
Condicionantes, necesidades y prioridades en investigación clínica en atención primaria

*J. Casajuana Brunet
J.R. Laporte Roselló*

Las decisiones que se toman en la práctica de la medicina se basan explícita o implícitamente en hipótesis. Es posible que dedicar cierto tiempo a proporcionar algunas recomendaciones a un paciente con asma le ayude a mejorar el curso de su enfermedad; es posible que la práctica de una ecografía ayude a descartar una patología biliar; es posible que prescribiendo un antibiótico mejore el curso de una faringoamigdalitis; es posible que la prescripción de un antihipertensivo mejore el pronóstico vital de un paciente sin alterar demasiado su calidad de vida, etcétera.

A menudo la medicina parece saber contar sólo hasta dos (enfermo/no enfermo, hipertenso/no hipertenso, deprimido/no deprimido). Tenemos la necesidad de clasificar, de poner límites que en realidad no existen, para intentar entendernos, para poder movernos con los criterios numéricos de las ciencias exactas. Sin embargo, y a pesar de que con frecuencia los propios profesionales lo olvidamos, tan hipertenso es el individuo con una presión arterial sistólica de 141 mmHg como el de 139, la frontera entre la depresión y la normalidad es inconcreta y la realidad nos confirma que lo patognomónico no existe, que una proporción importante de pacientes no responde a «criterios diagnósticos» con límites precisos, que la «eficacia» no es más que una probabilidad, e incluso que las no-enfermedades (aburrimiento, vejez, problemas estéticos, etc.) conforman una parte no despreciable de los motivos de consulta. En definitiva, que cada paciente plantea sus incertidumbres. La incertidumbre puede ser causa de pasividad o de fatalismo, pero también constituye una invitación a la curiosidad, a intentar responder las preguntas.

Investigar

Alguien dijo que la investigación es la sistematización de la curiosidad. Investigar consiste en identificar y definir un problema, plantearse la pregunta, pensar en la manera de responderla, reunir los resultados necesarios para ello, analizarlos e interpretarlos. Un investigador es el que se hace preguntas e intenta responderlas. Generalmente, una pregunta que halle una respuesta razonable y razonablemente contrastada en una fuente de información (libro de texto, artículo en revista médica, sitio Internet, etc.) no merece ser más investigada. Pero para

cualquiera que intente razonar sobre un problema frecuente de salud, la práctica clínica —y sobre todo la de atención primaria de salud (APS)— plantea incertidumbres de manera continuada

Es más investigador aquel médico o aquel equipo que se planteó una pregunta, intentó encontrar respuestas y fracasó en el intento, que muchos «investigadores» (según la legislación vigente) de ensayos clínicos cuyas hipótesis no se han planteado ellos mismos y que, a menudo, no les interesan demasiado (excepto por sus incentivos financieros).

Conocimientos, globalización y sistema de salud

La investigación produce conocimiento y todo conocimiento susceptible de ser aplicado se convierte en un valor de cambio, es decir en un bien de mercado. En todo mercado hay vendedores y compradores. En el mercado global (que incluye el de los medicamentos, productos y tecnologías sanitarios), desde la creación de la Organización Mundial del Comercio en los años noventa, la propiedad intelectual sobre los avances tecnológicos es más determinante de la riqueza de un país que sus recursos naturales. En este mercado, que además de global es abierto, el producto de la investigación, en forma de patentes, refuerza sin duda la posición de vendedor. En los últimos años, éste ha sido el discurso de moda de nuestros políticos y gestores: invertir en investigación (importa cuál, pero importa menos en qué dirección) generará riqueza derivada de su aplicación, riqueza asegurada por un rígido sistema de patentes a escala global.

Pero tan cierto como esto es que en el mercado global de la tecnología, la investigación, en tanto que productora de conocimiento, también refuerza la posición de comprador, porque un comprador ignorante corre el riesgo de comprar humo a precio de oro. Cabe suponer que quien ha practicado investigación como «curiosidad sistematizada» sabe evaluar de manera más equilibrada la investigación publicada por otros, sabe modular mejor el valor del mensaje de cada nuevo ensayo clínico o metanálisis, sabe identificar con mayor acierto las nuevas incertidumbres planteadas por los nuevos resultados y sabe relativizar más adecuadamente la transferibilidad de los resultados a la práctica, es decir, la traducción de la eficacia en efectividad.

Como dice Smith en su reciente despedida como director del *British Medical Journal*, en realidad, a la mayoría de los médicos no les interesa la investigación científica tal como se publica, ni están preparados para leerla críticamente. Y, de hecho, la forma de presentación de los resultados de los ensayos clínicos tiende a la exageración:

- Se utiliza más la disminución relativa del riesgo que la absoluta.
- Se enfatiza la significación estadística (el culto a la «p») más que la significación clínica.
- Se habla de «disminución de mortalidad» en un tanto por ciento cuando en realidad se trata del retraso de la muerte o acontecimiento (a veces sólo de meses o semanas).
- Se presentan claramente los datos positivos con escasa información sobre los efectos adversos en muchos de los ensayos clínicos publicados.
- Se ignora el impacto de algunos sesgos de difícil cuantificación (pacientes voluntarios, condiciones «de laboratorio»...), etc.

Todo ello contribuye a crear la sensación entre los profesionales de que cada nueva intervención sanitaria es de gran eficacia, cuando en realidad el impacto clínico en la práctica puede ser muy inferior. Y esta sensación de gran eficacia de las intervenciones lleva en ocasiones a los profesionales a intentar actuar sobre cualquier problema o queja que se le consulte, llegando a olvidar que el objetivo no es conseguir la «inmortalidad» del paciente, sino facilitarle, en lo posible, una buena calidad de vida.

En el mercado tecnológico global, los sistemas de salud son compradores de tecnología, ya sea diagnóstica, terapéutica o de la información y la comunicación. Precisamente el determinante más importante del crecimiento del gasto en salud es el uso de las nuevas tecnologías, entre ellas los nuevos medicamentos.

Los sistemas de salud son empresas de conocimientos, es decir que para cumplir sus fines (preservar la salud, restaurar la salud, producir satisfacción, etc.), miles de profesionales toman decisiones diagnósticas y terapéuticas que se basan en sus conocimientos. Estudios recientes indican que los conocimientos necesarios para la toma de decisiones clínicas crecen de manera exponencial, de modo que se duplican cada 6-8 años. Mantenerse al día resulta altamente laborioso, especialmente en APS, dado el amplio abanico de las condiciones que se abordan en la práctica diaria. Por ello, la actualización continuada de conocimientos constituye un objetivo profesional y estratégico.

Los sistemas de atención a la salud han dejado la investigación en salud y la formación continuada, que son dos aspectos estratégicos fundamentales en cualquier empresa de conocimientos, en manos precisamente de las empresas que les suministran su principal materia prima, los medicamentos y otras tecnologías. Nadie encargaría la educación sanitaria de la población sobre alcoholismo a un fabricante de cervezas, pero nuestro sistema de salud se la encarga a sus principales proveedores.

De la medicina basada en pruebas a la práctica médica basada en la incertidumbre

Como se señalaba al comienzo, en muchos aspectos la práctica de la medicina se mueve en entornos de gran incertidumbre, especialmente pronunciada en APS, hasta tal punto que forma parte de su normal funcionamiento. De hecho, gestionar la incertidumbre es una de las principales habilidades que debe desarrollar el médico de APS.

La mayor parte de los ensayos clínicos está diseñada para cumplir exigencias normativas. Raramente sirven para establecer el lugar en terapéutica de un nuevo fármaco, bien porque son controlados con placebo, porque se realizan en poblaciones seleccionadas, porque son de corta duración (en comparación con el uso clínico habitual), porque se realizan en condiciones y niveles asistenciales que no equivalen a los de la APS o por varias de estas razones. Como profesionales, estamos más interesados por el efecto en poblaciones más amplias, por el largo plazo, por el uso concomitante de otros fármacos e incluso por la evaluación de las intervenciones múltiples (más de una intervención, más de un fármaco), que por la calidad de vida y por la actitud y la opinión (y el bolsillo) del paciente. El sistema de salud puede estar especialmente interesado en la evaluación de costes

(por ejemplo, días de estancia hospitalaria evitados con una determinada intervención farmacológica).

La medicina basada en la evidencia (MBE) ha definido diferentes grados de calidad de las «evidencias» disponibles y ha entronizado como patrón oro al ensayo clínico controlado (ECC). Sin embargo, transportar este esquema a la práctica choca con numerosas dificultades:

- Los ECC se realizan con patologías clasificables y bien definidas. Sin embargo, lo que se ve en la consulta son, con frecuencia, signos y/o síntomas mal definidos (a veces sólo calificables como «fenómenos extraños»), personas con problemas de intolerancia, malestar o disconformidad con su propia realidad. La medicalización de la sociedad ha convertido los avatares de la vida en enfermedades, la normalidad en patología. La definición de salud de la OMS («el completo estado de bienestar físico, psíquico y social, y no sólo la ausencia de enfermedad») es de carácter social, pues resalta que los problemas de salud no son exclusivamente médicos, ni en su causa, ni en su naturaleza, ni en su prevención y tratamiento. Sin embargo, profesionales médicos, políticos y opinión pública atribuyen su responsabilidad a la atención médica en el sistema de salud. Una interpretación exclusivamente clínica de esta definición nos convierte a todos en individuos patológicos y crea falsas expectativas sobre los efectos de la atención médica sobre la salud.
- Los ECC se realizan en personas con pocos diagnósticos asociados (se excluyen muchos aspectos de comorbilidad). Sin embargo, quienes acuden a la consulta son pacientes con más de una patología, lo que los convierte en no elegibles para la mayoría de los ECC.
- Numerosos ECC suelen acabar el apartado de discusión con la coletilla de «hacen falta más estudios para...». Aunque es cierto que el conocimiento científico avanza lentamente, con la contribución de sucesivos resultados de investigación que a su vez plantean nuevas preguntas, el médico debe tomar decisiones concretas, frente a pacientes concretos, o bien facilitar la información al paciente, compartiendo el conocimiento y la incertidumbre, para que sea él quien decida.

Así pues, la mayor parte de la «evidencia» («certidumbre manifiesta y tan perceptible que nadie puede racionalmente dudar de ella») resulta no ser evidente («cierto, patente y sin la menor duda»). En numerosas ocasiones, no se dispone de las pruebas suficientes para tomar decisiones convencidas. De hecho, aunque a veces se olvida, la práctica de la MBE no es sólo la «E», no es únicamente «ciencia». Consiste en aplicar las mejores pruebas disponibles (que a veces son prácticamente nulas), teniendo en cuenta la experiencia del profesional (en muchos casos no se puede prescindir de la parte «artística» de la medicina) y adecuándola a las preferencias del paciente (quien debe participar en las decisiones).

El entorno de la atención primaria y la investigación

En España, el panorama de la investigación clínica está dominado por la inversión privada, generalmente en forma de ensayos clínicos promovidos por compañías farmacéuticas. Generalmente, estos ensayos tienen por objetivo cumplir con una exigencia reguladora de demos-

tración de eficacia y seguridad. Las prioridades industriales determinan pues en gran parte los métodos y los objetivos de la investigación clínica. Se realiza y publica más investigación sobre los remedios que sobre los problemas.

Esta investigación está fuertemente centrada en hospitales. Las más recientes iniciativas políticas de promoción de la investigación han primado un concepto de competitividad internacional (basado en el escaparate del «factor impacto») y se han limitado a la creación de redes de excelencia (generalmente constituidas por grupos hospitalarios) y la creación de centros de investigación básica avanzada. Se prima sobre todo el acceso de los grupos «de excelencia» a los fondos públicos de investigación, en detrimento de los servicios y centros de salud «normales», es decir, de la mayoría. De este modo, se contribuye a que el sistema nacional de salud (SNS) sea un receptor pasivo de informaciones no siempre centradas en los verdaderos problemas, en lugar de lo que debería ser: un productor activo de conocimiento.

Todo ello se ha visto acompañado del desarrollo de una legislación y una normativa más dirigidas a regular las relaciones comerciales que las bioéticas que se establecen entre los diversos protagonistas de los ECC: las «palabras clave» son investigador principal (y sus responsabilidades legales), promotor (y sus responsabilidades legales), consentimiento por escrito —es decir, documento con valor judicial—, póliza, contrato, etc. Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) se han convertido en observadores pasivos que filtran pero no actúan para modificar este panorama —ni está legalmente previsto que lo hagan, excepto en la indefinida pero potencialmente rica facultad del «seguimiento» de los ECC—, ni promueven investigación propia. La nueva Directiva Europea sobre ensayos clínicos agrava esta situación, pues obliga a cumplir unos requerimientos que no son los de APS y que chocan con la idea misma de colaboración en red entre varios centros (por ejemplo, el promotor debe ser único y asume las responsabilidades para todos los centros participantes en el ensayo).

Las consideraciones bioéticas básicas que se suelen aplicar a la investigación clínica olvidan a menudo que el objetivo principal de la investigación debería ser resolver dudas o incertidumbres. Es evidente que los nuevos medicamentos deben ser avalados por pruebas sólidas de eficacia y seguridad, pero tan evidente como esto es que conviene examinar su aplicabilidad, sus efectos en la práctica, su efectividad. Por ejemplo, en el mercado de la investigación comercial una de las «mercancías» más preciadas es el paciente que cumple criterios de inclusión en un ECC de fase III de desarrollo clínico de un nuevo fármaco (por quien se pueden pagar cifras astronómicas). Por el contrario, en la investigación independiente tienen mucho más interés los pacientes que no responden a los criterios de inclusión (la mayoría, en muchos casos), los que no responden al tratamiento, o los que responden de manera inesperada (por ejemplo, efectos adversos, interacciones). En la práctica terapéutica, éstas son las tres principales causas de incertidumbre y, sin embargo, son las que merecen menos atención en recursos dedicados y en resultados publicados.

La investigación sobre uso de medicamentos es escasa y la investigación de resultados es prácticamente nula. En el SNS, varios departamentos y organismos trabajan para disponer de información detallada, de naturaleza censal, sobre el consumo de medicamen-

tos a cargo del SNS. Nuestro sistema de salud sabe con exactitud lo que gasta, pero no se interesa en conocer el efecto de su inversión económica en medicamentos. El SNS conoce con detalle el consumo de cada grupo terapéutico, sabe cuáles son los de mayor consumo (antihipertensivos, antidepresivos, estatinas) o los de mayor crecimiento (antipsicóticos, bifosfonatos), pero no ha previsto examinar el impacto de este consumo sobre la salud, ni sobre el uso de servicios hospitalarios o de otro tipo ¿El uso de estatinas previene la patología cardiovascular en nuestra población? ¿Ahorra gasto en días de hospitalización?

Necesidades y prioridades

La disociación entre la teoría de entender la investigación como una de las claves estratégicas de los servicios de salud y la realidad de la cesión de forma casi irresponsable de las riendas de la investigación a las compañías farmacéuticas y productoras de tecnología, provoca de forma irremediable una disociación entre las necesidades de investigación y la investigación que realmente se desarrolla.

Así, mientras los profesionales de los servicios de salud necesitan respuestas a las cuestiones prácticas del día a día, la industria farmacéutica necesita argumentos para vender sus productos y para fidelizar a sus clientes:

- «Para toda la vida»: conseguir la indicación de un fármaco que debe ser tomado de forma continuada tiene mucho más impacto económico. Por ello, gran parte de los recursos se invierten en patologías crónicas (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, EPOC, osteoporosis).
- «Para todo el mundo»: conseguir una amplia base de población diana es otro de los objetivos a los que se dedica gran cantidad de recursos. Por ello, al menos en parte, las «cifras de normalidad» son cada vez más bajas (actualmente ya tenemos «prehipertensión») y resulta a menudo muy complicado poder ser catalogado como una persona sana. Conseguir que las personas sanas también crean que deben medicarse puede ser otra manera de ampliar la población diana. Así, por ejemplo, los loables intentos por conseguir fármacos eficaces para la prevención del cáncer de próstata permitirían asegurar que el 50% de la población mundial sería candidata a tomar el fármaco durante 30 o 40 años.

La investigación en salud debe ser independiente de la promovida por la industria farmacéutica, sin que por ello se dejen de establecer colaboraciones y objetivos comunes. La concepción, diseño, conducción, análisis, interpretación y publicación de los resultados deberían ser desarrollados por iniciativa del SNS, cuando sea necesario en colaboración con otras instituciones, incluida la industria farmacéutica.

Los responsables políticos y los gestores del SNS deben comprender que la investigación clínica independiente debe ser promovida decididamente desde las propias entidades prestadoras. Una buena asistencia necesita profesionales motivados con conocimientos puestos al día, que respondan a las prioridades de salud, no a las del mercado. Un sistema de salud debería estar interesado en conocer el resultado de su actividad. En el ámbito de la investigación en terapéutica, debería preguntarse por la efectividad, los efectos adversos y el coste en la práctica. La investigación promovida por el SNS debe

centrarse en los problemas reales e invitar a la colaboración en red y a la evaluación de los resultados de la propia práctica. Uno de sus principales objetivos es identificar las medidas e intervenciones más apropiadas. A medio plazo, debe ser uno de los instrumentos para asegurar que el SNS tenga un pensamiento autónomo y que al principio decimonónico de la libertad de prescripción se le oponga, en la sociedad tecnológica globalizada del siglo XXI, el de la autonomía de pensamiento, es decir el de la no obediencia a los «pensamientos únicos» (sobre un fármaco, sobre una patología, sobre un problema potencial de salud). A la vez, esta investigación debe prestar particular atención a las desigualdades en la provisión y el acceso a los servicios de salud y a las intervenciones de eficacia demostrada.

Propuestas concretas

La intención (o pretensión) de este capítulo es invitar al lector a una reflexión sobre aspectos generales que condicionan en mayor o menor grado la investigación en general y la investigación en APS en particular.

A continuación, se presentan tres tablas que pueden ayudar en la concreción de necesidades de la investigación en nuestro ámbito, planteando preguntas que nos ayuden a pasear por el camino de la curiosidad.

La tabla 1 presenta los problemas de salud «clasificables» más frecuentes en APS. Muchos de ellos están bastante huérfanos de evidencia en cuanto a su manejo. Seguramente, en algunos de estos problemas de salud se esconden en realidad otras etiquetas del tipo «intolerancia crónica al malestar», «trastorno de adaptación al envejecimiento fisiológico». Sin embargo, son diagnósticos que aún no se han definido a pesar de que cada vez parecen ser más necesarios. Hay campo, pues, para hacer y responder preguntas.

La tabla 2 presenta a un paciente «normal». Tan normal, que sería excluido de la mayoría de los ensayos clínicos. Este paciente, cual moderno Rasputín, sobrevive de forma inexplicable a pesar de que intentan intoxicarle con 13 fármacos a la vez. Sobre estos pacientes habituales se dispone de muy poca evidencia. Es otro amplio campo en el que se plantean algunas preguntas.

En este sentido, se trata de un paciente «no infrecuente», que «amparándose en la evidencia», está siendo tratado con 13 fármacos. Por suerte, han decidido dejar sin medicar un diagnóstico de depresión que figura en su historia clínica, un discreto deterioro cognitivo no bien filiado e hiperuricemia que se ha manifestado clínicamente en alguna ocasión en forma de podagra.

Aparte de la sorpresa que su médico de familia puede tener cuando comprueba que el paciente sobrevive a los 13 fármacos (dos de ellos, atenolol y salmeterol, de acción y efecto farmacológicos antagónicos), no se dispone de datos que permitan valorar adecuadamente la relación beneficio-riesgo de cada uno de los fármacos en este paciente (los ECC no hablan de los pacientes de 86 años, ni de pacientes con comorbilidad). Los ECC no se suelen diseñar para determinar cuál es el tratamiento prioritario, ni para saber cuál es el beneficio mar-

TABLA 1. Las veintidós patologías más frecuentes en atención primaria (¡y sus variantes!) (datos obtenidos de la historia clínica informatizada del EAP Gòtic de Barcelona, durante el periodo 1999-2003).

- Hipertensión arterial
- Infección de las vías respiratorias altas
- Sinusitis (aguda y crónica)
- Otitis (externa y media)
- Depresión
- Diabetes
- Lumbalgia/lumbociatalgia
- Asma/EPOC
- Artrosis (coxartrosis, gonartrosis, espondiloartrosis)
- Dislipemia
- Cardiopatía isquémica
- Cefalea
- Infecciones de las vías respiratorias bajas
- Reumatismos de partes blandas
- Catarata/glaucoma
- Dolor abdominal
- Hernia de hiato/úlcera péptica
- Heridas/traumatismos
- Infecciones urinarias
- Infecciones cutáneas
- Ansiedad/nerviosismo
- Problemas de tiroides

ginal de cada uno de los fármacos que ha sido añadido al tratamiento prioritario. Desde luego, desconocemos el beneficio o riesgo final del cóctel terapéutico administrado.

Por tanto, en la práctica se dispone de bastantes datos para tratar estas enfermedades, pero no de información para tratar a estos pacientes.

Es posible imaginar diferentes estrategias que permitan conocer mejor la relación entre toma de fármacos y curso de la enfermedad en pacientes de este tipo. Se indican algunas a continuación:

TABLA 2.

El paciente politratado, una farmacia ambulante (¿cómo sobrevivir a 13 fármacos?)

Hombre de 86 años, ex fumador, bebedor moderado de enol, sin alergias conocidas, que presenta en la actualidad los siguientes problemas de salud:

- Cardiopatía isquémica (IAM hace 9 años). Sigue tratamiento con atenolol, enalapril, ácido acetilsalicílico y simvastatina
- Diabetes mellitus tipo II, en tratamiento con metformina
- Hiperplasia benigna de próstata en tratamiento con tamsulosina
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada tratada con bromuro de ipratropio y salmeterol
- Estreñimiento en tratamiento con fibra dietética
- Insomnio de conciliación que trata con benzodiazepinas
- Espondiloartrosis y gonartrosis bilateral, sigue tratamiento con ibuprofeno y protección gástrica con omeprazol, y se le ha indicado, además, sulfato de glucosamina

- Estudio de orientación cualitativa mediante larga entrevista con el paciente y sus familiares para conocer cómo organiza su medicación, si lo hace con ayuda de alguien y cómo, cuál es el grado de cumplimiento con la medicación y la dieta prescritas, cuáles son sus actitudes (esperanzas, temores, molestias atribuidas) en relación con los medicamentos que toma, cuánto tiempo dedica al día a organizar y tomar su medicación, etc. Y con todo ello qué grado de cumplimiento consigue alcanzar (la diferencia entre el marco del ECC y la realidad).
- ECC para evaluar el impacto que un servicio especializado de revisión de la medicación puede tener sobre la calidad de vida de los pacientes que reciben más de un determinado número de medicamentos de prescripción al día. Por ejemplo, en este paciente, sería preciso revisar el efecto terapéutico de salmeterol y atenolol, considerar la sustitución de atenolol por un diurético en dosis bajas, revisar la necesidad de ibuprofeno en relación con su hipertensión y considerar su posible sustitución por paracetamol, reconsiderar el uso de glucosamina, etc., y evaluar aspectos de su calidad de vida antes y dos meses después de modificar la medicación.
- Ensayo clínico n = 1 sobre retirada de alguno de los fármacos que toma, modificación de dosis o sustitución por una alternativa.

Por último, en la tabla 3, a partir de la realidad de los fármacos que más gasto han generado en España el pasado año, se presentan algunas preguntas que surgen de nuestra curiosidad y algunos ejemplos de cómo se puede iniciar el recorrido para convertir las preguntas (la curiosidad) en hipótesis para la investigación.

TABLA 3.
Los 16 medicamentos que originaron mayores importes a cargo del SNS en 2003 (hasta 30/11).

Fármaco	Marca	Grupo farmacológico	Gasto (×10 ⁶ €)	Crecimiento (% sobre 2002)
1. Olanzapina	Zyprexa®	Antipsicótico	90,65	17%
2. Alendronato	Fosamax®	Bifosfonato	61,96	60%
3. Risperidona	Risperdal®	Antipsicótico	61,70	10%
4. Salmeterol +fluticasona	Seretide®	Asma	60,38	16%
5. Atorvastatina	Lipitor®	Estatina	58,64	23%
6. Atorvastatina	Cardyl®	Estatina	57,12	32%
7. Clopidogrel	Plavix®	Antiagregante	52,30	38%
8. Paroxetina	Seroxat®	ISRS	49,57	8%
9. Amlodipino	Norvasc®	Antihipertensivo	44,43	9%
10. Atorvastatina	Prevencor®	Estatina	44,43	27%
11. Gabapentina	Neurontin®	Antiepiléptico Dolor neuropático	37,24	28%
12. Sertralina	Besitran®	ISRS	36,27	17%
13. Simvastatina	Zocor®	Estatina	35,41	-8%
14. Amoxicilina +ácido clavulánico	Augmentine®	Antibiótico	34,40	0,3%
15. Pravastatina	Liplat®	Estatina	34,12	11%
16. Doxazosina	Carduran Neo®	Antihipertensivo	33,44	24%

Fuente: *Correo Farmacéutico diciembre 2003; 15-21: 17*

El examen de la lista presentada en la tabla 3 sugiere varias preguntas (la curiosidad) que pueden convertirse en materia de investigación.

Preguntas (la curiosidad)	Materia de investigación (los razonamientos para convertir la curiosidad en hipótesis)
<ul style="list-style-type: none"> • Llama la atención que 14 de estos 16 medicamentos estuviesen protegidos por patente en 2003 	<p>¿Se pueden identificar determinantes no médicos del consumo de medicamentos?</p> <p>¿Se puede comparar la lista de los medicamentos que originan más gasto en España con las de otros países de nuestro entorno?</p>

-
- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Estas cifras de ventas reflejan una buena aceptación de estos nuevos fármacos por los prescriptores. ¿Esto se debe a que estos medicamentos ofrecen efectos más favorables que los anteriormente disponibles? | <p>¿Es posible una revisión sistemática de ECC para determinar si los nuevos fármacos son realmente superiores a sus alternativas mejor conocidas y más baratas, en cuanto a eficacia y efectos indeseados?</p> <p>¿En qué se parecen los pacientes que toman estos medicamentos a los que participaron en los ECC en los que se evaluó su eficacia?</p> <p>¿El SNS (o «alguien») se ha preocupado de conocer el efecto de estos fármacos sobre la salud y la calidad de vida de los ciudadanos?</p> <p>¿Con qué detalle y precisión se ha incluido la información sobre efectos indeseados de estos fármacos en los ECC publicados? ¿De qué información dispone el Sistema Español de Farmacovigilancia? ¿Qué se ha hecho para que los prescriptores conocieran los «nuevos» efectos indeseados de estos fármacos?</p> |
| <ul style="list-style-type: none">• Los que ocupan el primer y el tercer puesto de la lista son antipsicóticos atípicos. ¿Esto refleja un incremento de la prevalencia de los trastornos psicóticos? | <p>¿Es posible conocer las características de los pacientes tratados con estos fármacos? ¿Su diagnóstico, edad, comorbilidad, comedicación y otras características corresponden a las de los ECC?</p> <p>¿Es posible conocer si los receptores de estos fármacos son pacientes de edad avanzada?</p> <p>¿Cuáles son los principales mensajes de las campañas de promoción de estos medicamentos? ¿Es posible crear una red de médicos de APS receptores de visitantes médicos que identifiquen, recopilen y analicen los mensajes promocionales clave?</p> |
| <ul style="list-style-type: none">• Llama la atención no sólo la presencia de alendronato en el 2º puesto, sino también su elevada tasa de crecimiento interanual. ¿A qué se debe el incremento súbito del consumo de un fármaco que ya llevaba unos años comercializado? | <p>¿Ha aumentado la prevalencia de la osteoporosis percibida?</p> |
| <ul style="list-style-type: none">• ¿La pérdida de popularidad del THS ha originado este crecimiento? | <p>Convendría conocer el perfil de los usuarios de bifosfonatos. ¿Se trata de personas con osteoporosis o en riesgo elevado (por ejemplo, usuarios crónicos de corticoides, antecedente de fractura osteoporótica)? ¿Se trata de prevención primaria (por ejemplo, en mujeres tras la menopausia)? Convendría comparar el perfil de los usuarios reales de bifosfonatos con el de los participantes en los ECC sobre estos fármacos</p> |
-

<ul style="list-style-type: none">• ¿El incremento del consumo de bifosfonatos guarda relación con mecanismos administrativos de la prestación farmacéutica?	¿Es posible que los diferentes niveles de copago influyan sobre el consumo? ¿La «osteoporosis» (y por extensión su prevención) es una enfermedad «crónica» con aportación del usuario de 10% del PVP?
<ul style="list-style-type: none">• Llama la atención que la combinación de salmeterol y fluticasona es el preparado broncodilatador que origina mayor gasto, a pesar de estar raramente indicada	¿Es posible determinar si en nuestro medio se reproducen los resultados de los estudios que indican que los estimulantes betadrenérgicos de acción prolongada se asocian a un incremento del riesgo de ataque grave de asma y muerte? ¿Es posible comenzar con una revisión de historias clínicas de pacientes asmáticos?
<ul style="list-style-type: none">• En esta lista hay cuatro medicamentos con estatinas. La de mayor consumo es precisamente la que tenía menos pruebas de eficacia en 2003	¿Las tablas de riesgo coronario (por ejemplo, Framingham) usadas en países anglosajones son aplicables a nuestra población? ¿Se ha examinado la relación beneficio/riesgo de las estatinas en prevención cardiovascular en poblaciones mediterráneas? ¿Se ha examinado su relación coste-efectividad en nuestro medio? ¿Hay pruebas de eficacia de las estatinas en la prevención de patología vascular cerebral? ¿Es posible obtenerlas en nuestro medio?
<ul style="list-style-type: none">• Llama la atención que el antihipertensivo por el que más paga el SNS no es de elección y que el segundo antihipertensivo tiene una relación beneficio/riesgo inaceptable. ¿En el SNS se difunden mejor las buenas noticias sobre medicamentos que las malas?	¿Cuál es el patrón general de uso de los diferentes grupos de antihipertensivos en España (por ejemplo, en DDD/1.000 habitantes y día)? ¿Hay disponibles en España especialidades farmacéuticas que permitan seguir las recomendaciones de práctica clínica en el tratamiento de la hipertensión? ¿Qué responsabilidad tienen las autoridades reguladoras y el SNS? ¿El laboratorio fabricante de doxazosina ha informado a los prescriptores de los resultados adversos observados en el ensayo ALLHAT? ¿Las autoridades sanitarias le han obligado a ello? ¿Dispone el SNS de un sistema para dar a conocer a los prescriptores las novedades sobre riesgos de los medicamentos que financia? ¿Dispone de un sistema para comprobarlos y para hacer un seguimiento de los pacientes tratados? ¿Existe algún mecanismo para informar de ello a los usuarios? ¿Es posible conocer el perfil de los pacientes usuarios de amlodipino y doxazosina, en cuanto a comorbilidad, comedicación y otros factores de riesgo? ¿Es posible evaluar en nuestro medio la contribución de doxazosina y amlodipino a la descompensación de la insuficiencia cardiaca?
<ul style="list-style-type: none">• La lista contiene dos antidepresivos ISRS	¿Ha aumentado la prevalencia de los cuadros depresivos?

Bibliografía

- Anónimo. Olanzapine, risperidone. New safety information regarding use in elderly patients with dementia. Europe. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2004; 2: 1-2.
- Anónimo. Prevención cardiovascular y dislipemia. Butlletí Groc 2002; 15: 9-11.
- Anónimo. Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol. Butlletí Groc 2003; 16: 9-11.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL y cols. The seven report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2.560-2.572.
- Forrow L, Taylor WC, Arnold, RM. Absolutely relative: how research results are summarized can affect treatment decisions. Am J Med 1992; 92: 121-124.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P, for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321: 1.371-1.376.
- Gervás J, Ortún V. Caracterización del trabajo asistencial del médico general/de familia. Aten Primaria 1995; 18: 501-506.
- Goodman SN. Toward Evidence-Based Medical Statistics. 1: The P value Fallacy. Ann Intern Med 1999; 130: 995-1.004.
- Hampton JR. The end of clinical freedom. BMJ 1983; 287: 1.237-1.238.
- Leucht S, Wahlbeck K, Engel R, Hamann J, Kissling W. New generation versus conventional antipsychotics. Authors' reply. Lancet 2003; 362: 404.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 1.581-1.589.
- Reid S, Wessely S, Crayford T, Hotopf M. Medically unexplained symptoms in frequent attenders of secondary health care: retrospective cohort study. BMJ 2001; 322: 767-770.
- Rosser W. Application of evidence from randomised controlled trials to general practice. Lancet 1999; 353: 661-664.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Cómo enseñar y ejercer la MBE. Madrid: Churchill Livingstone España, 1997.
- Smith R. In search of «non-disease». BMJ 2002; 324: 883-885.
- Smith R. Travelling but never arriving. BMJ 2004; 329: 242.
- Smith R. What clinical information do doctors need? BMJ 1996; 313: 1.062-1.068.
- Stafford RS, Furberg CD, Finkelstein SN, Cockburn IM, Alehegn T, Ma J. Impact of clinical trial results on national trends in alfa-blocker prescribing, 1996-2002. JAMA 2004; 291: 54-62.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2003; 283: 1.967-1.975.
- Van Weel C, Knottnerus JA. Evidence-based interventions and comprehensive treatment. Lancet 1999; 353: 916-918.