

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio, n.º 4
 Apto. 2070. 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
 e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

-EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad

La amplia utilización de los bifosfonatos ha permitido detectar nuevos efectos adversos asociados a su uso a largo plazo.

2 • Tribuna terapéutica

La información al paciente como estrategia de mercado

El vencimiento de algunas patentes de medicamentos líderes en ventas y la dificultad para comercializar medicamentos innovadores, podrían explicar nuevas estrategias de mercado de la industria farmacéutica, como la información sobre los medicamentos de prescripción dirigida al público en general

1 Utilización de medicamentos

Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad

RESUMEN

Los bifosfonatos son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados, especialmente en pacientes con osteoporosis postmenopáusica, que por distintos mecanismos de acción, disminuyen la reabsorción ósea. En los últimos años se han detectado diversos efectos adversos asociados a su uso a largo plazo.

Entre los efectos adversos más importantes cabe destacar: osteonecrosis de los maxilares; fracturas atípicas; dolor músculo-esquelético; y, fibrilación auricular. Adicionalmente, los bifosfonatos también pueden inducir trastornos inflamatorios oculares: conjuntivitis, episcleritis y uveitis. Este hecho pone de manifiesto que algunos efectos secundarios sólo son identificados tras años de uso crónico en una amplia población.



INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha registrado un considerable aumento en la utilización de los bifosfonatos (BI) por vía oral, especialmente desde que se dieron a conocer los riesgos asociados al tratamiento hormonal sustitutivo, utilizado en la prevención de la osteoporosis menopáusica (1). Este hecho, junto a la comercialización de nuevos agentes y formas de administración (semanal, mensual) y la ampliación de sus indicaciones, también podrían haber influido en la mayor utilización de este grupo de fármacos en la osteoporosis. Esta situación conlleva que numerosos pacientes estén sometidos a tratamientos prolongados, detectándose algunos nuevos efectos adversos asociados a su uso, como son: osteonecrosis de los maxilares, dolor grave, la fibrilación auricular, las fracturas atípicas o trastornos inflamatorios oculares; lo cual pone de manifiesto el hecho de que algunos efectos secundarios sólo son identificados tras años de uso crónico en una amplia población (2).

El conocimiento de estos datos ha tenido una amplia repercusión tanto en las publicaciones científicas, como en los medios de comunicación general, incluyendo algunos foros de Internet. En otros países, algunos colectivos afectados han demandado indemnizaciones de los laboratorios fabricantes de BI, provocando la implicación de las agencias reguladoras de medicamentos (2).

BIFOSFONATOS. MECANISMO DE ACCIÓN

Los BI se utilizan principalmente en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, mayoritariamente por vía oral, mientras que las presentaciones de administración intravenosa, se suelen utilizar como tratamiento coadyuvante de algunos tipos de cáncer (3).

Los BI son análogos estructurales de los pirofosfatos naturales, por lo que al igual que éstos se unen fuertemente a la hidroxapatita del hueso. Las modificaciones moleculares hacen que los bifosfonatos no puedan ser degradados por los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción del hueso (4). Los aminobifosfonatos tienen nitrógeno en su estructura molecular, presentando una potencia "in vitro" muy superior. El primero de este tipo –alendronico– se autorizó

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

BIFOSFONATOS DISPONIBLES EN ESPAÑA

| Bifosfonato | Fecha de Alta | Nitrogenado | Administración | Potencia |
|-------------|---------------|-------------|----------------|-------------|
| Etidrónico | 1982 | No | Oral | 1 |
| Clodrónico | 1995 | No | Oral | 10 |
| Tiludrónico | 1997 | No | Oral | 50 |
| Alendrónico | 1996 | Sí | Oral | 1.000 |
| Risedrónico | 2000 | Sí | Oral | 1.000 |
| Ibandrónico | 2004 | Sí | Oral / IV | 1.000 |
| Pamidrónico | 1998 | Sí | IV | 1.000-5.000 |
| Zoledrónico | 2003 | Sí | IV | ≥ 10.000 |

Tabla 1. Modificada de (3,4).

en España para tratar la osteoporosis en 1996, y el último ha sido el ibandrónico en 2004 (3).

Los BI presentan diferentes mecanismos de acción. Las moléculas más simples se acumulan en el interior de los osteoclastos y originan su apoptosis (muerte celular programada); los aminobifosfonatos inhiben la vía del mavelonato, al que se asocia un probable efecto antiangiogénico (5). Lo anterior condiciona diferencias de potencia "in vitro" que está relacionada con la presencia o no de nitrógeno en su molécula (3,4) (ver tabla 1).

Con relación a su perfil de seguridad, los efectos adversos más frecuentes de los BI de administración oral son gastrointestinales, como náuseas, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica. Los de administración IV pueden producir fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales (2).

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

En 2003 se publicó la primera serie de casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) relacionados con la utilización de BI, posteriormente se publicaron otros estudios similares. En estas publicaciones, el 95% de los casos se manifestaron en pacientes con neoplasias que recibían tratamiento con zoledrónico y pamidrónico por vía IV a dosis elevadas (6), estimándose una incidencia acumulativa de ONM en pacientes oncológicos de 0,8-1,2% (7).

Aunque también se han descrito algunos casos en pacientes osteoporosis y enfermedad de Paget tratados con BI orales, la frecuencia de aparición parece menor; así, la *American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)* ha estimado el riesgo de ONM en pacientes con osteoporosis tratados con BI de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año. Estudios posteriores pusieron de manifiesto que la frecuencia de ONM aumenta ligeramente en pacientes con antecedentes de extracción dental (6).

En cuanto a la razón de la localización específica en los huesos maxilares, se ha propuesto que las inflamaciones periodontales, abscesos dentales, y los tratamientos dentales aumentarían la tasa de recambio óseo en los maxilares, provocando un mayor depósito de BI a este nivel, lo que alteraría la respuesta del hueso frente a las agresiones. También podría influir el hecho de que las arterias de la mandíbula sean terminales (3).

La ONM suele presentarse en pacientes tratados con BI orales durante más de 3 años, con un tiempo medio de consumo de 5,6 años (rango: 3,3-10,2 años); mientras que en la ONM asociada a los BI de administración IV, el tiempo de exposición es inferior a un año: 9,3 meses para el ácido zoledrónico y 14,1 meses para el pamidrónico (8). La ONM por BI es una osteomielitis crónica de evolución lenta y tórpida que, a diferencia de la ONM asociada a los antineoplásicos, no tiende a la curación. Presenta un curso insidioso, y es

resistente al desbridamiento y tratamiento quirúrgico (9).

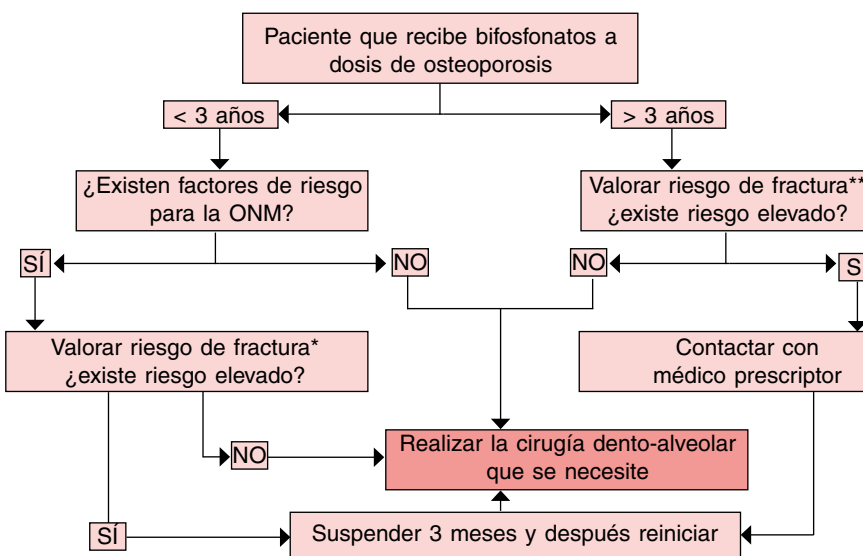
En nuestro medio, la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM), ha establecido unos criterios clínicos para diagnosticar la ONM por BI, en función de los siguientes criterios: recibir tratamiento con BI; presencia de úlceras en la mucosa, con o sin exposición del hueso; aspecto necrótico del hueso; aparición espontánea o, más frecuentemente, tras cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias); y la ausencia de cicatrización tras seis semanas de evolución. Adicionalmente, las recomendaciones de la SECOM proponen líneas de actuación a seguir en pacientes oncológicos en tratamiento IV con BI; así como, los que reciben tratamiento con BI para la osteoporosis (8).

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) en un documento de consenso junto a otras sociedades, ha elaborado un algoritmo de tratamiento para los pacientes que precisan una intervención dental, en función del riesgo de fractura

(ver figura 1). En dicho documento se incluyen otros factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar ONM, como son: la existencia de antecedentes de ONM, recibir tratamiento inmunosupresor (corticoesteroides) y el tratamiento prolongado con BI (6,10).

No obstante, persisten muchas incertidumbres, al estar basadas la mayoría de las recomendaciones en descripciones de casos clínicos y opiniones de expertos. Actualmente se recomienda que la instauración de un BI para tratar la osteoporosis se realice de acuerdo con el riesgo de fracturas en cada paciente y la necesidad de prevenirlas; y, si la necesidad es definitiva, se deberán establecer y mantener las medidas preventivas dentales correspondientes (10,11). En pacientes oncológicos que van a recibir tratamiento con BI se debe advertir al paciente para que acuda al dentista, y eliminar los posibles focos infecciosos; a ser posible, estos tratamientos deberán finalizar 4 ó 5 semanas antes de iniciar su administración (3).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS PARA LOS PACIENTES QUE PRECISAN UNA INTERVENCIÓN DENTAL



* > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -2,0

** > 70 años, presencia de fracturas previas y T-score < -3,0

Figura 1. Tomada de (6).

FRACTURAS ATÍPICAS

Durante los últimos años, se han publicado numerosos casos en los que se relaciona la utilización a largo plazo de BI con un aumento del riesgo de fracturas de baja energía o por estrés (2,12-15). En general, estas fracturas aparecieron en mujeres de edad avanzada tratadas durante años con alendronico para la osteoporosis y que presentan fracturas del fémur, en la diáfisis proximal o en el área subtrocantérea. Las fracturas aparecen de forma espontánea o tras un traumatismo mínimo, pueden ser bilaterales y a menudo están precedidas por dolor en la zona afectada. Presentan un patrón radiológico típico de fractura horizontal del fémur con engrosamiento de la zona cortical de la diáfisis, ocurriendo de forma independiente de los valores de densidad mineral ósea. En numerosos casos tiene una lenta resolución, requiriendo generalmente cirugía. Algunos datos sugieren que continuar el tratamiento con alendronico tras la aparición de una fractura puede retrasar o impedir su consolidación (2,13-16).

Dado que los BI disminuyen la resorción ósea, en algunos pacientes el tratamiento prolongado podría originar una alteración de la mineralización y dar lugar a un hueso frágil y quebradizo, a pesar del aumento de la densidad mineral ósea. Se desconoce si este riesgo lo comparten los diferentes BI, ya que la mayoría de los casos parecen asociados al alendronico, que es el agente más utilizado en la práctica clínica; no obstante, se debería considerar esta posibilidad en cualquier paciente en tratamiento crónico (2).

Existe cierta controversia sobre si estas fracturas constituyen o no un efecto adverso asociado a la utilización de BI, ya que podrían ser fracturas osteoporóticas, al haberse descrito casi exclusivamente en pacientes con osteoporosis (13). Así, en un informe reciente, la FDA en los EE.UU., considera que no existe una clara relación entre el uso de BI y el aumento del riesgo de fracturas atípicas (17), de acuerdo con los resultados de dos estudios observacionales que no muestran diferencias frente a las fracturas osteoporóticas típicas (18). Por su parte, en un informe de 2009, la EMEA considera que la relación beneficio/riesgo del alendronico continua siendo favorable (16). Adicionalmente, en un análisis conjunto de los resultados de diversos estudios realizados con alendronico o zoledronico, no se encontró un incremento significativo del riesgo de fracturas atípicas (19).

Por el contrario, en un estudio de casos y controles realizado en 2009 se constató una proporción significativamente mayor de fracturas de diáfisis/subtrocanter que de fracturas de cuello femoral/intertrocanter entre las pacientes en tratamiento con BI a largo plazo, que además se ajustaban al patrón radiológico característico (20).

En cuanto al mecanismo fisiopatológico propuesto, al parecer una pequeña

subpoblación de pacientes en tratamiento con BI presentaría una excesiva supresión del remodelado óseo, de manera que la instauración de un tratamiento con BI podría ser perjudicial (21). A pesar de que no se ha establecido una relación causal, en el momento actual existe un consenso en cuanto a la necesidad de interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollan estas fracturas (13).

DOLOR ÓSEO, ARTICULAR O MUSCULAR

Dentro del perfil de seguridad de los BI, resulta conocido que su uso puede asociarse a la aparición de dolor de las articulaciones, óseo o muscular, que en ocasiones puede ser grave e incapacitante; pudiendo aparecer tras días, semanas o años de tratamiento. En 2005 se publicó una serie de 116 casos que presentaban cuadros de dolor asociados a la administración de alendronico y risedronico. Las manifestaciones de dolor, a diferencia de los síntomas pseudogripales agudos que aparecen con los BI administrados por vía IV, no disminuyen con el tratamiento continuado. Tras suspender el tratamiento con BI, estos efectos adversos suelen desaparecer de forma gradual, aunque a veces su resolución es lenta o incompleta, observándose –en ocasiones– la reaparición del dolor al instaurar de nuevo el tratamiento con BI (2,21,22).

Una encuesta realizada a 367 pacientes en tratamiento con BI puso de manifiesto que, entre los afectados, el dolor era intenso en casi el 85% de los pacientes, apareciendo durante las primeras 24 horas; aunque, en un 28% de los pacientes, apareció durante los primeros 6 meses y persistió más de un año en el 34% de los pacientes (23).

Algunos datos sugieren que estos síntomas aparecerían con mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento con formas farmacéuticas orales de BI de administración semanal o mensual (24).

No obstante, hasta la fecha, no se establecido una relación causal entre la aparición de este efecto adverso y la utilización de BI. Existiendo además el factor de confusión de que –entre los pacientes geriátricos– los dolores musculoesqueléticos son muy frecuentes, con lo que resulta difícil detectar este efecto adverso (21,24).

FIBRILACIÓN AURICULAR

En el ensayo clínico *HORIZON*, realizado con zoledronico IV, se puso de manifiesto la existencia de una mayor incidencia de cuadros de fibrilación auricular (FA) grave con respecto al grupo placebo. Adicionalmente, en una posterior revisión del ensayo *FIT*, realizado con alendronico oral, también se observó un incremento de los cuadros de FA grave; no obstante, al igual que ocurría en el estudio anterior, el aumento en la frecuencia de FA, no alcanzó significación estadística frente al grupo control (2,21,25).

En un meta-análisis reciente, que incluía estudios en los que se había detectado este efecto adverso con BI, se observó un incremento significativo del riesgo de FA grave en las pacientes tratadas con BI con respecto a las no tratadas, aunque siguen existiendo considerables incertidumbres en cuanto a la evidencia global. Los autores indican que no es posible establecer conclusiones definitivas sobre la naturaleza exacta del riesgo de FA, debido principalmente a la heterogeneidad y escasez de los estudios (26).

Hay que tener en cuenta que tanto la osteoporosis como la FA son enfermedades cuya prevalencia aumentan con la edad, así como la de otras enfermedades que pueden predisponer a sufrir FA (21). No obstante, se aconseja vigilar la posible aparición de alteraciones del ritmo cardíaco en los pacientes en tratamiento con BI, realizando un electrocardiograma en caso necesario (25).

TRASTORNOS INFLAMATORIOS OCULARES

En el 2004 el *National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects* de EE.UU. presentó una revisión de 438 casos de efectos adversos oculares por BI. En su mayoría se trataba de manifestaciones de tipo inflamatorio –usualmente: conjuntivitis, episcleritis y uveitis– a los que se asociaban síntomas de dolor ocular y fotofobia. De acuerdo con el algoritmo de causalidad para las reacciones adversas de la OMS se considera a estos efectos adversos como “concluyentes” al demostrarse la existencia de una relación causa-efecto (27). La causalidad se establece cuando el efecto adverso desaparece al interrumpir el tratamiento y recurre cuando éste se instaura de nuevo (28).

Se desconoce el mecanismo por el que los BI producen inflamación ocular en algunos pacientes (27), aunque se ha propuesto que podría deberse a la interferencia con sistemas enzimáticos que detiene el crecimiento celular o con el sistema inmune, o que los BI con nitrógeno afecten a los mediadores de la inflamación (29). En este sentido, parece existir una relación causal con los aminobifosfonatos, al no haberse descrito la aparición de casos con otros BI (30).

En un estudio de cohortes realizado en 2008, se estimó que el riesgo de desarrollar escleritis o uveitis era de 7,9 casos por cada 10.000 prescripciones dispensadas (RR=1,23) (31). Otro estudio observacional en el que se evaluaba la frecuencia de trastornos oftalmológicos con risedronico, observó un riesgo aún menor (29); no obstante, en este estudio podría haberse infraestimado el número de casos graves (29,31). Al tratarse de una reacción adversa establecida, aunque de baja incidencia, se recomienda realizar un examen oftalmológico, de los pacientes en tratamiento con BI, en los que aparezca una disminución persistente de la visión o dolor ocular (27,31).

ESTOMATITIS

Se han publicado diversos casos, algunos en nuestro medio, en los que se relaciona el tratamiento con BI con la aparición de estomatitis (32). Aunque es posible que la estomatitis sea consecuencia de un efecto irritante directo de los comprimidos sobre la mucosa bucal (en la ficha técnica se recomienda tragar los comprimidos enteros, sin chuparlos ni masticarlos) tampoco se pueden excluir otros mecanismos, dado que también se ha presentado en pacientes en tratamiento con BI por vía IV. El Centro Nacional de Farmacovigilancia de Holanda, ha emitido un informe en relación al tema en el que se considera como reacción adversa establecida para el alendronato, dado que la mayoría de los casos se presentaron con este medicamento (33).

CONCLUSIONES

- En los últimos años se ha registrado un considerable aumento en la utilización de los bifosfonatos por vía oral, detectándose algunos nuevos efectos adversos asociados a su uso, como son: osteonecrosis de los maxilares, dolor grave, la fibrilación auricular, las fracturas atípicas, los trastornos inflamatorios oculares y estomatitis.
- La osteonecrosis de los maxilares es un efecto adverso importante de los BI. Su incidencia es notablemente más alta en pacientes oncológicos que en aquellos tratados con BI orales para el tratamiento de la osteoporosis. Se relaciona, principalmente, con la potencia del BI, el tiempo de tratamiento y las extracciones dentales.
- Aunque existe controversia en cuanto a las evidencias disponibles, tanto la EMEA como la FDA estiman que no existe evidencia en cuanto a que el uso de BI induzca fracturas femorales atípicas.
- Se desconoce la frecuencia, y tampoco existe evidencia, en cuanto a una relación causa-efecto entre la utilización de BI y aparición de dolor óseo articular o muscular; pero es aconsejable que los profesionales sanitarios estén alertas para no retrasar el diagnóstico, ya que en la mayoría de las ocasiones el dolor se resuelve al suspender el tratamiento con BI.

- Aunque la evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal definitiva entre la utilización de BI y al aumento del riesgo de fibrilación auricular, se aconseja vigilar la posible aparición de alteraciones del ritmo cardíaco en estos pacientes.
- Los BI pueden inducir diversos trastornos oculares de tipo inflamatorio (conjuntivitis, escleritis y uveitis). Aunque se estima que el riesgo es muy bajo, se recomienda realizar un examen oftalmológico de los pacientes en tratamiento con BI en los que aparezca una disminución persistente de la visión o dolor ocular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Terapia hormonal sustitutiva. *Bol Ter Andal Monogr* 2002; (20).
- 2- Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa. *Butll GROC* 2009; 22(3): 9-12.
- 3- Cardona Tortajada F et al. Osteonecrosis de los maxilares. Un efecto secundario o una complicación de los bisfosfonatos. *Bol Inf Farmacoter Navar* 2009; 17(5): 76-84.
- 4- Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4): 668-77.
- 5- Hewitt C et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(6): 319-28.
- 6- Sosa Henríquez M et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1(1): 41-51.
- 7- Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009; 35(3): 119-30.
- 8- Junquera I et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2008; 30(3): 145-56.
- 9- Ruggiero SL et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 527-34.
- 10- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa (Ref. 2009/10). Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos. Disponible en URL: <http://www.aemps.es/>
- 11- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Información para los pacientes sobre seguridad de medicamentos. Nota informativa (Ref. 2009/03). Bisfosfonatos y osteonecrosis del maxilar: recomendaciones para la prevención. Disponible en URL: <http://www.aemps.es/>
- 12- Erviti López J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? *BIT Bol Inf Farmacoter Navar* 2009; 17(5): 65-75.
- 13- Compston JE. Bisphosphonates and atypical

- femoral fractures: A time for reflection. *Maturitas* 2010; 65(1): 3-4.
- 14- Neviasser AS et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22(5): 346-50.
- 15- Kwek EB et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39(2): 224-31.
- 16- EMEA. Assessment report for Fosavance international nonproprietary name: alendronate sodium/colecalciferol. Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. Procedure No. EMEA/H/C/000619/II/0010. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/>
- 17- FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/>
- 18- Abrahamsen B et al. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6): 1095-102.
- 19- Black DM et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1761-71.
- 20- Lenart BA et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20(8): 1353-62.
- 21- Recker RR et al. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122(2Suppl): S22-32.
- 22- FDA. Severe pain with osteoporosis drugs. 2008. Disponible en URL: <http://www.accessdata.fda.gov/>
- 23- Demonaco HJ. Patient- and physician- oriented web sites and drug surveillance: bisphosphonates and severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2009; 169(12): 1164-6.
- 24- Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. *Rev Prescr* 2008; 28(299): 670-1.
- 25- Majumdar SR. Oral bisphosphonates and atrial fibrillation. *BMJ* 2008; 336(7648): 784-5.
- 26- Loke YK et al. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32(3): 219-28.
- 27- Fraunfelder FW et al. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004; 111(7): 1275-9.
- 28- Fraunfelder FW et al. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina* 2009; 29(2): 285-6.
- 29- Aurich-Barrera B et al. Ophthalmological events in patients receiving risedronate: summary of information gained through follow-up in a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2006; 29(2): 151-60.
- 30- Leung S et al. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review. *South Med J* 2005; 98(7): 733-5.
- 31- Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina* 2008; 28(6): 889-93.
- 32- González-Moles MA et al. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(10): 514-8.
- 33- Netherlands Pharmacovigilance Centre. Bisphosphonates and stomatitis. Disponible en URL: <http://www.lareb.nl>

La información al paciente como estrategia de mercado

RESUMEN

En la Unión Europea (UE) existe un debate abierto sobre la provisión de información de medicamentos de prescripción a los ciudadanos europeos, en el que se plantean cuestiones como: qué informar, cómo informar y quién debe ser el responsable de realizarlo. La industria farmacéutica persigue poder proporcionar información sobre los medicamentos de prescripción directamente a los pacientes. De manera que uno de los aspectos que más controversia y escepticismo genera, radica en la dificultad para diferenciar de forma clara entre la información y la publicidad.



Pasados los beneficios de los años 90, el vencimiento de las patentes de diversos medicamentos líderes y la dificultad para comercializar medicamentos innovadores, podrían haber motivado el desarrollo de nuevas estrategias de mercado por parte de la industria farmacéutica, entre las que se encuentra la información sobre los medicamentos de prescripción dirigida al público general (IDP) (1).

La industria farmacéutica dedica una gran cantidad de recursos a la promoción de sus productos que puede llegar hasta casi un 40% del total de sus ventas (2). Hasta la fecha, gran parte de estos fondos se utilizan en actividades dirigidas a los profesionales sanitarios, teniendo un gran impacto sobre la prescripción (3). La IDP ofrece una gran oportunidad de negocio para el sector, al poder desarrollar estrategias dirigidas a los pacientes de forma más fácil y efectiva, por disponer éstos de menor formación, tener con frecuencia expectativas poco realistas sobre la salud e identificar a los medicamentos más nuevos ó más caros como mejores (1). En los países donde está autorizada legalmente (EE.UU. y Nueva Zelanda) han aumentando las ventas de los medicamentos más nuevos y de mayor precio; así, no sorprende que en los EE.UU. el gasto de los laboratorios farmacéuticos en IDP aumentara el 330% durante la última década (4).

Adicionalmente, la industria farmacéutica ha desarrollado otras estrategias dirigidas al gran público, entre las que destacan: las campañas de sensibilización sobre algunas enfermedades (5); los programas de ayuda al cumplimiento; o la invención de nuevas enfermedades, etc. (1) que tienen como objetivo modificar las expectativas de la población sobre la enfermedad y la salud, intentando –en definitiva– medicalizar a la sociedad (6).

RIESGOS DE LA PUBLICIDAD DIRECTA AL CONSUMIDOR

Hasta la fecha no se dispone de ninguna evidencia sobre los posibles beneficios para la salud de los pacien-

tes derivados de la IDP, mientras que si parece suficientemente documentada su influencia negativa sobre la relación médico-paciente y sobre el incremento de los costes sanitarios, tanto para los pacientes, como para los sistemas de salud (5). En este sentido, se dispone de informes sobre la experiencia registrada en EE.UU. y Nueva Zelanda, países donde estas actividades están autorizadas, que vienen a coincidir en algunos aspectos negativos derivados de la información directa al paciente (ver tabla 1) (7).

ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL

De acuerdo a la Directiva 2001/83/CEE, en los estados de la UE está prohibida la publicidad de medicamentos de prescripción al público general (8). La Directiva 2004/27/CE, en la que se establece un Código Comunitario sobre medicamentos para uso humano, proponía un plazo de tres años para la realización de un informe sobre las prácticas actuales en materia de información al paciente, así como sus posibles riesgos y beneficios (9). En 2007 se hizo público el borrador de dicho informe en el que la industria se considera afectada

por la falta de armonización sobre políticas de información de medicamentos en la UE. El documento presenta a los pacientes y, en menor medida, a los profesionales, como los principales perjudicados; y señala la incapacidad de las autoridades sanitarias para actuar como fuente de información adecuada, sobre los medicamentos de prescripción. Considerando la legitimidad de la industria para actuar como fuente de información para los pacientes que la soliciten de forma activa, y que el debate debería centrarse en la disponibilidad y la calidad de la información que se suministra (10).

Posteriormente, la Comisión recogió las peticiones de la industria en el que después se conocería como “paquete farmacéutico” que incluía la propuesta de facilitar a los pacientes el acceso a información sobre medicamentos de prescripción (11); garantizando que todos los ciudadanos de la UE tuvieran acceso a una información de calidad, objetiva, fiable y no promocional (12), considerando inapropiado restringir la capacidad de la industria informar sobre sus medicamentos a los pacientes (11).

La intervención de diversas organizaciones europeas relacionadas con el

EFFECTOS NEGATIVOS DE LA INFORMACION SOBRE MEDICAMENTOS DIRECTA AL PACIENTE

Sobre los pacientes

- Aumentar las inquietudes de los pacientes sobre su estado de salud y crear expectativas exageradas sobre la misma.
- Inducir la solicitud de medicamentos que no son los más adecuados para el problema de salud del paciente.
- Los mensajes de la industria farmacéutica se centran en ciertos fármacos, más nuevos y de mayor coste, exagerando su eficacia y minimizando sus riesgos.
- Ausencia de información comparativa sobre las opciones de tratamiento disponibles.
- Contribuir a la utilización de medicamentos en problemas de salud que no requieren tratamiento farmacológico.

Sobre los profesionales

- Aumentar de la presión los médicos para la prescripción de los medicamentos publicitados.
- Efectos negativos sobre la relación médico-paciente.

Sobre el sistema sanitario

- Aumentar las prescripciones de medicamentos de mayor coste y que presentan una relación beneficio/riesgo peor establecida.
- Aumentar las prescripciones para patologías leves o indicaciones en las que el tratamiento farmacológico no es necesario.

Tabla 1. Tomado de 1,3,5,6.

medicamento y la salud (13,14), motivaron su aprobación con modificaciones. Incluyéndose el requisito de que la información sería revisada por la autoridad sanitaria competente y la no utilización de medios de comunicación general para su difusión. Dos meses después se presentó el texto de la propuesta de Directiva en la Comisión de Salud Pública, sin que se alcanzara ningún consenso (12).

Las ambigüedades del texto y el papel asignado a la industria han originado la reacción de diferentes organizaciones nacionales e internacionales al considerar que la propuesta aprobada supondría autorizar la publicidad de los medicamentos, disfrazada de información (3), lo que no tiene sentido en términos de necesidades reales de los pacientes (15). Considerando que existen necesidades más importantes, como –por ejemplo– mejorar la información que aparece en los prospectos de los medicamentos. En cuanto a la posibilidad de que la información procedente de la industria se ajuste a “códigos de buena conducta” o que sea controlada eficaz y tempranamente por organismos sanitarios independientes, es cuanto menos, ilusa y costosa, a tenor de la experiencia en EE.UU. (1).

Por su parte la Sociedad Española de Farmacéuticos Comunitarios (SEFAC) considera que la información directa sobre medicamentos de prescripción al paciente no va a suponer ningún beneficio real con respecto a los actuales métodos de información, al aumentar la presión sobre los profesionales sanitarios y la confusión del consumidor (16).

En uno de los últimos informes elaborados por distintas asociaciones europeas relacionadas con la salud pública, se realizan diferentes propuestas para mejorar el acceso a información sobre medicamentos por partes de los pacientes (15):

- Hacer el prospecto más útil y accesible a los pacientes (mejorar la legibilidad y la estructura de la información, así como la información sobre efectos adversos).
- Optimizar la comunicación entre pacientes y profesionales sanitarios.

- Que las agencias nacionales de medicamentos actúen como proveedores de información, de forma proactiva y transparente, permitiendo el acceso público a los datos de eficacia y seguridad de los medicamentos.
- Potenciar el desarrollo las fuentes de información objetiva dirigidas al paciente sobre las opciones de tratamiento disponibles.

Las elecciones al Parlamento Europeo, la recomposición de Comisión de Salud Pública y la indiferencia de la presidencia europea sobre este asunto a lo largo de 2009, han motivado que la ratificación de esta propuesta se vaya retrasando. La propia Comisión Europea ha aceptado que el texto debe mejorarse, aunque este asunto no parece cercano (12).

CONCLUSIONES

- La actual regulación europea sobre medicamentos prohíbe la información directa al consumidor sobre los medicamentos con receta médica, con el objetivo de garantizar el uso racional de los medicamentos.
- En la UE existe un debate abierto, desde 2001, sobre la conveniencia de modificar esta prohibición, en el que la industria reclama su legitimidad para desarrollar actividades de este tipo.
- No se dispone de ninguna evidencia sobre los posibles beneficios para la salud de los pacientes derivados de la IDP, mientras que si parece suficientemente documentada su influencia negativa sobre la relación médico-paciente y sobre el incremento de los costes sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- *Collectif Europe et Médicament. "Information" du public par les firmes pharmaceutiques: une logique commerciale. Rev Prescr 2007; 1-3.*
- 2- *La Salud Patentada. La perspectiva del consumidor sobre la RSE, la promoción de medicamentos y la industria farmacéutica en Europa. Londres: Consumers International. 2006. Disponible en URL: <http://www.consumersinternational.org/>*

- 3- *Publicidad de medicamentos directa al consumidor: ¿Un lobo con piel de cordero?. Infac 2007; 15(6): 25-28.*
- 4- *Donohue JM et al. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. N Engl J Med 2007; 357(7): 673-81.*
- 5- *Silva C. ¿Es necesario regular la publicidad de medicamentos y/o tecnología sanitaria dirigida directamente a los consumidores? Evid Actual Pract Ambul 2006; 9: 1-2. Disponible en URL: <http://www.evidencia.org>*
- 6- *Metzi J. If direct-to-consumer advertisements come to Europe: lessons from the USA. Lancet. 2007; 369: 704-6.*
- 7- *Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Publicidad directa al consumidor de medicamentos que requieren receta médica en Nueva Zelanda. Series divulgativas 2005; (9). Disponible en URL: <http://www.sefap.org>*
- 8- *¿Ayudaría informar de éticos al paciente? Correo Farmacéutico. Disponible en URL: <http://www.correofarmacologico.com>*
- 9- *Comisión del Euro paciente Informado (CEI). La información directa al paciente en salud y medicamentos de prescripción. Por la. Disponible en URL: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/other_policies/pharmaceutical/docs/R-064b_es.pdf*
- 10- *European Commission. Draft report on current practice with regard to information to patients on medicinal products, in accordance with article 88a of Directive 2001/83/EC, as amended by Directive 2004/27/EC on the community code relating to medicinal products for human use. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/pharmacos/docs/doc2007/2007_04/draft_infopatiens2007_04_en.pdf*
- 11- *Orchuela J. Unión Europea: La Comisión presentó su paquete farmacéutico [Regulación y Políticas: reportes breves]. BF 2009; 12(1). Disponible en URL: http://www.boletinfarmacos.org/022009/regulacion_y_politicas.asp*
- 12- *European Public Health Alliance. A closer look at the legislative proposals on information to patients, 2 December 2009. Disponible en URL: <http://www.ephpa.org/a/3740>*
- 13- *Relevant Health Information for empowered citizens. Joint Declaration of HAI Europe, ISDB, AIM, BEUC, Medicines in Europe Forum, 3 October 2006. Disponible en URL: <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/index.php>*
- 14- *European Public Health Alliance. Joint open letter to Commissioner Vassiliou on the pharmaceutical package. Disponible en URL: http://www.ephpa.org/IMG/pdf/Open_joint_letter_Commissioner_Vassiliou_9_November_2008.pdf*
- 15- *Legal proposals on "information" to patients by pharmaceutical companies: a threat to public health. 2009, march. Disponible en URL: <http://www.haiweb.org/>*
- 16- *Sociedad Española de Farmacéuticos Comunitarios. La información directa al paciente sobre medicamentos, a debate en la Unión Europea, puede aumentar la presión asistencial y generar confusión en los consumidores. Disponible en URL: http://www.sefac.org/files/sefacopina_infodirectajunio2009.pdf*

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCIÓN

REDACTOR JEFE: José María Recalde Manrique.
SECRET. REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Diego Barbero Barbero, Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCIÓN: Joaquín Alanís López, Emilio Alegre del Rey, Carmen Beltrán Calvo, Víctor Bolívar Gallano, Juan R. Castillo Ferrando, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Teresa Molina López, M.ª Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Marí, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, Mónica Saldaña Valderas, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre y Juan Tormo Molina.
DISEÑO GRÁFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOPOSICIÓN: Portada, S. L. Granada.
IMPRESIÓN: Gráficas Alhambra. Granada.



Sistema Andaluz de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD