación (1992).
  83. OMS, FIP. Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente.; 2006 [cited 2011 Septiembre]. Available from: <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeES.pdf>.
  84. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. ARGENTINA. 2011 [updated 2011; cited septiembre 2011]; Available from: <http://www.anmat.gov.ar/principal.asp>.
  85. Poder Ejecutivo Nacional. Ministerio de Salud y Acción Social. Argentina. Decreto N° 1490/92 de creación de la ANMAT. (1992).
  86. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Base de Datos de Medicamentos. ARGENTINA [database on the Internet]. 2011 [cited 2011]. Available from: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp>.
  87. Micucci H. ¿Quién es quién en la Industria Farmacéutica Argentina? Journal [serial on the Internet]. 2010 Date [cited 2011 Septiembre ]: Available from: <http://www.motorideas.com.ar/economia/%C2%BFquien-es-quien-en-la-industria-farmaceutica-argentina/267>
  88. CTA. Central de Trabajadores Argentinos. Informe sobre la Industria Farmacéutica. 2009.
  89. Senado de la Nación Argentina. Ley N° 8302. Ley de farmacias, droguerías, laboratorios farmacéuticos y herboristerías. (1993).
  90. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Disposiciones de ANMAT N° 4932/08 y 7266/08. Tránsito interprovincial de productos farmacéuticos. (2008).
  91. MSN/OMS. Ministerio de Salud de la Nación y Organización Mundial de la Salud. Indicadores de salud en Argentina. 2007.
  92. OPS/OMS. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. Organización y financiamiento de los Servicios de Salud en Argentina. 2003.

93. OMS. Organización Mundial de la Salud. Perfil de salud en Argentina. 2009.
94. Tobar F. Breve historia de la prestación del servicio de salud en la Argentina Journal [serial on the Internet]. 2001 Date [cited 2011 Septiembre]; Available from: [http://www.isalud.org/documentacion/Breve\\_historia.pdf](http://www.isalud.org/documentacion/Breve_historia.pdf).
95. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Argentina. Ley N° 14239/2009. Ley de Enfermedades Raras. (2009).
96. Senado de la Nación Argentina. Ley N° 26689/2011. Ley de Enfermedades Pocos Frecuentes. (2011).
97. Poder Ejecutivo Nacional. Ministerio de Salud de la Nación. Decreto N°2284/91. Decreto de Desregulación Económica. (1991).
98. Administración de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT N° 840/95. Uso Compasivo de medicamentos. (1995).
99. MSN. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Programas Nacionales de Salud Pública. [cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/default.asp>
100. Congreso de la Nación Argentina. Ley N° 26688/2011. Producción Pública de Medicamentos. (2011).
101. Pagliero RJ. El grupo bencenosulfonilo en el diseño racional de drogas. Tesis Doctoral. Córdoba. Argentina; 2010.
102. Pagliero RJ, Lusvarghi S, Pierini AB, Brun R, Mazzieri MR. Synthesis, stereoelectronic characterization and antiparasitic activity of new 1-benzenesulfonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18:142-50.
103. Pagliero RJ, Pierini AB, Brun R, Mazzieri MR. Design, synthesis and 3-D characterization of 1-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as lead scaffold for antiparasitic drug. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2010;7(6):461-70.
104. Hergert LY. Diseño y desarrollo de medicamentos para enfermedades desatendidas. Tesis Doctoral. Córdoba. Argentina; 2009.
105. Hergert LY, Nieto M, Becerra MC, Albasa I, Mazzieri MR. Synthesis of N-Benzenesulfonylbenzotriazole Derivatives, and Evaluation of their Antimicrobial Activity. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2008;5:313-8
106. Hergert LY, Sperandeo NR, Allemandi DA, Mazzieri MR. Preparation and Characterization of a New Alternative Formulation of Sodium p-aminosalicylate. *Pharmaceutical Compounding*. 2011;15(4).
107. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. Masson-Salvat, editor. Barcelona; 1993.
108. Altamiras J, Bautista J, Puigventos F. Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de Medicamentos. In: SEFH, editor. Farmacia Hospitalaria; 2003. p. 541-74.
109. Cardozo de Castro L. Fundamentos de Farmacoepidemiología. AG Grafica editora; 2001.
110. Garciapando A. Farmacoepidemiología. Valladolid: Secretaría de Publicaciones de la Universidad de Valladolid; 1993.
111. Strom BL, Kimmel SE. Textbook of pharmacoepidemiology. Wiley, editor. Chichester, England; 2008.
112. Waning B, Montagne M. Pharmacoepidemiology. Principles and practice. McGraw-Hill, editor. New York; 2001.
113. Polgar S, Thomas S. Introduction to Research in the Health Sciences. 5th ed.: China Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
114. Conde F, Perez Andres C. La investigación cualitativa en salud pública. *Revista Española de Salud Pública*. 1995;69:145-9.
115. Sabulsky J. Investigación Científica en Salud-Enfermedad. Sima, editor. Córdoba; 2004.
116. Tognoni G. Manual de Epidemiología Comunitaria. CECOMET; 1997.
117. Bonal J. Seguridad y eficacia en la utilización de fármacos. Barcelona; 1992.
118. Runano O. El trabajo de campo en investigación cualitativa (I). *Nure Investigación*. 2009.
119. Bergoña García D, Quintal Díaz J. Diseños de Investigación. *Métodos de Investigación y Diagnóstico en la Educación*; 2000.
120. Decanales F, De Alvarado E, Pineda E. Metodología de la investigación: Manual para el desarrollo del personal de salud. 2 ed. Organización Panamericana de la Salud; 1989.
121. Pita Fernandez S, Pertegas Diaz S. Investigación cuantitativa y cualitativa. Coruña; 2002.

122. Pita Fernandez S. Tipos de estudios clínico epidemiológicos. Atención primaria en la red. Alicante; 1995. p. 25-47.
123. Calero J. Investigación cualitativa. Problemas no resueltos en los debates actuales. Revista Cubana de Endocrinología. 2000;11(3):192-8.
124. Peat J, Mellis C, Williams K, Xuan W. Health Science Research: a Handbook of Quantitative Methods. 1st ed. Singapore: South Wind Productions; 2001.
125. Arias Valencia M. Triangulación Metodológica: sus principios, alcances y limitaciones. 2010.
126. De Souza Minayo M, Assis Goncalves S, Ramos De Souza E. Evaluacion por triangulación de métodos, abordaje de programas sociales. Buenos Aires, Argentina: Editorial Lugar; 2005.
127. Orphan Drug Product designation database. USA [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>.
128. Register of designated Orphan Medicinal Products. EUROPEAN UNION [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>.
129. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el desarrollo de servicios farmacéuticos hospitalarios: logística del suministro de medicamentos. Serie 52 de medicamentos esenciales y tecnología. 1997.
130. Blankart CR, Stargardt T, Schreyogg J. Availability of and access to orphan drugs: an international comparison of pharmaceutical treatments for pulmonary arterial hypertension, Fabry disease, hereditary angioedema and chronic myeloid leukaemia. Pharmacoconomics. 2010 Jan 1;29(1):63-82.
131. Dupont AVWP. Acces to Orphan Drugs despite poor quality of clinical evidence. British Journal Clinical Pharmacology. 2011;71(4):488.
132. Reich MR. The global drug gap. Science. 2000 Mar 17;287(5460):1979-81.
133. Munos B. Can open-source drug R&D repower pharmaceutical innovation? Clin Pharmacol Ther. 2010 May;87(5):534-6.
134. Kola I. The state of innovation in drug development. Clin Pharmacol Ther. 2008 Feb;83(2):227-30.
135. Henderson R, Cockburn I. Measuring Competence? Exploring Firm Effects in Pharmaceutical Research. . Strategic Management Journal. 1994:1-36.
136. Moser's H. Making rare diseases a public-health and research priority. The Lancet. 2008; 371(9629):1972.
137. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. Health Policy. 2010 Oct;97(2-3):173-9.
138. EURODIS. Mejorando el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos en Europa. Journal [serial on the Internet]. 2006 Date [cited 2010 Diciembre]: Available from: <http://www.eurordis.org/es/content/mejorando-el-acceso-de-los-pacientes-los-medicamentos-huerfanos-en-europa>.
139. WHO-HAI. World Health Organization (WHO) and Health Action International (HAI). Measuring medicine prices, availability, affordability and price components. 2008 [cited 2010 Diciembre]. Available from: <http://www.haiweb.org/medicineprices/manual/documents.html>.
140. de Barros CM, Papoila AL. Therapeutic profile of orphan medicines. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Apr;16(4):435-40.
141. Drug for rare disease: mixed assessment in Europe. Prescrire Internacional. 2007;16(87):36.
142. Ministry of Health, Labour and Welfare. Orphan Drug List, Japón [database on the Internet]. 2004 [cited Julio 2006]. Available from: <http://www.kiko.gov.jp>
143. Therapeutics Goods Administration. Designated Orphan Drug. Australia [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://www.tga.gov.au/industry/pm-orphan-drugs.htm>.
144. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. BRASIL. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre 2010]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/>.
145. HC. Health Canada. CANADA. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre 2010]; Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>.

146. FDA. Food and Drug Administration. USA. 2010 [updated 2010; cited December 2010]; Available from: <http://www.fda.gov/>
147. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. PERU. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre 2010]; Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>.
148. EMA. European Medicines Agency. EUROPEAN UNION. 2010 [updated 2010; cited December 2010]; Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
149. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Salitarios. SPAIN. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.aemps.es/>.
150. AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. ITALY. 2010 [updated 2010; cited 2010 Diciembre 2010]; Available from: <http://www.agenziafarmaco.it/>.
151. Banco de Datos. BRASIL [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco\\_med.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/banco_med.htm).
152. Drug Product Database (DPD). CANADA [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>.
153. Orange Book (OB). USA [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>.
154. Sistema Integrado de Registro de Productos Farmacéuticos. (SI-DIGEMID). PERU [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/index.asp>.
155. European Public Assessment Reports (EPARs). EUROPEAN UNION [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
156. Centro de Información online de Medicamentos. ESPAÑA [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
157. Elenco Farmaci Autorizzati. ITALY [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: <http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php>.
158. MICROMEDEX® 2.0 and MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series) [database on the Internet]. 2010 [cited Diciembre 2010]. Available from: Restringido.
159. Budavari S. The Merck Index. 12th ed. New Jersey, USA: Merck Research Laboratories, Division of Merk&CO; 1996.
160. Mescap. Medscape. 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://www.medscape.com/>.
161. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. Br J Clin Pharmacol. 2006 Mar;61(3):355-60.
162. Heemstra HE, Leufkens HG, Rodgers RP, Xu K, Voordouw BC, Braun MM. Characteristics of orphan drug applications that fail to achieve marketing approval in the USA. Drug Discov Today. 2010 Nov 20.
163. Haffner ME, Torrent-Farnell J, Maher PD. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? Lancet. 2008 Jun 14;371(9629):2041-4.
164. Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vruet RL, Leufkens HG. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study. Drug Saf. 2010 Feb 1;33(2):127-37.
165. Ferner ER, Hughes DA. The problem of orphan drugs. BMJ. 2010;341:c6456.
166. McCabe C, Stafinski T, Menon D. Is it time to revisit orphan drug policies? BMJ. 2010;341:c4777.
167. Leonard JD, Richmond S. Pricing of orphan drugs. Lancet. 2009;373:462.
168. Nicholl DJ. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. Neurologists and paediatricians call for action on “massive” rises in the prices of orphan drugs. BMJ. 2010;341:c6466.
169. Roos JC, Hyry HI, Cox TM. Orphan drug pricing may warrant a competition law investigation. BMJ. 2010;341:c6471.
170. DASPU. Obra Social del Personal Universitario. 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://www.daspu.com.ar/sitio/>.
171. APROSS. Obra Social de la Administración Provincial de Seguro de Salud. 2011 [updated

- 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://www.apross.gov.ar/index.asp>.
172. Regnstrom J, Koenig F, Aronsson B, Reimer T, Svendsen K, Tsigkos S, et al. Factors associated with success of market authorisation applications for pharmaceutical drugs submitted to the European Medicines Agency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;66(1):39-48.
  173. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 May;67(5):494-502.
  174. FDA-EMA. Common EMA/FDA application form for orphan medicinal product designation. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048361.pdf> AND [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000292.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580119251&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000292.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580119251&jsenabled=true) 2010 [updated 2010; cited]; Available from.
  175. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy*. 2010;95(2-3):216-28.
  176. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Sep;62(3):264-71.
  177. Grabowsky H. Increasing R&D incentives for neglected diseases. Lessons from the Orphan Drug Act. 2003.
  178. Vargas Melgarejo ML. Sobre el concepto de percepción. *ALTERIDADES*. 1994(8):47-53.
  179. Grasso L. Encuestas. Grupo Editor; 2006.
  180. Hernandez B, Velasco Mondragon H. Encuestas Transversales. *Salud Pública de México*. 2000;42(5):447-55.
  181. Casas Anguitaa J, Repullo Labradora J, Donado Camposb J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). *Aten Primaria*. 2003;31(8):527-38.
  182. Diaz P, Demetrica C. Introducción a los Modelos Lineales Generalizados. Facultad de Ciencias Agropecuarias. UNC; 1998.
  183. McCullagh, Nelderl. *Generalized Lineals Models*. 2nd ed. London, UK: Chapman and Hall; 1989.
  184. GEISER. Grupo de Enlace, Investigación y Soporte para Enfermedades Raras Fundación Geiser. [cited 2010 Diciembre]; Available from: <http://www.fundaciongeiser.org/>.
  185. Correia M. Las relaciones de género en la Argentina. Un panorama sectorial. *Journal [serial on the Internet]*. 1999 Date: Available from: [www-wds.worldbank.org](http://www-wds.worldbank.org).
  186. Pautassi L, Rico MN. ¿Un mercado en retracción? El empleo en el sector salud en Argentina desde la perspectiva del género. . Seminario VIII. Centro de Estudios de Estado y Sociedad. Serie de seminarios Salud y Política Pública. OPS.; 2003 [cited. Available from: [http://www.eclac.org/mujer/proyectos/gtz/publicaciones/word\\_doc/mercado.pdf](http://www.eclac.org/mujer/proyectos/gtz/publicaciones/word_doc/mercado.pdf).
  187. Gobierno de la Provincia de Córdoba. Ley N° 6222/78. Ejercicio de las profesiones y actividades relacionadas con la salud en la República Argentina. (1978).
  188. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el desarrollo de servicios farmacéuticos hospitalarios: sistema de distribución de medicamentos por dosis unitarias. Serie 53 de medicamentos esenciales y tecnología. 1997.
  189. Poder Ejecutivo Nacional. Ministerio de Salud de la Nacion. Anexo IV Decreto 340/89 descripción de las funciones del nivel operativo, reglamentario de la Ley 7625. República Argentina. (1989).
  190. Sandoval GV, GP. Olarte GJ. Medicamentos vitales no disponibles: análisis de reglamentación nacional e internacional, propuesta de actualización del listado nacional. *VITAE, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. 2008;15(1):77-90.
  191. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8(5):343-50.
  192. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(Supl. 2):9-20.



193. PAHO. Panamerican Health Organization. Guías para el diseño, implementación y evaluación de sistemas de vigilancia epidemiológica de lesiones. Journal [serial on the Internet]. Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: <http://www.paho.org/spanish/HCP/HCN/vio/guidelines-5-sp.pdf>.
194. Universidad de Costa Rica. Vigilancia Epidemiológica. Décima unidad modular. 2004.
195. Samaja J. Muestras y representatividad en Vigilancia Epidemiológica. Journal [serial on the Internet]. 1996 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: [www.scielo.br/pdf/csp/v12n3/0256.pdf](http://www.scielo.br/pdf/csp/v12n3/0256.pdf).
196. OMS. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Journal [serial on the Internet]. 2004 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>.
197. CIME. Centro de Información sobre Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. 2011 [updated 2011; cited 2010 Septiembre]; Available from: [www.cime.fcq.unc.edu.ar](http://www.cime.fcq.unc.edu.ar).
198. Rogers AS, Israel E, Smith CR, Levine D, McBean AM, Valente C, et al. Physician knowledge, attitudes, and behaviour to reporting adverse drug events. Arch Intern Med. 1988;148:1596-600.
199. Inman WHW. Assessment drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, editors. Epidemiological Issues in Reported Drug-Induced Illnesses. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press; 1976. p. 17-24.
200. Leiper JM, Lawson DH. Why do doctors not report adverse drug reactions? Neth L Med. 1985;28:546-50.
201. Scott HD, Thacher-Renshaw A, Rosenbaum SE, Waters WJ, Green M, Andrews LG, et al. Physician reporting of adverse drug reactions. Results of the Rhode Island Adverse Drug Reaction Reporting Project. JAMA. 1990;263:1785-8.
202. Castel JM, Figueras A, Pedros C, Laporte JR, D. C. Stimulating adverse drug reaction reporting: effect of a drug safety bulletin and of including yellow cards in prescription pads. Drug Saf. 2003;26:1049-55.
203. Campillo Paez MT, Causin Serrano S, Dur Mota E, Agudo Polo S. Hablemos de escabiosis: revisión y actualización. Journal [serial on the Internet]. 2002 Date [cited 2011 Septiembre]; 12(7): Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1131-57682002000700004&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1131-57682002000700004&script=sci_arttext).
204. Perez Cotapos ML, Saenz ML, Gonzalez S. Avances en el tratamiento de la escabiosis Journal [serial on the Internet]. 2011 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: <http://escuela.med.puc.cl/deptos/dermatologia/Escabiosis/Default.html>
205. Robledo Martín J. Observación Participante: ¿técnica o método? Nure Investigación. 2009;39.
206. Taylor SJ, Bodgan R. La observación participante en el campo. Barcelona: Paidós Ibérica; 1984.
207. Sánchez F, Valverde M, García Fuentes M. Enfermedades raras: el reto de la medicina en el siglo XXI. An Sist Sanit Navar. 2008;31(Supl. 2 ):5-8.
208. Clemente Díaz M. Psicología social. Métodos y técnicas de investigación. Madrid, España: EUDEMA, S.A.; 1992.
209. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 3185/99 ANMAT. Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo. (1999).
210. Camacho JA. Medicamentos y ensayos clínicos en pediatría. ICB. 2003;13:2-7.
211. Barbosa Santos D, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(11):1111-8.
212. Phan H, Leder M, Fishley M, Moeller M, Nahata M. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 2010;26(6):424-30.
213. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. Paediatr Drugs. 2002;4(6):353-9.
214. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. Lancet. 1996 Feb 24;347(9000):549-50.

215. Weinstein SM. Pediatric Intravenous Therapy. In: Lippincott, editor. *Plumer's Principles & Practices of Intravenous Therapy*. 7th ed. Philadelphia; 2001. p. 593.
216. OMS. Organización Mundial de la Salud. 60 Asamblea Mundial de la Salud. Mejora de los medicamentos de uso pediátrico. 2007.
217. Criado Alvarez J, Domper Trnin JA, De la Rosa Rodriguez G. Estimación de la prevalencia de trastorno bipolar tipo I en España a través del consumo de carbonato de litio. *Rev Esp de Salud Pública*. 2000;74:131-8.
218. Frexia Blanxart M, Guardia Olmos J, Honrubia Serrano L, Pero Cobollero M. Estimación de la prevalencia a partir de métodos de captura-recaptura. *Psicotherma*. 2000;12(1):231-5.
219. Serna Arnáiz MA, Galván Santiago L, Gascó Eguiluz E, Manrique Manrique M, Foix Oña MM, Martín Gracia E. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en Lleida a partir de la prescripción de hormonas tiroideas. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77:405-10.
220. Ministerio de Salud y Seguridad Social. Gobierno de Córdoba. Córdoba, Argentina. Resolución N° 1298/97. (1997).
221. Poder Ejecutivo Nacional. Argentina. Decreto N° 486/2002. Decreto de Declaración del estado de Emergencia Sanitaria Nacional. (2002).
222. Uema S, Solá N. Dificultades encontradas en la obtención de información para Estudios de Utilización de Medicamentos. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 1997;16(3):193-7.
223. Grupo Andaluz para la realización de Estudios de Utilización de Medicamentos (GAUME). Utilización de Fármacos Antiulcerosos en los Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Andalucía. *Farmacía Hospitalaria*. 1995;19(2):65-73.
224. OMS. Organización Mundial de la Salud. El papel del farmacéutico en el Sistema de Atención de Salud. Informe de la reunión de la OMS. Tokio. Japón; 1993 Contract No.: Document Number|.
225. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antieméticos para reducir los vómitos relacionados con la gastroenteritis aguda en niños y adolescentes. Revisión Cochrane traducida. *Journal [serial on the Internet]*. 2008 Date [cited 2011 Septiembre ]; 4: Available from: <http://www.update-software.com>
226. Lopez J. Midazolam nasal prehospitalario en niños con convulsiones. *Journal [serial on the Internet]*. 2007 Date [cited 2011 Septiembre]; 1095(7): Available from: <http://remi.uninet.edu/2007/04/REMI1095.htm>
227. Appleton R, Macleod S, Martland T. Tratamiento farmacológico para las convulsiones agudas tonicoclónicas, incluido el estado epiléptico convulsivo en niños. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab001905.html>.
228. Pandolfi C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Capi R, Bonati M. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatrics*. 2002;91:339-47.
229. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children*. *BMJ*. 2000 Jan 8;320(7227):79-82.
230. Marc H, McLaughlin L. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):Suppl S.
231. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Respiratory Society para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar; 2011 Contract No.: Document Number|.
232. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi RM, Tavazzi L, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed. *American Heart Journal*. 2010;159(2):245-57.
233. Cochrane. Cochrane Biblioteca Virtual en Salud. Cochrane Biblioteca Virtual en Salud [updated Cochrane Biblioteca Virtual en Salud; cited 2011 Septiembre]; Available from: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>
234. DRUGBANK. DrugBank Database. 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca).

235. Archivos de bronconeumología: Organo oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR y la Asociación Latinoamericana de Tórax. 2007.
236. Florez J. Farmacología Humana. 5ta ed.; 2008.
237. Rodrigues Coura J, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica*. 2010;115:5–13.
238. OMS. Organización Mundial de la Salud. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2011 Septiembre]; (340): Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/print.html>.
239. MSF. Enfermedad de Chagas. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2011 Septiembre 2011]: Available from: <http://www.msf.es/enfermedad/chagas>.
240. Werner B, Heitmann G, Jercic L, Jofré M, Muñoz CV, Noemí H, et al. Comité de Parasitología, Departamento de Enfermedades Emergentes y Re-emergentes, Ministerio de Salud de Chile. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. *Rev Chil Infect*. 2008;25(5):384-9.
241. Cañas M. Novedades en los medicamentos para el Chagas, nifurtimox y benznidazol. *Journal [serial on the Internet]*. 2006 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ene2006/noticias-de-amer-latina/#NOVEDADES>
242. e-farmacos. Benznidazol y Nifurtimox ¿sin existencia?. 2005.
243. Cerecetto H, González M. Chemotherapy of Chagas' Disease: Status and New Developments. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2002;1187(2):1213 187.
244. Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: Relevance, current limitations and new approaches. *Acta Tropica*. 2010;115:55–68.
245. WHO, UNICEF, UNDP, Banck W. Programa Especial para Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales; 2010 Contract No.: Document Number].
246. WHO. Nuevo plan de acción sienta las bases para eliminar la tuberculosis. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: [www.who.int/mediacentr/news/releases/2010/tb\\_20101013/es/index.html](http://www.who.int/mediacentr/news/releases/2010/tb_20101013/es/index.html).
247. WHO. About WHO global malaria program. *Journal [serial on the Internet]*. 2010 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: [www.who.int/malaria/about\\_us/index.html](http://www.who.int/malaria/about_us/index.html).
248. MSF. Médicos sin Fronteras. Chagas: miles de enfermos quedan sin tratamientos. *Journal [serial on the Internet]*. 2011 Date [cited 2011 Octubre]: Available from: <http://msf.periodismohumano.com/tag/benznidazol/>.
249. Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(12):921-9. .
250. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: Development trends and strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010 Oct;2(4):290-9.
251. Klimovsky G. Las desventajas de conocimiento científico. Buenos Aires: AZ 1994.
252. RAE. Real Academia Española. 2011 [updated 2011; cited 2011 Septiembre]; Available from: [www.rae.es](http://www.rae.es).
253. Bunge M. La ciencia, su método y su filosofía. 2000.
254. Record Linkage. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 Date [cited 2011 Septiembre]: Available from: <http://mchp-appserv.cpe.umanitoba.ca/viewConcept.php?conceptID=1209>.
255. GIOFIL. Italia. 2009 [updated 2009; cited 2009 Mayo]; Available from: [www.giofil.it](http://www.giofil.it)
256. Grupo ALFABETA. Manual Farmacéutico Argentino. 2009 [updated 2009; cited 2009 Mayo]; Available from: [www.alfabeta.net](http://www.alfabeta.net)
257. DRUGS DEPOT. EEUU. 2009 [updated 2009; cited 2009 Mayo]; Available from: [www.drugsdepot.net/catalog.php](http://www.drugsdepot.net/catalog.php)
258. ISTAT. National Institute for Statistics. Italia. 2009 [updated 2009; cited 2009 Mayo]; Available from: <http://www.istat.it>
259. Fair Labor Standards Act. 2009 [updated 2009; cited 2009 Mayo]; Available from: <http://www.dol.gov/esa/whd/flsa/index.htm>
260. INDEC. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Argentina. 2009 [updated 2009; cited 2009 Mayo]; Available from: <http://www.indec.mecon.ar/>
261. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades 9na edición. CIE-9-MC [database on the Internet]. 2009 [cited Mayo 2011]. Available from:

<http://www.icd9data.com>

262. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Lepore V, et al. ALS multidisciplinary clinic and survival : Results from a population-based study in Southern Italy. *J Neurol*. 2007;254(8):1107-12
263. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. SLA registry. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):262-8
264. Asbury CH. The Orphan Drug Act. The first 7 years. *JAMA*. 1991 Feb 20;265(7):893-7.
265. Holding J. Do orphan medicines benefit patients? . *Pharmaceutical Journal* 2008;280(7490):216-8.
266. Marshall T. Orphan drugs and the NHS: consider whom drug regulation is designed to protect. *BMJ*. 2005 Nov 12;331(7525):1144.
267. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ*. 2005;331(7523):1016–9.
268. Clarke JT. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *CMAJ*. 2006 Jan 17;174(2):189-90.
269. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990 Mar;47(3):533-43.

# ANEXOS \*

---

Anexo 1: Ejemplos de la comparación internacional de listas de MH

Anexo 2: Ejemplos de medicamentos solicitados por Vía del Uso Compasivo

Anexo 3: Encuesta Estudio de Percepción

Anexo 4: Encuesta Asociaciones de Pacientes

Anexo 5: Ejemplos del Estudio de Percepción

Anexo 6: Hoja de Reporte de Casos

Anexo 7: Hojas de registro de la Observación Participante

Anexo 7 a) Ambulatorios (médicos)

Anexo 7 b) Ambulatorios (farmacia)

Anexo 7 c) Internados (médicos, farmacia, enfermería)

(\*) Ver en CD