

<b>Editorial</b>	
Inversión pública y beneficios privados: a propósito de los nuevos antivirales de acción directa contra la hepatitis C .....	39
<b>Organización de la atención sanitaria. Intervenciones para mejorar la práctica clínica</b>	
¿Deprescribimos? Protocolo para reducir polifarmacia inapropiada .....	43
La revisión de intervenciones interdisciplinares en unidades de hospitalización general reitera la necesidad de mejorar nuestros indicadores de resultados .....	44
Los ensayos clínicos comparativos están mayormente patrocinados por la industria y sus resultados casi siempre favorecen al promotor .....	45
<b>Efectividad: tratamiento, prevención, diagnóstico, efectos adversos</b>	
Disruptores endocrinos: cada vez más evidencia sobre sus efectos sobre la salud y sus consecuencias económicas .....	46
Buenos resultados a largo plazo de la gastrectomía longitudinal en cirugía de obesidad, aunque no tan espectaculares .....	47
<b>Calidad y adecuación de la atención sanitaria</b>	
La desencaminada preocupación por el subtratamiento del cáncer de colon en edad avanzada .....	48
La falibilidad del médico "Errare humanum et medicum est" .....	49
El sobretratamiento de los pacientes ancianos con diabetes .....	50
<b>Evaluación económica, eficiencia, costes</b>	
El Estudio sobre la Distribución de Medicamentos en España: El durían sabroso compatible con el mal olor de la CNMC .....	51
<b>Elementos para un debate informado</b>	
Trayectorias adaptativas en las decisiones de autorización, cobertura y precio de los nuevos medicamentos. Una aproximación cualitativa centrada en los tratamientos oncológicos .....	52
<b>Gestión: Instrumentos y métodos</b>	
Cómo evitar arruinarse a base de financiar fármacos costo-efectivos. Esquemas negociados de acceso para fármacos de alto precio y efectividad incierta .....	59
Esquemas de reembolso condicionado de fármacos, pago por éxito y tsunami presupuestario .....	60
Estrategias para mejorar la gestión de la demanda de pruebas a los laboratorios clínicos .....	61
La aplicación del "Lean Management" en las organizaciones sanitarias .....	62
<b>Política sanitaria</b>	
La transparencia en las políticas públicas: El CPB holandés .....	63
Los expertos de la OMS atribuyen demasiada fuerza a las recomendaciones de sus informes .....	64
<b>Políticas de salud y salud pública</b>	
Correr era de cobardes; hoy de conscientes .....	65
Relación causal riqueza-obesidad. Malas noticias para las obesas pobres .....	66
El cáncer de mama fue más frecuente en las mujeres cuyas madres tenían mayores concentraciones de DDT cuando estaban embarazadas de ellas .....	67
<b>A su salud</b>	
El derecho a disentir. Periodismo, historia, literatura .....	68
<b>Índices del volumen 15 (2013) y volumen 16 (2014)</b> .....	69

## Editor

Ricard Meneu de Guillerna, Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia.

## Editores asociados

Enrique Bernal Delgado, Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Zaragoza.

Juan del Llano Señaris, Fundación Gaspar Casal, Madrid.

Soledad Márquez Calderón, Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Sevilla.

Vicente Ortún Rubio, Centre de Recerca en Economia i Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

## Consejo de redacción

Joan Josep Artells (Barcelona)

Xavier Bonfill (Barcelona)

Alberto Cobos Carbó (Barcelona)

José Cuervo Argudín (Madrid)

Jordi Gol (Madrid)

Beatriz González López-Valcarcel (Las Palmas)

Ildefonso Hernández (Alicante)

Jaime Latour (Alacant)

Félix Lobo Aleu (Madrid)

José J. Martín Martín (Granada)

Salvador Peiró (València)

Jaume Puig i Junoy (Barcelona)

Laura Pellisé (Barcelona)

María José Rabanaque (Zaragoza)

José Ramón Repullo (Madrid)

Fernando Rodríguez Artalejo (Madrid)

Rosa Urbanos Garrido (Madrid)

## Consejo editorial

Javier Aguiló (València)

Jordi Alonso (Barcelona)

Paloma Alonso (Madrid)

Alejandro Arana (Barcelona)

Andoni Arcelay (Vitoria)

Manuel Arranz (València)

Pilar Astier Peña (Zaragoza)

José Asua (Bilbao)

Juan Bigorra Llosas (Barcelona)

Lluís Bohigas (Barcelona)

Bonaventura Bolívar (Barcelona)

Francisco Bolumar (Alcalá)

Eduardo Briones (Sevilla)

Marisa Buglioli (Montevideo, Uruguay)

Juan Cabasés Hita (Pamplona)

Carlos Campillo (Mallorca)

Jesús Caramés (Santiago)

David Casado Marín (Barcelona)

Eusebi Castaño Riera (Mallorca)

Enrique Castellón (Madrid)

Xavier Castells (Barcelona)

Jordi Colomer (Barcelona)

Indalecio Corugedo (Madrid)

José Expósito Hernández (Granada)

Lena Ferrús (Barcelona)

Anna García Altes (Barcelona)

Fernando García Benavides (Barcelona)

Joan Gené Badía (Barcelona)

Juan Gervas (Madrid)

Luis Gómez (Zaragoza)

Álvaro Hidalgo (Madrid)

Pere Ibern Regàs (Barcelona)

Jokin de Irala Estévez (Pamplona)

Puerto López del Amo (Granada)

Guillem López i Casasnovas (Barcelona)

Susana Lorenzo (Madrid)

Manuel Marín Gómez (València)

Javier Marión (Zaragoza)

Juan Antonio Marqués (Alicante)

José Joaquín Mira (Alacant)

Pere Monrás (Barcelona)

Jaume Monteis (Barcelona)

Carles Murillo (Barcelona)

Juan Oliva (Madrid)

Silvia Ondategui Parra (Barcelona)

Olga Pané (Barcelona)

Pedro Parra (Murcia)

Josep Manel Pomar (Mallorca)

Eduard Portella (Barcelona)

Félix Pradas Arnal (Zaragoza)

Octavi Quintana (Bruselas)

Enrique Regidor (Madrid)

Marisol Rodríguez (Barcelona)

Pere Roura (Barcelona)

Montse Rué (Cambridge, EE.UU.)

Ramón Sabés Figuera (Sevilla)

Ana Sainz (Madrid)

Pedro Saturno (Murcia)

Pedro Serrano (Las Palmas)

Serapio Severiano (Madrid)

Ramón Sopena (València)

Bernardo Valdivieso (València)

Juan Ventura (Asturias)

Albert Verdaguer Munujos (Barcelona)

## Revistas revisadas sistemáticamente

American Journal of Public Health

Annals of Internal Medicine

Atención Primaria

Australian Medical Journal

British Medical Journal (BMJ)

Canadian Medical Association Journal

Cochrane Library

Cuadernos de Gestión para el Profesional de Atención Primaria

Epidemiology

European Journal of Public Health

Gaceta Sanitaria

Health Affairs

Health Economics

Health Expectations

Health Services Research

International Journal on Quality in Health Care

Joint Commission Journal on Quality Improvement

Journal of American Medical Association (JAMA)

Journal of Clinical Epidemiology

Journal of Clinical Governance

Journal of Epidemiology & Community Health

Journal of General Internal Medicine

Journal of Health Economics

Journal of Public Health Medicine

Lancet

Medical Care

Medical Care Review

Medical Decision Making

Medicina Clínica (Barcelona)

New England Journal of Medicine

Quality in Health Care

Revista de Calidad Asistencial

Revista Española de Salud Pública

Revue Prescrire

Social Science & Medicine

Otras revistas, fundamentalmente de especialidades médicas y de enfermería, son revisadas de forma no sistemática.

GCS es una publicación especializada, de periodicidad trimestral, que se distribuye exclusivamente a personal de los servicios de salud.

GCS está especialmente dirigida a responsables de centros y servicios sanitarios y de unidades asistenciales, tanto a nivel hospitalario, como de atención primaria y de salud pública.

Déposito legal: V. 3.643 - 1999  
ISSN: 1575-7811

## Oficina editorial

Fundación IISS

C/ San Vicente 112 - 3

46007 - VALENCIA

Tel. 609153318

email: iiss\_mr@arrakis.es

## Imprime

Artes Gráficas Soler, S. L.

www.graficas-soler.com

## Diseño gráfico

Rosa Rodríguez / Paz Talens

# Inversión pública y beneficios privados: a propósito de los nuevos antivirales de acción directa contra la hepatitis C

**Joan MV Pons**

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries, Barcelona

## Introducción

En los últimos tiempos se han presentado unos nuevos fármacos denominados antivirales de acción directa (AAD) que actúan sobre dianas específicas del virus de la hepatitis C (VHC), como si curasen completamente la enfermedad. Se hace equivalente, de por sí, la respuesta viral sostenida (*Sustained Viral Response*; SVR) a la curación de una enfermedad que, en muchos casos, ya ha causado daños importantes que se mantienen pese a la desaparición del VHC. Los primeros AAD fueron los inhibidores de la proteasa NS3 (-previr) de primera generación (como el telaprevir y el boceprevir) y de segunda (simeprevir, danoprevir, faldaprevir, etc.). Después vinieron los inhibidores de la polimerasa (-buvir) nucleósidos como el sofosbuvir y no nucleósidos como el dasabuvir y los inhibidores de la proteína NS5A (-asvir), un complejo replicador, como el daclatasvir, ledipasvir y el ombitasvir.

El ácido ribonucleico (ARN) del VHC, contrariamente a otros virus como el de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el de la hepatitis B (VHB), no se integra en el genoma celular y solo se replica en el citoplasma, no generando reservorios. Este es un factor que favorece que los tratamientos antivirales puedan ser más efectivos e incluso erradicadores. El problema, sin embargo, está en que el VHC tiene 6 genotipos mayores y múltiples subtipos (más de 70) cuya presencia es variable según área geográfica. Esta variabilidad genética es precisamente el factor que permite que el virus escape a la respuesta inmune natural (anticuerpos neutralizantes y células T citotóxicas). Esta variabilidad también favorece la generación de cepas resistentes. No sólo puede haber infección por distintos genotipos, sino también reinfección.

Los AAD eliminan las cepas sensibles a estos fármacos, mientras que las resistentes proliferan libremente. Es pura (y dura) selección natural que presiona a todos los seres vivos, incluso a los virus que requieren células o bacterias para su reproducción. Se favorece a aquellos que desarrollen adaptaciones (o resistencias) que aseguren su supervivencia. Véase sino el VIH o los múltiples tratamientos oncológicos. Acaban proliferando los clones resistentes. Hay quien teme incluso que, debido a una baja barrera genética de algunos AAD, es decir, el bajo número de sustituciones nucleótidas necesarias para que el virus adquiera resistencia a un fármaco determinado, puedan generarse de forma rápida virus con alta resistencia y que estas cepas puedan transmitirse entre adictos a drogas intravenosas (1). Estas personas son actualmente las que mayor riesgo de infección presentan, una vez se inició la detección viral en los 90 permitiéndose así descartar las transfusiones de sangre contaminadas y eliminándose también el material médico incorrectamente desinfectado, cosa aún no lograda en algunos países en vías de desarrollo.

Los matices son importantes: ¿hablamos de cura, de reducción, de erradicación o de supresión de la carga viral? ¿Estamos hablando del corto, medio o largo plazo? En el caso del VHC y los nuevos AAD se habla de una carga indetectable y esto se hace equivalente a curación. Puede ser. De lo que no hay ninguna duda es que como campaña de marketing no está nada mal. Pero que los médicos y científicos pequen de ligereza al asumir los mismos eslóganes que las firmas

comerciales que fabrican el producto es arriesgado. Primero porque, aunque parezca lo contrario en una época como la actual tan orgullosa de sus éxitos, deberíamos ser más humildes y reconocer que es más lo que ignoramos que lo que sabemos y, como dijo el inefable Donald Rumsfeld, no sabemos lo que ignoramos.

No es por menospreciar los importantes avances actuales, sino, digamos, por principio; para tener presentes y aprender de las experiencias anteriores. No hay ninguna duda que los fármacos que están surgiendo son muy superiores a los existentes hasta 2011, como la ribavirina y el (maldito, por lo mal que sienta) interferón pegilado. Sin embargo, conviene tener presente que en todos los tipos de enfermedades infecciosas (bacterias, virus, parásitos, etc.) se observa, repetidamente, la facilidad e incluso rapidez con que surgen resistencias y la necesidad, más para alcanzar un buen control que una curación (véase el VIH o la tuberculosis con mucha más historia detrás), de unir o combinar distintas terapias que, actuando por diversas vías, sumen esfuerzos o actúen sinérgicamente. Así ha sido y, así debería ser, hasta que no se demuestre lo contrario, cosa que de momento no parece haber ocurrido. Humanos y gérmenes evolucionan paralelamente. Por esto mismo, el documento sobre el "Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el SNS", no sólo remarca la necesidad de disponer de datos más precisos sobre la epidemiología de esta infección en nuestro contexto (resulta alarmante la ausencia de datos fiables), sino también de la conveniencia de monitorizar la efectividad de estos fármacos en el "mundo real" (2).

## La perfección de los mercados

La estrategia comercial que intenta convencernos de que estos fármacos son extraordinarios y con resultados espectaculares (que probablemente lo son), pretende así mismo convencernos que el coste de dichos medicamentos también ha de ser fuera de lo común (no hay mejor coste-efectividad ante una enfermedad grave que aquello que es curativo de verdad). Con una interpretación inversa, la realizada por pacientes y profesionales, parece entenderse que cuando un producto es muy costoso es que debe ser muy efectivo. Por lo menos así parece interpretarse con los nuevos anticuerpos monoclonales oncológicos dirigidos a dianas moleculares específicas. Los datos sin embargo no muestran lo mismo, como se comprueba al examinar resultados relevantes como la supervivencia global (de escasos meses o semanas) y no la supervivencia libre de progresión (3). De nuevo evolución darwinista: se elimina un clon pero prolifera otro.

El coste, mejor dicho, el precio, de un fármaco no tiene nada que ver con su coste de producción. Si se examinan los costes de producción de algunos de los AAD de previsible mayor uso se constata el extraordinario margen para los fabricantes. El coste mínimo de fabricación está entre 0,2-2,1\$ por gramo, dependiendo también de la complejidad de su síntesis química que, de menor a mayor, va de la siguiente forma: ribavirina, daclatasvir, sofosbuvir, faldaprevir y simeprevir. Los costes predichos de fabricación para un tratamiento de 12 semanas con los nuevos AAD anti VHC están en 21-63\$ para la ribavirina, 10-30\$ para el daclatasvir, 68-136\$ para el sofosbuvir, 100-210\$ para

el faldaprevir y 130-170\$ para el simeprevir. Estos datos adquieren aún mayor relevancia si se considera que de los 20 países con mayor prevalencia de infección por VHC, 12 son países en vías de desarrollo (4).

Hace tiempo que los precios dejaron de estar en función del coste de producción y el margen necesario para que la empresa crezca y progrese. Hoy en día los márgenes han de ser mucho más grandes. Hay que repartir entre más: los accionistas con sus dividendos y los ejecutivos de la empresa con sus salarios y bonos. Sólo importa el corto plazo y por eso la necesidad de un retorno rápido, pues la competencia es feroz y son muchos los fármacos que esperan salir para el tratamiento de la hepatitis C. Se puede recordar aquella famosa frase de George W Merck (1894-1957), la persona que dio nombre (su familia) a una de las empresas farmacéuticas que mayor brillo han tenido. Decía este directivo: *“Nosotros tratamos de no olvidar nunca que las medicinas son para las personas. No son para obtener ganancias. Las ganancias vienen a continuación. Si recordamos eso, que no debemos olvidar, nunca fracasaremos en obtenerlas. Y mientras mejor lo recordamos, mayores serán las ganancias”*. ¡Ay si levantara la cabeza!

Desde que los ejecutivos formados en las escuelas de negocio coparon los departamentos de finanzas, marketing y publicidad de las firmas, estos ascendieron en la jerarquía de la organización. Ha sucedido en una multiplicidad de empresas y también en las farmacéuticas que siempre han estado entre las más rentables. De ahí también la cantidad de fusiones y compras de las últimas décadas en este sector industrial, aunque las pretendidas economías de escala nunca han mostrado favorecer la investigación, sino la burocratización. Hoy en día este margen de beneficios se ha disparado y constituye el objetivo primario de los directivos de la industria que con sus sueldos, bonos y planes de pensiones, ven recompensada su dedicación a los accionistas mayoritarios presentes en el consejo de administración.

En ámbitos como este de la innovación farmacéutica se habla siempre de un intangible más difícil de medir pero que sin duda hay que incorporar en el precio. Nos referimos al coste de la investigación que hay detrás, del conocimiento generado y de toda aquella otra investigación que no ha conducido a ningún retorno (fracasada). Por esto se argumenta que el alto precio es por el alto riesgo. En este supuesto, el desigual grado de riesgo debería traducirse en unos rendimientos variables. Pero no es así: los fabricantes de medicamentos muestran un rendimiento persistentemente mayor en comparación con empresas de otros sectores. El precio de un medicamento tiene poco que ver con el coste de investigación o desarrollo, pues la industria pondrá aquel precio que el mercado pueda soportar (5). De ahí el secretismo de los acuerdos locales entre industria y gobierno que resultan patéticos a nivel europeo, como si ni para esto sirviera la Unión.

El conocimiento científico, por otro lado, es cada vez menos intangible al proliferar por todas partes las patentes de producto y de proceso. Todo se protege pues se da a entender que sin esta propiedad intelectual (patente, marca, derechos sobre programas informáticos, modelo de utilidad) no habrá interés por parte de los inversores y no podrá haber negocio. Y, sin negocio, no hay innovación. Sería como, aparentemente, no hubiera nada más, como si las patentes fueran el único motor del progreso tecnológico, como si el dinero, la ganancia material, fuera el único incentivo o motivación existente. Se olvida que el monopolio que la propiedad intelectual otorga, no es un derecho sino un privilegio.

El precio, saben bien los economistas, resulta de las leyes de la oferta y demanda (en un mercado perfecto en que se cumplen todas las

asunciones). La pipeline de la industria se dice que está repleta de nuevos antiviricos preparados para, una vez superada la barrera regulatoria, salir al mercado. Está claro que cuantos más AAD estén comercializados, según las leyes de mercado y siempre que no se permita que los productores organicen cárteles, habrá más competencia y esta empujará los precios hacia abajo. Sin embargo surgirán las necesarias combinaciones, ya presentes, que mantendrán altos los costes de los tratamientos. La misma empresa que comercializa el sofosbuvir ya dispone de la aprobación de la FDA para otro producto que combina ledipasvir y sofosbuvir.

No ha de sorprender que estos fármacos AAD, como muchos otros, sean aprobados con estudios, eso sí controlados y aleatorios, de superioridad o no inferioridad (sutil la diferencia, solo para iniciados: no es más malo que el otro), de unas pocas semanas de duración. Suficiente para comprobar que la carga viral se hace indetectable (SVR) al acabar el tratamiento y a los 3-6 meses de que este finalice. Hay estudios que muestran que la carga sigue siendo indetectable al año, pero pocos estudios hay que vayan más allá y los que empiezan a emerger, ya no muestran el porcentaje tan alto de respuesta (aunque comparado con los tratamientos previos la diferencia sigue siendo abismal). La tasa de respuesta viral sostenida (SVR) es, por otro lado, dependiente del genotipo del virus y del fármaco empleado. Los primeros estudios, en poblaciones fáciles de tratar y en muestras de tamaño limitado, como suele ser tradicional, muestran una efectividad y seguridad muy buena, pero falta ver qué ocurre en poblaciones más difíciles de tratar como pueden ser los resistentes a tratamientos previos, los cirróticos avanzados, los trasplantados reinfectedos o los coinfectados con el VIH. Obviamente, esto no minimiza el éxito en la mayor parte de los pacientes, pero no debe olvidarse que los técnicos de departamento marketing formados en las escuelas de negocio, les interesa mostrar sólo una de las caras del prisma o, en todo caso, usar ese lenguaje equívoco que enfatiza los éxitos a corto plazo en pacientes poco complejos y desdibuja las potenciales dificultades tardías o fracasos en pacientes más complicados.

## El conocimiento científico y la propiedad intelectual

El conocimiento científico siempre se había considerado un bien público, pues quien hace uso de él no perjudica a otro que pueda también utilizarlo. Al no poder apropiarse uno de él, surge lo que los economistas denominan una “imperfección del mercado”, es decir, cuando las cosas no funcionan como se esperaría o quería, es decir, cuando no se puede hacer negocio fácil y rápido. Lo más sorprendente es que haya gente que llegue a pensar que el mercado pueda ser perfecto. La falta de interés del sector privado e inversor en la investigación fundamental o básica hace que su impulso acabe en manos de los poderes públicos. Son éstos los que deben promover la investigación básica, aquella que sin tener una finalidad práctica a la vista, resulta mucho más incierta y mucho menos atractiva para los inversores (¿cuándo un inversor se convierte en un especulador?) o para la iniciativa privada. Parece lógico y así ha sido durante las últimas décadas siguiendo las sugerencias (modelo) de Vannevar Bush (6). Menos entendible resulta que sean los propios poderes públicos los que faciliten que este nuevo conocimiento generado y que debería rezumar sobre el resto de la economía, pueda acabar siendo propiedad de alguien, es decir, patentarse. Es lo que Mariana Mazzucato llama acertadamente el “estado emprendedor” (7) al referirse al importante papel que tiene el estado, a través de los fondos destinados a la

promoción de la investigación fundamental o básica que universidades y centros de investigación reciben de las agencias públicas de financiación. Hoy en día se pueden patentar los resultados derivados de proyectos de investigación financiados públicamente. La ley, aquí y allá, lo permite sin exigir nada (o poco) a cambio. El proceso es muy simple y la vía escogida estará en función de hasta qué punto uno quiera ser emprendedor y del modelo de negocio seleccionado (eufemismo que quiere decir cómo hacer dinero o cómo obtener un retorno con intereses de la inversión lo cual no deja de ser relevante para poder seguir hacia adelante).

Los investigadores pueden patentar el producto o el proceso y, acorde con las normas institucionales, repartir las ganancias (royalties) cuando se licencie la patente entre distintas partes (investigador, departamento, universidad). O bien, si uno está más convencido del éxito y cree poder llevar el incipiente negocio sin hacer un MBA (o bien haciéndolo) crear su propia empresa *start-up* que se dedicará, generalmente también con la ayuda de fondos públicos aunque también puede ir al mercado bursátil alternativo o recabar capital riesgo en distintas rondas de financiación, ir desarrollando el producto hacia etapas más avanzadas, generalmente hasta llegar a las fases clínicas o al examen regulatorio. Es en esta última fase, antes de llegar al mercado, cuando ya se dispone de los datos preclínicos y clínicos necesarios para corroborar la efectividad y seguridad, que resulta mejor recurrir a las grandes corporaciones farmacéuticas con amplia experiencia (e influencia) sobre las agencias reguladoras (FDA, EMA). Puede hacerse de múltiples maneras, pero la más habitual es que la pequeña empresa biotecnológica que ha ido avanzando con ayudas públicas o de otras fuentes, sea comprada por una gran corporación. Así ha funcionado, por ejemplo, con el sofosbuvir. Jeffrey Sachs, un economista del desarrollo, se lamentaba amargamente de esta realidad tan incómoda (8).

La historia es como sigue. Primero había *Pharmasset Inc*, una *start-up* de la Universidad de Emory en Georgia (EEUU), creada por los investigadores Raymond Schinazi y Dennis Liotta. Durante años recibieron fondos de los *National Institutes of Health* y de la *Veterans Administration*. Crearon en el 2004 *Pharmasset Inc* en Delaware (el Luxemburgo americano fiscalmente hablando) y la empresa salió a bolsa, el NASDAQ, en 2007. El NASDAQ es el mercado electrónico de valores donde operan empresas de alta tecnología como son las de electrónica, informática, telecomunicaciones, biotecnología, etc. Su éxito fue notable con un retorno que el 2011 llegaba a 278%. La empresa se centraba en el desarrollo de fármacos antivirales orales, especialmente contra el VHC, pero también contra el VIH. A finales del 2011, *Pharmasset* fue comprada por *Gilead Sciences* por 11 mil millones de dólares (lo que los americanos llaman 11 billones de dólares, un 11 seguido de nueve ceros). Mucho dinero que pudo partir de fondos propios de la empresa o de algún empréstito pues hoy en día parece más rentable endeudarse. Lo que no cabe duda es que *Gilead* dispuso de suficientes recursos y experiencia para llevar a cabo los estudios de clínicos de los nuevos productos adquiridos preparando así su sumisión a las agencias reguladoras (FDA y EMA). Así se comprueba cuando se mira la fuente de financiación de los estudios clínicos publicados. Sea como sea, el estado muy avanzado de la I+D del sofosbuvir, la molécula que investigaba *Pharmasset*, fue adquirido, junto con otras moléculas prometedoras, por *Gilead*. Ya dicen que es difícil diferenciar el inversor del especulador, pues los dos sólo buscan hacer con dinero más dinero y, ya se sabe, el dinero solo aporta ventajas cuando uno se desprende de él, como dice el Diccionario del Diablo de Ambrose Bierce (1842-1914).

Se puede examinar la cotización de *Gilead* en el mercado bursátil y la influencia de la adquisición de *Pharmasset* en los inversores (¿o especuladores?). *Gilead* opera en el NYSE (<https://www.google.com/finance?cid=656627>). Si se mira su evolución durante los años 2010 y 2011, sus acciones estaban alrededor o por debajo de los 20\$. Inmediatamente después de la adquisición, los mercados poco se movieron, pero en el 2012 las cosas empezaron a mejorar. El 2013 las acciones ya estaban a más de 45\$ y en enero del 2014 a 75\$. Entre medio el "clearance" de la FDA al sofosbuvir para la hepatitis C. Datos más recientes, a finales del 2014, situaban las acciones entre 94 y 96\$. Su gran rival, *AbbVie Inc*, estaba en 66,5\$. Quien hubiera comprado acciones de *Gilead* el 2011 habría ganado un 380% el 2014 (¿especulador o inversor? ¿Será la tasa de retorno un elemento diferenciador?)

Esta historia no debería sorprender, pues ya se puso de manifiesto el importante papel del sector público en el descubrimiento de fármacos y vacunas. Así acostumbra a ser: los investigadores del sector público llevan a cabo la investigación preliminar, más básica, aquella que dilucida los mecanismos subyacentes de la enfermedad permitiendo identificar puntos de intervención prometedores, mientras que los investigadores corporativos realizan la investigación aplicada resultante en el descubrimiento de fármacos para el tratamiento de enfermedades, llevando a cabo actividades de desarrollo para su acceso final al mercado. Sin embargo, como se ha puesto de manifiesto con el desarrollo de la biotecnología, esta frontera entre los sectores público y privado que tampoco nunca ha estado muy bien definida, ha cambiado sustancialmente, teniendo el sector público hoy en día un papel mucho más directo en la fase de investigación aplicada en el descubrimiento de fármacos (9).

En la hepatitis C y los nuevos AAD algo parecido puede encontrarse en el sentido del provecho privado de un conocimiento básico generado con fondos públicos. Es el caso de la investigación de los replicones y el VHC. Cuando se clonó el VHC en 1989 se creía que esto daría lugar rápidamente a fármacos antivirales efectivos, pero no fue así debido a que el virus no se conseguía propagar en cultivos celulares. Y así siguió hasta que se consiguió seleccionar y desarrollar partes del genoma vírico con capacidad de replicación autónoma (replicones). El otro elemento esencial fue la obtención de cultivos celulares que permitieran la replicación del ARN viral y de los replicones. Todo esto permitió una mejor comprensión del ciclo replicativo del virus, las proteínas implicadas y, de esta forma, desarrollar fármacos antivirales más específicos. La ausencia de un sistema de cultivo celular eficiente para la propagación del VHC dificultaba cualquier progreso y ha sido el desarrollo de los replicones subgenómicos del VHC, capaces de una replicación autónoma y de robustos modelos de cultivos celulares lo que ha permitido, subsiguientemente, el avance en los tratamientos para la infección crónica por el VHC (10).

El caso de los AAD ha supuesto poner de nuevo sobre la mesa el tema de la priorización frente a unos recursos limitados y unos costes terapéuticos, ya no crecientes, sino exponenciales. ¿A quién tratar? ¿A todos los infectados? ¿A aquéllos con la afectación más avanzada, es decir, con fibrosis hepática o cirrosis? ¿Con complicaciones relacionadas con la cirrosis? Cuando la población potencialmente beneficiaria de los nuevos AAD es tan grande, ¿puede ser de aplicación el artículo 8 del *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS de la Organización Mundial del Comercio) sobre la adopción de medidas que protejan la salud pública y, por tanto, la concesión de licencias obligatorias que permitan a terceros producir o vender un fármaco, sin requerir el pago de una regalía al titular de la patente,

cuando no hay suficiente suministro o cuando dichos medicamentos no son asequibles? (11)

Por otro lado, los estudios coste-efectividad y coste-utilidad pierden completamente su sentido, por muchas florituras que se introduzcan (especialmente cuando en el horizonte temporal se incluye la esperanza de vida teórica para la edad del paciente). Son otros los cálculos que deben realizarse y cualquier cómputo del impacto presupuestario de estos fármacos AAD dejará con la boca abierta a los gestores sanitarios. No será lo mismo para los gestores de fondos de inversión que han puesto sus ojos en *Gilead Sciences* o los gestores y altos directivos de la empresa farmacéutica. No ha de extrañar que surjan voces, tal vez interesadas, con grandes ocurrencias sobre innovadoras fórmulas para financiar públicamente estos nuevos fármacos; endeudándose más. Y son voces académicas, gargantas profundas procedentes de las siempre omnipresentes escuelas de negocio. ¡Brillante!

## Conclusión

Las ideas expuestas sobre los nuevos AAD contra el VHC se resumen de la siguiente forma:

- 1) Unas expectativas excesivas, que más parece una campaña de marketing que otra cosa. Si bien como médicos se quiere lo mejor para los pacientes, como científicos se debería ser más prudente en cuanto a los resultados, por muy que los nuevos AAD se presenten como mucho mejores respecto a las terapéuticas hasta ahora existentes. Es el escepticismo organizado que Merton incluía en el *ethos* de la ciencia (12). A pesar que estos resultados tan prometedores puedan excusar su precio tan desorbitado, se debería ser más crítico al examinar las pruebas.
- 2) Tal vez se trate de otro de estos casos que se predicán de colaboración pública y privada, en el sentido que la gran inversión, aquella más arriesgada por la incertidumbre que comporta, es pública (la clave de los VHC reposones para mejor discernir las vías replicadoras del virus y su cultivo celular o el caso del sofosbuvir como ejemplo de segunda generación de AAD), pero la ganancia acaba siendo privada. Podríamos decir que como suele pasar con algunas patentes, éstas se acaban pagando dos veces. Al revés de lo que ha pasado con el sector financiero y los bancos (se socializan las pérdidas), en el ámbito biomédico, con la inversión pública en investigación básica e incluso desarrollo, se privatizan las ganancias.

## Agradecimientos

El autor agradece los comentarios de Gaietà Permanyer-Miralda, Guillem López-Casasnovas, Joan Rodés y Josep M Argimón a una primera versión de este manuscrito. Su contenido es expresión de la opinión del autor y en ningún caso puede considerarse que refleje la posición de la institución donde trabaja o de aquellos que revisaron una versión previa.

*Conflicto de intereses:* Ninguno en relación con este manuscrito.

## Referencias

- (1) Salvatierra K, Fareleski S, Forcada A, López-Labardor FX. Hepatitis C virus resistance to new specifically-targeted antiviral therapy: a public health perspective. *World J Virol* 2013;12:6-15.
- (2) Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Mayo 2015. Accesible en: [http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)
- (3) Fojo T, et al. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics. The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity (The John Conely lecture). *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* doi:10.1001/jamaol.2014.1570 <http://nfrank.info/site/ckfinder/userfiles/pdf/Unintended%20Consequences%20of%20Expensive%20Cancer%20Therapeutics.pdf>
- (4) Hill A, Khoo S, Fortunak J, et al. Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):928-36
- (5) Mintzberg H. Patent nonsense: evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ.* 2006. DOI:10.1503/cmaj.050575
- (6) Science The Endless Frontier. A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development, July 1945. <https://www.nsf.gov/od/lpa/nsf50/vbush1945.htm>
- (7) Mazzucato M. The Entrepreneurial State: Debunking Public vs. Private Sector Myths (Anthem Other Canon Economics) Anthem Press; 2013.
- (8) The Drug That Is Bankrupting America by Jeffrey Sachs. Posted: 02/16/2015 [http://www.huffingtonpost.com/jeffrey-sachs/the-drug-that-isbankrupt\\_b\\_6692340.html](http://www.huffingtonpost.com/jeffrey-sachs/the-drug-that-isbankrupt_b_6692340.html)
- (9) Stevens AJ, Jensen JJ, Wyller K, et al. The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines. *N Engl J Med.* 2011;364-535-41.
- (10) Woerz I, Lohmann V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus replicons: dinosaurs still in business? *J Viral Hepatitis.* 2009;16:1-9. doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01066.x
- (11) Smith RD, Correa C, Oh C. Trade, TRIPS, and pharmaceuticals. *Lancet* 2009;373:684-91.
- (12) Merton RK. The normative structure of science. En: *The Sociology of Science.* Ed. Storer NW. The University Chicago Press. Chicago, 1973.

# VISITA EL BLOG DE GCS

<http://gcs-gestion-clinica-y-sanitaria.blogspot.com.es/>

## ¿Deprescribimos? Protocolo para reducir polifarmacia inapropiada

Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH.

**Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med. 2015;175(5):827-34.**

### Contexto

La polifarmacia inapropiada se asocia con reacciones adversas por medicamentos, mala salud, discapacidad, hospitalización, e incluso la muerte. El predictor más sencillo e importante de existencia de una prescripción inadecuada en pacientes mayores, es el número de medicamentos. La deprescripción es el proceso sistemático de identificación e interrupción de tratamientos con fármacos, en los casos en los que los daños (ciertos o potenciales) superan los beneficios (existentes o potenciales), dentro del contexto de los objetivos del tratamiento de un paciente individual, su nivel de funcionalidad, expectativas de vida, valores y preferencias.

### Objetivo

Confeccionar un protocolo para reducir la polifarmacia inapropiada.

### Método

Se define el proceso de deprescripción, y se revisa la evidencia disponible sobre la eficacia de la deprescripción. Se plantea con esta información un protocolo de deprescripción en 5 pasos. Se detalla las situaciones en las que se debería de plantear la deprescripción, qué barreras existen y qué recursos y estrategias podrían favorecer su implantación, así como aquellas áreas que requieren más investigación.

### Resultados

Los pasos del protocolo son: 1) determinar todos los fármacos que el paciente está tomando en la actualidad, y las razones por las que toma cada uno de ellos; 2) considerar el riesgo global del daño inducido por los medicamentos en el paciente individual para así, definir la intensidad requerida de una intervención deprescriptora; 3) evaluar la elegibilidad de cada medicamento para ser deprescrito; 4) priorizar los fármacos a deprescribir, aspecto en el que se detalla un algoritmo para decidir el orden y el modo de cómo podrían interrumpirse los tratamientos; 5) realizar la interrupción del tratamiento y hacer un seguimiento, explicando y acordando con el paciente el plan de actuación.

### Conclusiones

El uso inapropiado de los medicamentos y los perjuicios asociados son un problema creciente entre los pacientes ancianos. Esto invita a realizar una prescripción prudente incluyendo un abordaje sistemático de la deprescripción por parte de todos los prescriptores, apoyada y reforzada por farmacéuticos y otros responsables de la optimización del uso de los medicamentos. La amplia adopción de un protocolo de deprescripción a nivel asistencial presenta retos, pero también una enorme oportunidad para paliar el sufrimiento innecesario y la incapacidad en los pacientes ancianos. Se necesita más investigación de calidad para definir las circunstancias bajo las cuales la deprescripción ofrecería el máximo beneficio en términos de resultados clínicos, y el porqué debería practicarse más extensamente.

Financiación: National Health and Medical Research Council (NHMRC).

Conflictos de interés: Ninguno declarado.

Correspondencia: [ian.scott@health.qld.gov.au](mailto:ian.scott@health.qld.gov.au)

### COMENTARIO

La polimedición y el uso inapropiado de medicamentos se han convertido en un problema de salud pública de primer orden en los países desarrollados, tanto por su alta prevalencia y tendencia al alza como por sus consecuencias clínicas, éticas y económicas (1). Nos enfrentamos a una población cada vez más envejecida y más tratada, para la cual no existen evidencias sobre la utilidad de multitud de intervenciones terapéuticas, sobre todo en ancianos frágiles. También nos enfrentamos a una ausencia casi total de estudios que traten de comprobar la efectividad y seguridad no de dar, sino de quitar fármacos (2) y escasas herramientas (3, 4) que ayuden a ello.

La deprescripción asoma en nuestro medio, tímidamente hay que decirlo, con intervenciones costosas, poco sistematizadas y aisladas. Con el auge de los sistemas de información, conocemos los medicamentos prescritos o dispensados a nuestros pacientes, y esto ha permitido que explodieran intervenciones enfocadas a la revisión y/o deprescripción de determinados fármacos, como aquellos afectados por Notas Informativas de Seguridad o aquellos que se consideran inapropiados o de alto riesgo en ancianos. Como bien describen los autores, la deprescripción es parte del proceso de una buena prescripción continua, y hay que considerarla como una intervención positiva centrada en el paciente, y no sólo en el fármaco o la patología. Es por ello que un protocolo como este, que detalla cada una de las cuestiones que hay que plantearse ante la polifarmacia inadecuada en pacientes mayores, se presenta como una magnífica herramienta para reenfocar la forma de trabajar, orientándonos hacia el paciente. La colaboración entre médicos, enfermeros y farmacéuticos, es clave para aplicar esta sistemática de trabajo y podría agilizar la aplicación de un verdadero proceso de revisión y deprescripción de fármacos.

### María García Gil

Servicio Farmacéutico Área de Salud La Plana.

Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Generalitat Valenciana.

(1) Deprescripción. Boletín Infac. 2012;20(8).

(2) Gavilán Moral E, Jiménez de Gracia L, Villafaina Barroso A. Deprescripción de medicamentos en ancianos: paradojas y contradicciones. FMC. 2013;20:22-6.

(3) Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. Arch Intern Med. 2010;170:1648-54.

(4) Amado Guirado E, Durán Parrondo C, Izko Gartzia N, et al. Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: información al paciente, conciliación, revisión y adherencia. SEFAP. 2012. Disponible en: <http://issuu.com/sefap/docs/sefap>

## La revisión de intervenciones interdisciplinarias en unidades de hospitalización general reitera la necesidad de mejorar nuestros indicadores de resultados

Pannick S, Davis R, Ashrafian H, Byrne BE, Beveridge I, Athanasiou T, Wachter RM, Sevdalis N.

**Effects of Interdisciplinary Team Care Interventions on General Medical Wards: A Systematic Review.**

**JAMA Intern Med. 2015;175(8):1288-98.**

### Objetivos

Describir el rango de resultados obtenidos en estudios realizados en unidades de hospitalización general para evaluar el funcionamiento de intervenciones interdisciplinarias.

### Métodos

Revisión de EMBASE, MEDLINE, y PsycINFO entre 1998 y 2013 para intervenciones interdisciplinarias que tenían como objetivo mejorar los resultados del paciente en unidades de hospitalización. La calidad del estudio se evaluó usando la herramienta *Cochrane para una Práctica y Organización Sanitaria Efectivas*.

Se incluyeron informes de intervenciones en las que se evaluaron sus resultados –obtenidos mediante ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de intervención, etc.– con los citados criterios *Cochrane*.

### Resultados

Se identificaron 6.934 estudios potencialmente relevantes, de los que 30 cumplieron los criterios de inclusión (66.548 pacientes, con edad media de 63 años y diferentes diagnósticos). De ellos, 6 estudios estaban centrados en patologías específicas (delirio, neumonía adquirida en la comunidad, ictus, enfermedades hepáticas) tratadas en unidades de medicina general. De los trabajos seleccionados 21 tuvieron lugar en EEUU y 5 eran multicéntricos.

De los 20 estudios que abordaban intervenciones con equipos interdisciplinarios, 15 analizaron interconsultas proactivas de uno o varios especialistas (geriatras, infectólogos, tratamiento iv, ictus, farmacoterapia o psiquiatría). 4 evaluaron el efecto de un profesional integrado en el pase de visita (farmacéuticos, bibliotecarios o especialistas de alguna subespecialidad).

En 10 estudios se analizó el trabajo en equipo multidisciplinar, a través de pase de visita aislada o acompañada de otras medidas simultáneas. En 2 casos se analizó la localización del equipo, y en un caso se describía el trabajo interdisciplinar y el programa de comunicación.

Los objetivos de resultados más utilizados fueron: estancia media (77%), tasa de complicaciones (33%), mortalidad intrahospitalaria (27%) y reingresos en 30 días (27%). En varios de los estudios no se perseguía una mejora en dichos resultados, sino otros aspectos de la asistencia. Todos los estudios presentaban sesgos medios (23%) o altos (77%). En la mitad (53%) de los casos no se había realizado ajuste de su *case-mix*.

De los estudios que presentaban intervenciones interdisciplinarias, el 50% reducía la tasa de complicaciones (n=5). Los resultados del efecto de las intervenciones sobre la estancia media y la tasa de reingresos fueron desiguales.

### Conclusiones

La evidencia actual sugiere que las intervenciones de equipos interdisciplinarios en unidades de hospitalización generales de adultos tienen poco efecto en los resultados que evaluamos, utilizando los indicadores al uso. Los autores concluyen que parece necesario incluir las complicaciones y los eventos adversos evitables como indicadores en estas unidades. Son necesarios estudios para clarificar la forma de implementar las intervenciones y la definición de una forma de evaluar que sea creíble por profesionales y pacientes.

Financiación: National Institute for Health Research y varios "Trust".

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Correspondencia: s.pannick@imperial.ac.uk

### COMENTARIO

En 1996 Wachter y Goldman (1) describieron un nuevo modelo asistencial para el paciente hospitalizado, liderado por médicos generalistas (en su mayoría internistas) dedicados al tratamiento integral del paciente ingresado y que fueron denominados hospitalistas. La idea es prestar atención médica menos fragmentada, con mayor continuidad del paciente hospitalizado, coordinando al mismo tiempo todo el equipo –de diferentes especialidades– que interviene en la asistencia de pacientes pluripatológicos. Esta práctica, está extendida en EEUU y también en España (2).

Este trabajo se plantea evaluar la efectividad de este modelo a través de los estudios publicados, pero la variedad de abordajes y tipología de pacientes hace complicada la comparación. Los autores identifican 5 formas en las que las organizaciones utilizan para mejorarla: composición de los equipos, estandarización de procesos, tratamiento precoz de pacientes en deterioro, cambios del clima de seguridad y comunicación y colaboración interdisciplinar.

Verificar la mejora de los resultados en salud tras una intervención sigue siendo una prioridad para la asistencia sanitaria, evaluando la calidad de la atención prestada y contemplando la seguridad del paciente. Sin embargo, sabemos realmente poco sobre cómo mejoran las intervenciones en los procesos y los resultados, tanto de forma general como en los pacientes ingresados en servicios de medicina general. Lamentablemente no existen medidas para la evaluación e identificación de las mejores prácticas, el estímulo de la competencia mediante la comparación en resultados y el benchmarking, es un factor clave. Para ello la gestión de los procesos asistenciales debería ser transparente: qué se hace, cómo se hace, con qué recursos y qué resultados se obtienen (3).

La comparación entre centros sanitarios y la retroalimentación de los resultados con transparencia a profesionales y al público general, contribuye no sólo a una mejora en los resultados, también a mejorar la adecuación de los procedimientos. Sin embargo, en nuestro ámbito sólo contamos con resultados parciales a través de las centrales de resultados de algunas comunidades autónomas: Andalucía, Cataluña o Madrid; merecería la pena reflexionar y copiar las iniciativas internacionales, incorporando indicadores de resultados que nos permitan de una vez hacer comparaciones, exclusivamente en beneficio de nuestros pacientes (4).

### Susana Lorenzo Martínez

Jefe de Unidad de Calidad. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

(1) Wachter RM, Goldman L. The emerging role of "hospitalists" in the American health care system. *N Engl J Med.* 1996;335:514-7.

(2) Montero Ruiz E, Hernández Ahijado C, López Álvarez J. Efecto de la adscripción de internistas a un servicio quirúrgico. *Med Clin (Barc).* 2005;124:332-5.

(3) Meneu R, Ortún V. Transparencia y buen gobierno en sanidad. También para salir de la crisis. *Gacet Sanit.* 2011;25:333-8.

(4) Larsson S, Lawyer P, Garellick G, Lindahl B, Lundström M. Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value. *Health Affair.* 2012;31:220-6.



## Los ensayos clínicos comparativos están mayormente patrocinados por la industria y sus resultados casi siempre favorecen al promotor

Flacco ME, Manzoli L, Boccia S, Capasso L, Aleksovska K, Rosso A, Scaiola G, De Vito C, Siliquini R, Villari P, Ioannidis JP. Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(7):811-20.

### Objetivo

Describir el estado actual de la evidencia procedente de ensayos clínicos comparativos y evaluar si la fuente de financiación puede tener un impacto en el diseño del ensayo y los resultados.

### Material y métodos

De una muestra aleatoria del 50% de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados en revistas indexadas en PubMed durante el año 2011, se seleccionaron: los ensayos con un tamaño  $\geq 100$  participantes, evaluaran la eficacia y la seguridad de medicamentos, productos biológicos y dispositivos médicos a través de comparaciones directas (head-to-head) con comparador activo.

### Resultados

Se analizaron 319 ECA. En total, 238.386 de los 289.718 sujetos aleatorizados (82,3%) fueron incluidos en 182 estudios financiados por la industria. De los 182 ensayos patrocinados por la industria, sólo 23 tenían dos promotores privados de la industria y tan solamente 3 involucraba comparaciones verdaderamente antagónicas. Los ensayos patrocinados por la industria eran generalmente más grandes, se registraban más, utilizaban con mayor frecuencia diseños de equivalencia o de no inferioridad, tenían mayor número de citas, y eran más propensos a tener resul-

tados “favorables” (superioridad o no inferioridad/equivalencia para el tratamiento experimental) que los ensayos no patrocinados por la industria. La fuente de financiación y el diseño se asociaron fuertemente con resultados “favorables”, pero no el tamaño muestral: ensayos patrocinados por la industria [odds ratio (OR) = 2,8; intervalo de confianza del 95% (IC95%): 1,6-4,7] y ensayos con diseño de no inferioridad/equivalencia (OR = 3,2; IC95%: 1,5-6,6). Cincuenta y cinco de los 57 (96,5%) ensayos de no inferioridad/equivalencia patrocinados por la industria presentan resultados “favorables”.

### Conclusiones

La literatura de los ECA comparativos (head-to-head) está dominada por la industria. Las evaluaciones comparativas patrocinadas por la industria producen de forma sistemática resultados favorables para los promotores, más aún cuando los diseños de no inferioridad/equivalencia están involucrados en los estudios.

Financiación: Ninguna.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Correspondencia: lmanzoli@post.harvard.edu

### COMENTARIO

Flacco et al. llevan a cabo una evaluación del impacto que pueden tener aspectos importantes del diseño y de la fuente financiación sobre los resultados de los ensayos clínicos que comparan tratamientos activos entre sí. A partir de una muestra aleatoria de algo más de 300 estudios (de los cuales más de la mitad eran financiados por la industria), los autores concluyen que los ensayos patrocinados por la industria eran 3 veces más propensos a presentar resultados “favorables” a sus productos en comparación con los estudios no promovidos por la industria.

No son pocos los trabajos que han demostrado una clara asociación entre la fuente de financiación de la investigación y los resultados a favor de la industria (1-3). El sesgo de patrocinio (*sponsorship bias*) puede ser consecuencia del fuerte interés que tienen los patrocinadores comerciales en la obtención de resultados favorables. Se han propuesto mejoras a este potencial sesgo (4) como pueden ser: la declaración de las fuentes de financiación, la mejora de la presentación de métodos y resultados utilizando las guías de publicación (p.ej., a través de CONSORT para ensayos clínicos), y el registro prospectivo de los estudios (p.ej., en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Sin embargo, se ha reconocido que estos mecanismos no son infalibles ya que no abordan aspectos clave como: sesgo por diseño (p.ej., utilizar comparadores inadecuados, emplear múltiples medidas de resultados u *outcomes*, etc...) donde los resultados son predecibles, el fraude y la mala conducta científica, y otros sesgos como el sesgo de publicación o el sesgo de reporte se-

lectivo. Separar, o al menos diferenciar, la agenda de investigación clínica financiada con fondos públicos de la investigación financiada por la industria farmacéutica (con fines comerciales) podría ayudar a mitigar algunos de estos sesgos, pero para ello parece necesario que la investigación sanitaria sea una prioridad dentro de las políticas públicas y que esta investigación se dirija a abordar las necesidades de salud de la población.

### Ferrán Catalá-López

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia/CIBERSAM. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia. Clinical Epidemiology Program. Ottawa Hospital Research Institute. Ottawa. Canadá.

(1) Lundh A, Sisondo S, Lexchin J, Busuioac OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:MR000033.

(2) Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326(7400):1167-70.

(3) Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ.* 2006;332(7543):699-703.

(4) Doucet M, Sisondo S. Evaluating solutions to sponsorship bias. *J Med Ethics.* 2008;34(8):627-30.

## Disruptores endocrinos: cada vez más evidencia sobre sus efectos sobre la salud y sus consecuencias económicas

Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Peterson Myers J, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ.

**Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. JCEM; DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4324>.**

### Antecedentes

Está aumentando rápidamente la evidencia científica sobre la contribución de los disruptores endocrinos a las enfermedades y discapacidades. El objetivo de los autores fue cuantificar un conjunto de efectos sobre la salud que podían ser atribuibles a la exposición a disruptores endocrinos en la Unión Europea y darles un coste económico.

### Método

Un grupo de expertos adaptó la evidencia existente sobre causalidad entre disruptores endocrinos y enfermedades listadas en el *Intergovernmental Panel on Climate Change*, utilizando la metodología GRADE y las definiciones de la *Danish Environmental Protection Agency*. Las decisiones sobre la robustez de los datos se tomaron por consenso mediante método Delphi. La estimación de costes se realizó utilizando el método del capital humano, usando costes publicados en la literatura y aplicando simulaciones de Monte Carlo en los análisis de sensibilidad.

### Resultados

El grupo de expertos alcanzó un consenso sobre la relación cau-

sal probable (mayor del 20%) entre los disruptores endocrinos y la pérdida de coeficiente intelectual y la discapacidad intelectual asociada, el autismo, *trastorno de déficit de atención e hiperactividad* (TDAH), obesidad infantil y en adultos, diabetes, criptorquidia e infertilidad masculina. La estimación de costes alcanzó un valor de 157 millardos de euros en el caso base, con un valor mínimo de 119.

### Conclusiones

La exposición a disruptores endocrinos en la Unión Europea contribuye de manera substancial a las enfermedades y discapacidades, con costes de cientos de billones al año. Estas estimaciones se refieren sólo a aquellos disruptores endocrinos con mayor probabilidad de causalidad; un análisis más amplio produciría una estimación muy superior de carga de la enfermedad y costes.

Conflicto de interés: Ninguno.

Correspondencia: [leonardo.trasande@nyumc.org](mailto:leonardo.trasande@nyumc.org)

## COMENTARIO

Este es el primero de tres trabajos (1, 2), que estiman el coste de la exposición a disruptores endocrinos en la Unión Europea utilizando una metodología común. Mientras éste es el más general, los otros dos se centran en obesidad y diabetes y en los déficits neuroconductuales.

La principal conclusión del conjunto es que existe una probabilidad muy alta de que las consecuencias de la exposición a disruptores endocrinos tengan un alto coste en la Unión Europea. La cifra de 157 millardos de euros debería de ser un motivo para que se pusieran en marcha regulaciones para limitar estos químicos y se protegiera la salud de las personas. Ejemplos previos parecidos a éste los podemos encontrar en los estudios que se publicaron en los años 2000 sobre los beneficios de eliminar la pintura con plomo que se usaba en los Estados Unidos, y en los estudios sobre los beneficios asociados a la reducción de la exposición prenatal al mercurio, que fueron la base para la *Minamata Convention on Mercury*. Es posible, además, que estos costes sean mayores en los países en vías de desarrollo, donde la regulación de estos químicos es menor que en Europa. También mayores si se incluyen en el análisis aquellos disruptores endocrinos con una probabilidad de causalidad no tan alta.

Desde el punto de vista metodológico, la principal crítica que puede hacerse es la limitada descripción que se hace de los costes que se aplican a cada concepto, enfermedad, tratamiento, etc. Simplemente, se envía al lector a un anexo y a unas pocas referencias bibliográficas. En comparación, se dedica casi toda la metodología a explicar cómo

se llegó al consenso sobre la causalidad de los diferentes químicos en las enfermedades estudiadas. Si bien este último punto es importante, también lo es la estimación de costes, aun siendo la revista (*J Clin Endocrinol Metab*) biomédica.

La primera consecuencia que ha tenido el artículo fuera del ámbito científico es que Ségolène Royal, ministra francesa de ecología, desarrollo sostenible y energía, ha anunciado que emprenderá acciones al más alto nivel para que la Comisión Europea adopte medidas para proteger de manera efectiva la población europea (3). De hecho, Francia está a la cabeza de la protección de su población en relación a este tema. Esperemos que esta no sea la única reacción que el trabajo provoque.

### Anna García-Altés

Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud.  
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

(1) Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, Trasande L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1278-88. doi: 10.1210/jc.2014-4326. Epub 2015 Mar 5.

(2) Bellanger M, Demeneix B, Grandjean P, Zoeller RT, Trasande L. Neurobehavioral deficits, diseases, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1256-66. doi: 10.1210/jc.2014-4323. Epub 2015 Mar 5.

(3) [http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2015-03-06\\_Lutte\\_contre\\_perturbateurs\\_endocriniens.pdf](http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2015-03-06_Lutte_contre_perturbateurs_endocriniens.pdf)

## Buenos resultados a largo plazo de la gastrectomía longitudinal en cirugía de obesidad, aunque no tan espectaculares

*Golomb I, Ben David M, Glass A, Kolitz T, Keidar A.*

**Long-term Metabolic Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. JAMA Surg. 2015 Aug 5. [Epub ahead of print]**

### Contexto

La utilización de la gastrectomía en manga laparoscópica (LSG) para el tratamiento de la obesidad va en aumento pero los datos sobre sus resultados a largo plazo y la evolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad son escasos. Debido a que la población de pacientes bariátricos es joven, estos resultados a largo plazo son muy relevantes.

### Objetivo

Describir los efectos a largo plazo de la LSG sobre la pérdida de peso, la diabetes mellitus, la hipertensión, la dislipemia y la hiperuricemia.

### Métodos

Análisis retrospectivo de una cohorte de todos los pacientes sometidos a LSG (realizados por el mismo equipo) en un único hospital universitario entre abril 2006 y febrero 2013. Medidas de resultado: Pérdida de exceso de peso, comorbilidades relacionadas con la obesidad, y la remisión parcial y completa en 1, 3 y 5 años de seguimiento.

### Resultados

Se realizaron un total de 443 LSG y se dispuso de datos completos para 241 pacientes (54,4%) el primer año de seguimiento, 128 de 259 pacientes (49,4%) a los 3 años de seguimiento, y 39 de 56 pacientes (69,6%) a los 5 años de seguimiento. El porcentaje de exceso de peso perdido fue

del 76,8%, 69,7% y 56,1%; la remisión completa de la diabetes se mantuvo en el 50,7%, 38,2% y 20,0%, y la remisión de la hipertensión en el 46,3%, 48,0% y 45,5%, para los años primero, tercero y quinto respectivamente. Los cambios en el nivel de colesterol VLDL (46,7, 52,8, 56,8 y 52,4 mg/dl) y nivel de triglicéridos (155,2, 106,3, 107,2, y 126,4 mg/dl) antes de la operación y a 1, 3 y 5 años fueron estadísticamente significativos. La disminución del nivel de colesterol LDL fueron marginalmente significativos algunos años. Los cambios en el nivel de colesterol total no alcanzaron significación estadística (189,5, 184,0, 183,4 y 188,1, mg/dl). No hubo cambios en las comorbilidades preoperatorias asociadas al exceso de peso. La hipertrigliceridemia fue la única comorbilidad cuyas tasas de remisión al año de seguimiento (parcial/completa: 80,6%; completa: 72,2%) se asoció al porcentaje de exceso de peso perdido.

### Conclusiones

Los pacientes sometidos a LSG obtienen una pérdida de peso eficaz y una mejora importante en las comorbilidades asociadas a obesidad, aun sin correlación con el porcentaje de exceso de peso perdido. Hubo una significativa re-ganancia de peso y una disminución en las tasas de remisión de la diabetes y otras comorbilidades a lo largo del tiempo.

*Financiación: Ninguna declarada.*

*Conflicto de intereses: Ninguno declarado.*

*Correspondencia: keidar66@yahoo.com*

### COMENTARIO

La gastroplastia vertical (*sleeve gastrectomy*) se encuentra a la cabeza de las técnicas utilizadas en Estados Unidos y Asia, donde la alta prevalencia de cáncer gástrico evita un remanente de difícil acceso (1). Utilizada en la pasada década como un primer paso para los pacientes superobesos y de elevado riesgo quirúrgico, ha ido encontrando su lugar como técnica única y definitiva al presentar resultados equiparables en pérdida de peso y mejoría de patologías asociadas al *by pass* gástrico laparoscópico, junto a una menor tasa de complicaciones, rápida curva de aprendizaje y facilidad de la técnica, que incrementan su atractivo para el cirujano. El déficit de publicaciones que mostraran los resultados a largo plazo, dato importante al tratarse de una técnica predominantemente restrictiva, sitúa el principal interés del artículo comentado (2).

La serie presentada es importante en el volumen de pacientes, periodo de inclusión, seguimiento, resultados evaluados y, además, usa definiciones estrictas y claramente especificadas de cada endpoint. En conjunto, resultados satisfactorios, aunque lejos de la espectacularidad de los reportados en otras series (3, 4). Los excelentes resultados en exceso de peso perdido, se contraponen a los discretos resultados en remisión completa de diabetes (20%). Las tasas de remisión parcial son buenas (80%) aunque a expensas de los pacientes con tratamiento oral (no de los dependientes de insulina). La curación de la hipertensión se mantiene estable, sin una disminución significativa del LDL colesterol a los 5 años pero sí una mejoría en los niveles de triglicéridos y VLDL.

La falta de uniformidad en los diferentes trabajos en cuanto a las defi-

niciones y estandarización de resultados para curación y mejoría de la diabetes y otras patologías, hace difícil su comparación (5). El trabajo comentado tiene en la definición precisa y exigente los parámetros a valorar su punto fuerte. Entre los débiles, las importantes pérdidas de seguimiento y tratarse los resultados de un grupo único.

Pese al auge de los últimos años, son muchas las lagunas que quedan sin resolver sobre la efectividad a largo plazo del "sleeve". Dada la extensión de la popularidad de la técnica es previsible la aparición sucesiva de nuevos trabajos que vayan echando luz sobre estas sombras, incluyendo resultados en nuestro entorno. De momento, nos quedamos con esa idea de buenos resultados, aunque quizás no tan espectaculares como algunas series prometían.

### Ángela Bañuls Matoses

Hospital Francisc de Borja, Gandía.

(1) Spaniolas K, Kasten KR, Brinkley J, et al. The Changing Bariatric Surgery Landscape in the USA. *Obes Surg.* 2015;25(8):1544-6.

(2) Abbatini F, Capoccia D, Casella G, et al. Long-term remission of type 2 diabetes in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(4):498-502.

(3) Puziferri N, Roshek TB, Mayo HG, et al. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery: A Systematic Review. *JAMA.* 2014;312(9):934-42.

(4) Yu J, Zhou X, Li Let al. The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. *Obes Surg.* 2015;25(1):143-58.

(5) Brethauer SA, Kim J, El Chaar M, et al. ASMBS Clinical Issues Committee. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25(4):587-606.

## La desencaminada preocupación por el subtratamiento del cáncer de colon en edad avanzada

Kneuertz PJ, Chang GJ, Hu CY et al.

**Overtreatment of Young Adults With Colon Cancer More Intense Treatments With Unmatched Survival Gains.**  
**JAMA Surg 2015;150:402-9.**

### Importancia

El cáncer de colon es cada vez más frecuente entre los adultos menores de 50 años, pero su pronóstico en edad temprana sigue siendo poco definido teniendo en cuenta las importantes diferencias demográficas, enfermedades y tratamientos relacionados con la edad.

### Objetivo

Definir los tratamientos específicos de cada estadio y el pronóstico de cáncer de colon diagnosticados en adultos jóvenes (edades 18-49 años) vs adultos mayores (edades 65-75 años) fuera de ensayo clínico, mientras que se controlan las variaciones reales relacionadas con el paciente, el tumor y los factores relacionados con el tratamiento.

### Métodos

Estudio de cohorte nacional que en hospitales de Estados Unidos acreditados por la Comisión de Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos. Participaron 13.102 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de colon entre 18 y 49 años y 37.007 pacientes diagnosticados entre los 65 y los 75. Todos tratados entre 2003 y 2005, y declarados en la Base de Datos Nacional del Cáncer. Los pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica y quimioterapia sistémica postoperatoria con intención curativa. La variable principal de resultado era la supervivencia relativa específica por estadio y, secundariamente, la probabilidad de recibir quimioterapia sistémica postoperatoria según el estadio específico.

### Resultados

La mayoría del cáncer de colon en aparición temprana fue diagnosticado inicialmente en estadios avanzados (61.8% tenían estadio III o IV). Después de ajustar los factores relacionados con el paciente y los factores relacionados con el tumor, los pacientes jóvenes tenían más probabilidades de recibir quimioterapia sistémica, en particular regímenes combinados, para todos los estadios a las personas con la enfermedad de inicio tardío. Estas Odds ratios fueron de 2.88 (IC 95%, 2,21-3,77) para el estadio I; (IC 95%, 3,58-4,31) 3,93 para el II; (IC 95%, 2,18-2,68) 2,42 para el III y 2,74 (95% CI, 2,44 a 3,07) para el IV. Los tratamientos significativamente más intensos recibidos por los pacientes más jóvenes no eran equiparables con el aumento de la supervivencia, que fue nula para el estadio II (riesgo relativo: 0,90; IC 95%, 0,69-1,17) y marginal para el III (riesgo relativo: 0,89; IC del 95%, 0,81 a 0,97) y el IV (riesgo relativo: 0,84; IC del 95%, 0,79 a 0,90).

### Conclusiones y relevancia

Los adultos jóvenes con cáncer de colon recibieron de forma significativa más quimioterapia sistémica postoperatoria en todos los estadios, pero sólo experimentaron una ganancia mínima en la supervivencia ajustada en comparación con los adultos de mayor edad que recibieron menos tratamiento. Este desajuste sugiere que se debe prestar atención a la supervivencia del cáncer a largo plazo en adultos jóvenes con cáncer de colon, porque probablemente las necesidades de los supervivientes son distintas a la de los adultos mayores.

Financiación: Becas del The University of Texas MD Anderson Cancer Center y del National Cancer Institute.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

email: ynyou@mdanderson.org

### COMENTARIO

La preocupación más habitual hasta ahora al afrontar el tema de los patrones terapéuticos según grupo de edad era la probabilidad de no tratar a los pacientes de edad más avanzada. Las explicaciones habituales se centraban en la presencia de comorbilidad y las preferencias de los pacientes, de los profesionales o otros factores relacionados con el acceso a los tratamientos; todo complicado con la falta de evidencia científica en los ensayos clínicos dada la ausencia de pacientes incluidos con edades avanzadas y comorbilidad. Este artículo cambia la perspectiva y en lugar del infra-tratamiento de los ancianos plantea el sobre-tratamiento de los jóvenes.

El estudio se basa en una cohorte multihospitalaria que no incluye todos los pacientes tratados en los hospitales participantes pero que permite ajustar por las variables clínicas más relevantes en el momento del tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio (2003-5) y evaluar la supervivencia relativa. No queda claro por qué eliminan a los pacientes entre 50 y 65 años. El ajuste de riesgos en este estudio es clave ya que los pacientes jóvenes tenían peor pronóstico al inicio del tratamiento, reciben más tratamiento, con más fármacos combinados, a pesar que se obtienen supervivencias ajustadas similares en los estadios I y II, mientras que se observa un beneficio que es descrito como marginal o mínimo en los estadios II y IV, un calificativo con el que discreparían otros autores. El sobre-tratamiento de los jóvenes es el núcleo destacado, dado que las guías de práctica clínica al uso académicas no recomiendan quimioterapia claramente en estadios iniciales.

Este problema no ha sido considerado anteriormente con el detalle y el volumen de casos del presente estudio. Las razones para explicar los resultados son las demandas de los pacientes, las actitudes de los médicos y la percepción que los jóvenes toleran mejor los tratamientos.

La cuestión es si podemos hacer alguna cosa. El peso atribuido a las preferencias de los pacientes (frecuente en estos casos y sobre todo en jóvenes con esta patología) es de doble filo: respetando la autonomía de los pacientes jóvenes con cáncer es fácil tratar con todos los recursos terapéuticos al alcance para, supuestamente, incrementar las probabilidades de curación. Este estudio demuestra que en estadios precoces esto no debe ser necesariamente así. Quizás deberíamos recordar que todo tratamiento oncológico puede tener un impacto notable en términos de efectos adversos y que deben ser explicados con detalle y siempre preservar la razón entre beneficio y riesgo basado en la evidencia. Este trabajo es una contribución relevante al debate, presente en otros tumores, sobre si el tratamiento oncológico puede ser más limitado, sin riesgo adicional para la curación del paciente, evitando los efectos adversos. Que no es poco.

**Josep María Borrás**

Instituto Catalán de Oncología (ICO)-IDIBELL.

## La falibilidad del médico: "Errare humanum et medicum est"

Hardeep Singh, Traber Davis Giardina, Ashley N. D. Meyer, Samuel N. Forjuoh, Michael D. Reis, Eric J. Thomas.

Types and Origins of Diagnostic Errors in Primary Care Settings. *JAMA Intern Med.* 2013;173(6):418-425.

### Contexto

Estudio centrado en los errores diagnósticos en Atención Primaria (AP) por enfermedades no diagnosticadas o diagnosticadas erróneamente, identificando los procesos involucrados en los diagnósticos erróneos mediante la utilización de registros electrónicos de las historias clínicas.

### Método

Se aplicó un filtro en 212.165 registros en las historias clínicas electrónicas de dos instituciones, un centro de asistencia a veteranos del ejército (A) y un sistema integrado de salud privado (B), durante un año, para detectar situaciones de "alerta" (triggers), definidas por presentar en los 14 días siguientes a una primera visita índice: 1) una hospitalización no programada y 2) una o más visitas en AP o en Urgencias. Posteriormente se revisaron aquellas historias en las que se había detectado alguna alerta para identificar la existencia de errores diagnósticos, cuantificándose además la frecuencia de las condiciones clínicas asociadas, interrupciones en el proceso, factores contribuyentes y el daño. Se consideró que existía error si había datos suficientes para sugerir el diagnóstico correcto.

### Resultados

Se identificaron 1.343 registros con una o dos "alertas" y se seleccionaron al azar 614 visitas de control, encontrándose un total de 190 errores diagnósticos. Las enfermedades implicadas fueron: neumonía (6,7%), insuficiencia cardiaca congestiva descompensada (5,7%), insuficiencia renal aguda (5,3%), cáncer (primario) (5,3%), infección del tracto urinario o pielonefritis (4,8%). En la mitad de los casos (51,6%), los errores fueron descubiertos debido a la persistencia de los síntomas o signos originales. Se encontraron fallos en las 5 dimensiones del proceso diagnóstico (*Cohen-Kappa* 0.56 IC95%: 0,38-0,74): un 78,9% durante el encuentro médico-paciente y un 21,1% en las 4 dimensiones restantes (solicitud/interpretación de pruebas diagnósticas, factores relacionados con el paciente, seguimiento del diagnóstico y derivación a otro especialista). Los errores durante el encuentro médico-paciente se debieron a problemas de recopilación de datos en la historia médica (56,3%), examen físico (47,4%), pruebas solicitadas (57,4%) y fallos en la revisión de la documentación anterior (15,3%). Adicionalmente, no se documentó un diagnóstico diferencial en la visita índice en 81,1% de los casos y los profesionales copiaron y pegaron las notas de progreso anteriores en el 7,4%. En el 10% de los casos no se remitió al especialista adecuado. En casi la mitad de los casos no había documentada una exploración adecuada ni la investigación del síntoma principal. La posible gravedad de la lesión asociada con el retraso o error diagnóstico fue clasificada como moderada a grave en el 86,8% de los casos.

### Conclusión

Las intervenciones preventivas deben centrarse en factores que influyen en la eficacia de la recogida de datos durante la entrevista médico-paciente. Los errores de diagnóstico en atención primaria incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades comunes, y la mayoría puede producir un daño potencial de moderado a severo.

Financiación: Parcialmente por AHRQ.  
Correspondencia: hardeeps@bcm.edu

### COMENTARIO

Aunque se han realizado otros estudios sobre diferentes métodos para detectar errores (1, 2, 3). Este es uno de los pocos trabajos que analizan el error diagnóstico en AP, aportando elementos sustanciales para la mejora de la seguridad del paciente en este nivel asistencial, proporcionando una herramienta electrónica para la detección de errores diagnósticos en las historias clínicas informatizadas de AP, por identificación de situaciones clave y aplicación de alertas a la práctica clínica ambulatoria. Además, pone de manifiesto los principales fallos que se producen en las 5 dimensiones del proceso de diagnóstico que contribuyen a estos errores, destacando el encuentro médico-paciente, especialmente el registro de datos en la historia clínica de la anamnesis y de la exploración física, así como la ausencia de un diagnóstico diferencial en función de los síntomas principales. Es, por tanto, en estos aspectos en los que habría que aplicar estrategias de intervención con el fin de evitar en la medida de lo posible estos errores. No obstante, por la limitación en el tiempo de aplicación, pueden no haberse detectado errores diagnósticos en el caso de patologías con una presentación subaguda o crónica, en las que una nueva visita del paciente puede producirse en un plazo de tiempo superior a 14 días.

Los servicios de AP se caracterizan por la asistencia a un elevado número de pacientes, con diversas condiciones clínicas y consultas breves. En estas consultas, en un corto espacio de tiempo, se debe interrogar y examinar al paciente, realizar un diagnóstico diferencial, decidir si es necesario solicitar pruebas complementarias o consultar con otro especialista, llegar a un diagnóstico de presunción o definitivo y, en función de éste pautar un tratamiento. Si a esto le añadimos la mayor o menor especificidad de los síntomas por los que consulta el paciente, no siempre bien explicados, por ser población con patologías crónicas, complejidad de los tratamientos, presentación atípica de procesos graves (1), es claramente factible pensar que éste es un ámbito de la atención sanitaria en el que las oportunidades de que se produzcan errores de diagnóstico son frecuentes. Y a su vez estos errores tienen consecuencias: generan nuevas consultas, realización de más pruebas, ingresos y/o intervenciones por complicaciones que podrían haberse evitado, con la consiguiente repercusión en el gasto sanitario y, sobre todo, en la propia salud del paciente.

#### Ana Isabel Balbuena Segura

Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant.

#### Jesús M. Aranaz Andrés

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

- (1) Hardeep Singh, Saul N. Weingart. Diagnostic errors in ambulatory care: dimensions and preventive strategies. *Adv in Health Sci Educ* (2009) 14:57-61. DOI 10.1007/s10459-009-9177-z.
- (2) Rubin G, George A, Chinn DJ, Richardson C. Errors in general practice: development of an error classification and pilot study of a method for detecting errors. *Qual Saf Health Care.* 2003; 12:443-7.
- (3) Borrell F, Fontoba B, Muñoz E, Prados A, Pedregal M, Peguero E. Family physicians' ability to detect a physical sign (hepatomegaly from an unannounced standardized patient incognito SP). *European Journal of General Practice.* 2011;17(2):95-102.

## El sobretratamiento de los pacientes ancianos con diabetes

Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA.

**Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control.**

**JAMA Intern Med. 2015 Mar;175(3):356-62.**

### ■ Importancia

En los ancianos con múltiples comorbilidades graves y limitaciones funcionales, los daños del control glucémico intensivo probablemente sean mayores que los beneficios.

### ■ Objetivos

Examinar los niveles de control glucémico en ancianos con diabetes mellitus por el estado de salud y estimar la prevalencia de potencial sobretratamiento de la diabetes.

### ■ Diseño, lugar y participantes

Análisis transversal de los datos de 1.288 ancianos ( $\geq 65$  años) con diabetes de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2001 a 2010 que tenían una medición de hemoglobina A1c (HbA1c).

### ■ Exposiciones

Categorías de estado de salud: "muy complejo/malo", basado en dificultad con 2 ó más actividades de la vida diaria o dependencia de diálisis; "complejo/intermedio", basado en la dificultad con 2 o más instrumentales actividades de la vida diaria o en presencia de 3 o más condiciones crónicas; y "relativamente sano" si ninguno de ellos estuviera presente.

### ■ Resultados y medidas principales

El control estricto de la glucemia (nivel de HbA1c  $<7\%$ ) y el uso de medicamentos que puedan dar lugar a hipoglucemia (insulina o sulfonilureas) para la diabetes.

### ■ Resultados

De 1.288 ancianos con diabetes, el 50,7% (IC del 95%, 46,6%-54,8%) fueron relativamente sanos; el 28,1% (IC del 95%, 24,8%-31,5%), tenían la

salud compleja/intermedia; y del 21,2% (IC del 95%, 18,3%-24,4%) tenía una salud muy compleja/mala. En general, el 61,5% (IC del 95%, 57,5%-65,3%), lo que representaría 3,8 millones (IC del 95%, 3,4-4,2), tenía un nivel de HbA1c inferior a 7%. Esta proporción no difiere entre categorías de estado de salud (62,8% [IC 95%, 56,9%-68,3%]) fueron relativamente sanos, 63,0% (IC del 95%, 57,0%-68,6%) tenía salud compleja/intermedia, y 56,4% (IC del 95%, 49,7%-62,9%) tenía la salud muy compleja/mala ( $P = 0,26$ ). De los ancianos con un nivel de HbA1c inferior a 7%, el 54,9% (IC del 95%, 50,4%-59,3%) fueron tratados con insulina o sulfonilureas, una proporción que fue similar en todas las categorías del estado de salud (50,8% [IC 95%, 45,1%-56,5%] eran relativamente saludable, 58,7% [IC 95%, 49,4%-67,5%] tenía salud compleja/intermedia y 60,0% [95 IC%, 51,4%-68,1%] tenía la salud muy compleja/mala;  $P = 0,14$ ). Durante los 10 años de estudio, no hubo cambios significativos en la proporción de adultos mayores con un nivel de HbA1c inferior a 7% ( $p = 0,34$ ), la proporción con un nivel de HbA1c inferior a 7% que tenía salud compleja/intermedia o salud muy compleja/mala ( $P = 0,27$ ), o la proporción con un nivel de HbA1c inferior a 7% que fueron tratados con insulina o sulfonilureas a pesar de tener salud compleja/intermedia o muy compleja/mala ( $P = 0,65$ ).

### ■ Conclusiones y relevancia

Aunque los daños del tratamiento intensivo probablemente exceden a los beneficios para los pacientes de edad avanzada en situación de salud compleja/intermedia o muy compleja/mala, la mayoría de estos adultos alcanzó los objetivos glucémicos ajustados entre 2001 y 2010. La mayoría de ellos fueron tratados con insulina o sulfonilureas, que pueden dar lugar a hipoglucemia grave. Los hallazgos sugieren que una proporción sustancial de los ancianos con diabetes fueron potencialmente sobretratados.

Financiación: Beca del National Institute on Aging.

Correspondencia: kasia.lipska@yale.edu

## COMENTARIO

El presente estudio poblacional, realizado a partir de los datos del NHANES, en personas mayores con diabetes, muestra que el control intensivo de la glucemia se realiza independientemente de la complejidad del estado de salud.

La prevalencia de diabetes aumenta con la edad, por encima del 20% en los mayores de 65 años. Además, la población anciana es muy heterogénea, pues incluye a sujetos con muy diferente capacidad funcional y cognitiva, diversa comorbilidad y con muy diferente expectativa de vida; de hecho la diabetes se asocia a un incremento significativo del riesgo de deterioro cognitivo y de demencia. Por ello, resulta crucial abordar al anciano con diabetes desde una perspectiva biopsicosocial, planteando unos objetivos personalizados de control no solo glucémico sino cardiovascular (1).

El uso no racional de insulinas y sulfonilureas conlleva una mayor prevalencia e incidencia de hipoglucemias (2). Estas hipoglucemias asociadas a fármacos son más frecuentes y a menudo más graves en los ancianos (caídas, fracturas, deterioro cognitivo, arritmias y episodios cardiovasculares). De hecho, se asocian de forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo de mortalidad, si bien existen diferen-

cias en seguridad tanto entre las distintas insulinas como entre las distintas sulfonilureas (3).

El desarrollo durante la última década de estudios sobre si es posible la prevención cardiovascular en personas con diabetes mediante un control intensivo de la glucemia pone en evidencia esta actitud intervencionista, claramente desaconsejada en el anciano.

### Jorge Navarro-Pérez

Universidad de Valencia, Hospital Clínico Universitario/INCLIVA, CIBERESP

(1) Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano (Conferencia de consenso). Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L. En nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12. doi: 10.1016/j.medcli.2012.10.003.

(2) Eldridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ. Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies. *Plos One* 2015;10(6). E0126427.

(3) Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonilureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014.

## El Estudio sobre la Distribución de Medicamentos en España: El durían sabroso compatible con el mal olor de la CNMC

Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia. Estudio sobre el mercado minorista de distribución de medicamentos en España. Madrid: octubre 2015.

[http://www.cnmc.es/Portals/0/Ficheros/Promocion/Informes\\_y\\_Estudios\\_Sectoriales/2015/20151021\\_%20E\\_CNMC\\_003\\_15\\_Farmacia\\_FINAL.pdf](http://www.cnmc.es/Portals/0/Ficheros/Promocion/Informes_y_Estudios_Sectoriales/2015/20151021_%20E_CNMC_003_15_Farmacia_FINAL.pdf)

### Contexto

En España, la Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia establece unos principios básicos de ordenación farmacéutica. Corresponde a las Comunidades Autónomas el desarrollo de los criterios de planificación para la autorización de oficinas de farmacia, que deben tener en cuenta la densidad demográfica y las características geográficas y de dispersión de la población.

### Material y métodos

La diversidad de modelos de planificación farmacéutica adoptados por las Comunidades Autónomas permite analizar cuantitativa y cualitativamente el efecto de las restricciones impuestas en cada modelo sobre la competencia en el mercado y sobre el grado de cumplimiento del objetivo de asegurar el acceso de la población a los medicamentos.

### Conclusiones

La regulación actual de las oficinas de farmacia en España impone restricciones de acceso, propiedad y de ejercicio de la actividad de la distribución minorista de medicamentos con impacto negativo sobre la competencia, aumentos de costes, y reducción del bienestar general. El modelo de acceso al mercado adoptado en todas las Comunidades Autónomas, a excepción de Navarra, que establece el número máximo autorizado de oficinas de farmacia por módulos de población, está limitando la apertura de farmacias e impidiendo la existencia de competencia en muchos municipios. Además de las restricciones por módulos de población y distancias entre farmacias, existen en todas las Comunidades Autónomas otras barreras al acceso y al ejercicio de la actividad farmacéutica que limitan la competencia en la distribución minorista de medicamentos. En consecuencia, la CNMC realiza las siguientes recomendaciones:

- Eliminar las restricciones de acceso al mercado vigentes en la normativa: los módulos de población y las distancias mínimas obligatorias, tanto entre oficinas de farmacia como entre éstas y los centros de salud.
- Suprimir una serie de restricciones al ejercicio de la actividad de dispensación de medicamentos: permitir la venta de medicamentos no sujetos a prescripción médica en otros establecimientos, eliminar la reserva de actividad de las oficinas de farmacia en la venta de medicamentos no sujetos a prescripción médica a través de sitios web y permitir la venta de medicamentos sujetos a prescripción a través de sitios web, con el requisito de que la dispensación se realice por un técnico competente.
- Eliminar el requisito de que los propietarios y titulares de oficina de farmacia sean exclusivamente farmacéuticos colegiados y permitir la propiedad de más de una oficina de farmacia, así como eliminar la restricción a la integración vertical de las oficinas de farmacia, por ejemplo con la distribución mayorista, mediante la modificación normativa correspondiente.
- Suprimir el requisito de colegiación obligatoria para titulares y farmacéuticos en oficinas de farmacia y eliminar la reserva de actividad de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos en la facturación y cobro de recetas oficiales.
- Eliminar otras restricciones que afectan a los horarios y publicidad de las oficinas de farmacia y a los requisitos en los concursos de méritos para la apertura de nuevas farmacias, entre otras.

### COMENTARIO

Bajo la óptica de la regulación eficiente y con una perspectiva comparada, tanto nacional entre Comunidades Autónomas como internacional, el estudio de la CNMC analiza en profundidad la distribución minorista de medicamentos en España. Con ventaja el mejor informe oficial realizado sobre el tema hasta el momento: Fineza jurídica, respeto a los objetivos de salud, conciencia del inevitable conflicto entre interés general e interés particular, conocimiento de la heterogeneidad de la oferta (núcleos aislados o socialmente deprimidos), uso de la bibliografía más relevante, aportación incluso a la literatura científica sobre el impacto de la reforma navarra del año 2000, y recomendaciones bien fundamentadas para promover el bienestar social. La competencia ha de ser factible y deseable. Existen mercados donde no se dan ninguna de las dos condiciones pero, también por comparativa internacional, sabemos que éste no es el caso de la distribución de medicamentos. Las autoridades de la competencia tienen en estos casos un papel crítico. Conviene que el lector sepa, aunque no afecte al juicio sobre el estudio, que la autoridad española, la CNMC, ilustra el deterioro de la calidad institucional de nuestro país (1). Los miembros de su Consejo no han sido elegidos por su conocimiento e independencia sino por su orientación política. Otro cimio endeble de nuestra vida en común, el de los débiles controles y contrapesos (2) que lastrando nuestro estado de derecho nos ‘argentinizan’ en lugar de llevarnos al espiuano *nord enllà*. No sirven, en cualquier caso, argumentos *ad hominem*, para quitar un ápice de su valor y validez al informe que comentamos. Cabe, en todo caso, complementarlo con las propuestas sobre un sistema de retribución a las oficinas de farmacia que combine una tarifa fija por dispensación, con la devolución total o parcial del precio del medicamento por parte del Sistema Nacional de Salud y la retribución de determinados servicios definidos por éste (3).

Naturalmente, cabe esperar la oposición de quienes perciban pérdidas en sus intereses. Lo que para unos es gasto, siempre es ingreso para otros. Anticipable, por tanto, que la distribución y dispensación de medicamentos siga convertida en un ámbito en el que los diferentes actores pugnan por llevar al regulador a sus posiciones particulares, buscando incrementar su proporción en el reparto, convenientemente enmascarada en conceptos grandilocuentes, y desatendiendo la aportación de valor a la mejora del bienestar de la población (3).

### Vicente Ortún

CRES, Centro de Investigación en Economía y Salud.  
Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.

(1) Cabrales A, Llobet G, Ganuza JJ. Superregulador: ¿expertos independientes? El País, 12 septiembre 2013.

(2) Fernández-Villaverde J, Garicano L. Arbitrariedad y competencia. El País, 27 septiembre 2013.

(3) Meneu R. La distribución y dispensación de medicamentos en España. Madrid: Fundación Alternativas, 2008. Accesible en [http://www.fundacionalternativas.org/public/storage/laboratorio\\_documentos\\_archivos/xmlimport-26EALS.pdf](http://www.fundacionalternativas.org/public/storage/laboratorio_documentos_archivos/xmlimport-26EALS.pdf)

# Trayectorias adaptativas en las decisiones de autorización, cobertura y precio de los nuevos medicamentos. Una aproximación cualitativa centrada en los tratamientos oncológicos

Joan Josep Artells (1), Carlos Campillo-Artero (2, 3), Ricard Meneu (3), Salvador Peiró (4, 5)

## Introducción

El actual marco regulatorio para autorizar la comercialización de un medicamento, y pese a algunas excepciones de autorización condicional y el pilotaje de alguna experiencia concreta, opera bajo una lógica de decisión binaria (se aprueba o no se aprueba) basada en procedimientos muy estandarizados, especialmente respecto al tipo y cantidad de evidencia requerida (desde los estudios preclínicos a los ensayos en fase I, II y III) (1). Este procedimiento busca un punto de corte óptimo en el continuo entre el error tipo I (aprobar un fármaco con un balance beneficio-riesgo negativo, o con insuficiente información sobre este balance) y el error tipo II (que los pacientes no se beneficien del acceso temprano a un tratamiento eficaz mientras se acumula evidencia para minimizar al extremo el riesgo de error tipo I).

Estos procedimientos binarios implican importantes costes de generación de evidencias (que de una forma u otra se trasladarán al producto) y costes de oportunidad de los errores regulatorios I y II, y paradójicamente, no siempre producen –en cantidad y calidad– el tipo de evidencia que necesita el financiador público para tomar decisiones (tradicionalmente también binarias) sobre la inclusión (o no) de un fármaco en la cartera de prestaciones del aseguramiento público o sobre el precio al que debería ser reembolsado en función de su aportación al arsenal terapéutico disponible para tratar una determinada condición. En general, las ausencias informativas más importantes desde la perspectiva del financiador se refieren a estudios de efectividad comparativa frente a otras alternativas de tratamiento, estudios dosis-respuesta, de toxicidad y efectos adversos, en subgrupos concretos de pacientes y estudios en condiciones de “vida real”, más allá del entorno “experimental” de los ensayos clínicos pivotales.

A las demoras en la aprobación de nuevos fármacos y la incertidumbre sobre su efectividad y toxicidad en el momento de la autorización, se suma –al menos en algunos países– una segunda etapa de demora mientras los financiadores valoran su inclusión en la cartera de prestaciones públicas, etapa que puede ser especialmente larga si el precio del tratamiento es alto o su eficacia incremental es limitada o sujeta a alta incertidumbre en las condiciones reales de uso. Esta situación es especialmente conflictiva cuando el fármaco se dirige a cubrir una laguna de tratamiento en enfermedades graves o rápidamente deteriorantes, como suele suceder en oncología, y los estudios tempranos sugerían un buen perfil riesgo-beneficio. En estas circunstancias se extiende la opinión de que el actual sistema de doble decisión binaria (se aprueba o no se

aprueba; se financia o se excluye de la cobertura) no permite adaptarse a las transformaciones que se están produciendo en los procesos de investigación y desarrollo de medicamentos, no permite resolver el dilema “evidencia frente a acceso” (2), y no contribuye a armonizar los estándares de evidencia exigidos por el regulador (agencias de medicamentos) con los exigidos por los financiadores (Sistema Nacional de Salud, SNS) para decidir sobre su inclusión en la cartera de prestaciones y precio (3-5).

Las trayectorias adaptativas (*adaptive pathways*) son un conjunto de reformas regulatorias dirigidas a avanzar en la solución de los problemas mencionados y mejorar el delicado balance entre estimular el acceso temprano de los pacientes a tratamientos potencialmente beneficiosos, y asegurar que esos pacientes, sus médicos y la sociedad que financia tales tratamientos, disponen de suficiente información sobre su efectividad, seguridad y coste-efectividad (6, 7). Las trayectorias adaptativas han sido definidas como “una aproximación flexible y prospectivamente planificada a la regulación de los medicamentos y productos biológicos” (8) desarrollada a través de fases iterativas de recolección de evidencia para reducir incertidumbre, seguidas de evaluación regulatoria y autorizaciones específicas y temporales, con la finalidad de equilibrar el acceso temprano de los pacientes a los nuevos tratamientos, con la evolución de la información sobre beneficios y efectos adversos (7, 8).

Tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos como la *European Medicines Agency* (EMA) están ya pilotando algunas de estas “trayectorias”. La aprobación binaria dejaría paso a un proceso iterativo continuo que pasaría por utilizar nuevos diseños evaluativos (ensayos con diseños diferentes a los actuales y estudios con diseños diferentes al ensayo) para estimar la eficacia y seguridad en pacientes seleccionados, con variables sustitutas mejor validadas y en ensayos de menor duración, junto con aprobaciones iniciales estrictas y financiación selectiva para condiciones concretas, que iría condicionada a la obtención postautorización, continuada y obligatoria, de nuevas evidencias de efectividad y seguridad comparada, un escrupuloso control de la prescripción y vigilancia postcomercialización, precios variables conforme a los resultados obtenidos, y utilización de esquemas de riesgo compartido. Las nuevas evidencias podrían conducir a la ampliación de indicaciones, la extensión a otros grupos de pacientes o, al contrario, a la retirada del mercado cuando no se alcancen estándares prefijados de efectividad y seguridad. Estas nuevas evidencias también afectarían al precio de reembolso que, en algún modo, quedaría vinculado al “valor” clínico aportado por el nuevo fármaco respecto a las opciones de tratamiento disponibles para la mis-

(1) Sanidad, Comunicación y Gestión del Conocimiento, Barcelona.

(2) Servicio de Salud de las Islas Baleares, Palma de Mallorca.

(3) Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia.

(4) Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia.

(5) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Valencia.

### Correspondencia

Salvador Peiró. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia. Avda Cataluña 21, 46020 Valencia, España. Correo electrónico: peiro\_bor@gva.es.



ma condición. Nótese que, en estos esquemas, la aparición de otros nuevos fármacos más efectivos o seguros también podría alterar la posición de los previamente evaluados.

El desarrollo práctico de las trayectorias adaptativas en el entorno del SNS plantea importantes problemas. La separación de la responsabilidad entre las decisiones de autorización de medicamentos (supranacionales), financiación y precio (Estado central) y utilización y reembolso (Comunidades Autónomas) complican, sin duda, un proceso iterativo. Los recursos adicionales de capacidad evaluativa, las transformaciones necesarias del entorno científico, legal y político, y el encaje con el mundo real de la atención clínica, también se vislumbran problemáticos. El objetivo de este trabajo es explorar, usando una técnica cualitativa de discusión grupal que recurre a la interacción entre los participantes en un ambiente permisivo y no directivo, los factores que recomiendan un cambio en el esquema actual de autorización, cobertura y fijación del precio de los medicamentos, los posibles componentes de un nuevo modelo regulatorio y los potenciales facilitadores y barreras para el desarrollo de esquemas “adaptativos” en el SNS.

## Material y método

### Diseño

Entrevista grupal desarrollada siguiendo la metodología del grupo focal (9-11) y buscando la interacción entre los participantes como método para generar información.

### Ámbito/lugar

La reunión se realizó el 25 de junio del 2015 en la sede de la ESADE Business School, una institución académica privada de educación superior ubicada en Barcelona, que facilitó los locales para el desarrollo de la misma.

### Participantes

En la reunión participaron 13 personas con experiencia en diversos ámbitos del proceso de desarrollo, autorización, post-comercialización, evaluación y utilización terapéutica de medicamentos, singularmente oncológicos. Los participantes, cuyos nombres y cargos en el momento de la reunión se recogen en el tabla 1, fueron seleccionados por los autores, a propuesta de cualquiera de ellos, para componer un grupo plural, con conocimientos, experiencias y trayectorias laborales en las diferentes áreas de interés para la discusión (oncólogos y otros especialistas en el tratamiento del cáncer, farmacéuticos hospitalarios, economistas de la salud, miembros de la industria farmacéutica, epidemiólogos, analistas de políticas farmacéuticas). La selección final se realizó por consenso entre los autores, con criterios subjetivos basados en su propio conocimiento del sector y no por un criterio formal explícito (posición, currículum, publicaciones o similares).

### Dinámica de la reunión

Con carácter previo a la reunión focal, los participantes fueron informados de su objeto, la dinámica prevista y se les enviaron artículos seleccionados sobre trayectorias adaptativas. Al inicio de la sesión, y tras la bienvenida inicial, uno de los autores (CCA) realizó una breve presentación para actualizar los aspectos esenciales de la información previamente remitida. A continuación el moderador (SP) recordó la dinámica de la reunión haciendo hincapié en la importancia de la discusión e interacción del grupo, en que la sesión sería grabada pero se conservaría el anonimato sobre las intervenciones, planteó las tres preguntas a abordar en la reunión e indicó el tiempo preestablecido (2,5 horas) para su tratamiento

por el grupo. Tras resolver algunas dudas se inició la discusión de la primera pregunta. Durante el desarrollo de la reunión el moderador intentó estimular la participación y la pluralidad argumental, así como mantener el ritmo de la reunión para explorar al máximo posible los temas previstos. Los colaboradores en la conducción del grupo (CCA, JJA, RM) tomaron notas de campo, identificaron “clusters” argumentales, coincidencias y controversias, introdujeron aclaraciones o precisiones, y controlaron la grabación de la sesión. El guión del grupo de discusión fue preparado previamente por los autores e incluía tanto preguntas a formular explícitamente a los miembros del grupo, como una serie de temas que el moderador debería explorar en caso de que no aparecieran durante la discusión (tabla 2, página siguiente).

### Análisis

Se usó el análisis directo de contenido (12) a partir de la transcripción de la reunión y de un marco inductivo derivado de los conceptos identificados previamente por los autores. Dos de los autores (SP, JJA) realizaron independientemente una primera lectura –panorámica– de las transcripciones y una segunda para identificar temas emergentes. El conjunto de investigadores comparó estos dos marcos para agrupar temas, excluir duplicados y desarrollar la estructura temática codificada. Las discrepancias entre investigadores en la categorización fueron resueltas mediante la discusión y el consenso. En el reporte se verificó el cumplimiento de los “Consolidated criteria for reporting qualitative research” (COREQ) aplicables al grupo focal (13).

## Resultados

### 1. Factores que apoyan la conveniencia de un cambio en el modelo actual de autorización, cobertura y financiación de medicamento

En la discusión se señaló que el modelo regulatorio convencional actualmente hegemónico puede ser útil o suficiente en muchas situaciones. Los modelos adaptativos serían especialmente adecuados en aquellas situaciones que combinan un fármaco potencialmente prometedor pero con una alta incertidumbre respecto a su eficacia, su seguridad o su impacto presupuestario, y sobre todo –pero no exclusivamente– en una condición sin alternativas de tratamiento. La incertidumbre derivaría esencialmente de: 1) algunos aspectos del diseño de los ensayos clínicos, especialmente los relacionados con los diseños adaptativos y las variables sustitutas; 2) la fragmentación de la población candidata en pequeños subgrupos derivada de la innovación en dianas a nivel molecular, 3) el impacto presupuestario.

**Incertidumbre relacionada con el diseño de los ensayos clínicos y la medida del resultado.** Respecto a los aspectos del diseño de los ensayos clínicos, varios participantes abordaron la problemática del cada vez mayor empleo de variables intermedias o sustitutas (*surrogate endpoints*) como resultado principal (*main endpoint*) en los ensayos clínicos pivotales con fármacos oncológicos. Variables como la reducción del tamaño tumoral, el tiempo hasta el crecimiento del tumor o la supervivencia libre de progresión (SLP) han pasado a ser el criterio principal para cualificar la eficacia de un fármaco, mientras que la supervivencia global (SG) y la calidad de vida de esta supervivencia, pasan a ser, cuando se reportan, un *endpoint* secundario sin suficiente poder estadístico. El uso generalizado de estas variables se acompañaría, sobre todo en los ensayos fase II, de una deficiente evaluación de su utilidad clínica, ya que en muchos casos no tienen validada su asociación con un resultado clínico relevante, tanto en lo que atañe a la progresión clínica de la enfermedad

**Tabla 1. Participantes en el grupo focal (orden alfabético)**

Nombre	Posición laboral	Profesión	Localidad
Manuel Ignacio Algara López	Director del Instituto de Oncología Radioterápica. Hospital de la Esperanza	Médico	Barcelona
Joan J. Artells i Herrero (a)	Analista de política sanitaria. Sanidad, Educación y Gestión del Conocimiento	Economista	Barcelona
Pedro Barrios Sánchez	Director del Programa de Carcinomatosis Peritoneal de Cataluña. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi	Médico	Sant Joan Despí Barcelona
Carlos Campillo Artero	Evaluación Clínica y de Servicios de Salud, Servicio Balear de Salud	Médico	Palma de Mallorca
Manuel Constenla Figueiras	Jefe del Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	Médico	Pontevedra
Montserrat Figueras	Economía de la Salud y Outcomes Research. Grupo Novartis	Economista	Barcelona
M <sup>a</sup> Antonia Mangues	Directora del Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Farmacéutica	Barcelona
Concha Marzo Carpio	Directora de <i>Relaciones Institucionales</i> , Grupo Novartis	Farmacéutica	Barcelona
Ricard Meneu	Fundación Instituto de Investigación en Servicios Sanitarios	Médico	Valencia
Juan Oliva Moreno	Profesor Titular de la Universidad de Castilla la Mancha	Economista	Toledo
Salvador Peiró	Jefe del área de investigación en servicios de salud, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO)	Médico	Valencia
Jaume Puig Junoy	Catedrático del Departamento de Economía y Empresa, Universitat Pompeu i Fabra	Economista	Barcelona
Ramón Salazar Soler	Jefe Departamento de Oncología. Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia	Médico	Barcelona

Posiciones laborales en el momento de realización del grupo focal

**Tabla 2. Preguntas planteadas al grupo focal (negrilla) y guión a explorar por el moderador de la reunión**

**1. ¿Qué factores más sobresalientes apoyan la conveniencia de un cambio en el modelo actual de autorización, cobertura y financiación de medicamento?**

- Factores científicos, evidencia, gestión del conocimiento: Posibilidad de estudios (aleatorizados o no) alternativos al ensayo clínico canónico, fragmentación de la población tratable en subgrupos con diferente respuesta, conflicto entre acceso (tratamientos prometedores) y evidencia (conocimiento suficiente: surrogates endpoints, crossover, validez de los marcadores)...
- Factores de contexto: espiral de precios sin relación con el valor añadido, influencia del financiador, preferencias de los pacientes por distintos niveles de riesgo...

**2. ¿Qué componentes esenciales deberían formar parte de un nuevo modelo de autorización y financiación?**

- Ensayos con diseños diferentes: ¿participación de centros en ensayos pragmáticos? ¿Endpoints? ¿Asociar estudios de efectividad (cohortes) con seguimiento naturalístico? ¿Registros?
- ¿Procesos de financiación rápidos pero para indicaciones muy selectivas y condicionados a la presentación durante el seguimiento de nuevas evidencias? ¿Control postcomercialización para evitar/reducir el uso off-label? ¿Uso off-label sólo bajo condiciones de estricto seguimiento: registro?
- ¿Precios variables en función de la evidencia (valor) aportado? ¿En cada condición autorizada? ¿Papel de los riesgos compartidos?
- ¿Reevaluación continua? ¿Por quién?
- ¿Qué estructura evaluativa/informativa necesitamos para esto? ¿Autonómica? ¿Nacional? ¿Europea? ¿Mixtas? ¿Colaborativa: comisiones especializadas integradas por oncólogos, farmacéuticos, metodólogos, ... con soporte administrativo? ¿Inclusión de la industria? ¿Cuánta transparencia?

**3. ¿Cuáles son los principales factores impulsores y los obstáculos para el desarrollo de modelos del tipo "autorización adaptativa" en España?**

- ¿Cuáles serían los apoyos/aliados para desarrollar este tipo de modelos?: ¿Industria? ¿Administración central y/o autonómica? ¿Pacientes? ¿Sociedades científicas?
- ¿Cuáles serían las principales barreras/limitaciones en España para el desarrollo de este tipo de modelos?: ¿Voluntad Política? ¿Oposición industria? ¿Administración central y/o autonómica? ¿Pacientes? ¿Sociedades científicas? ¿Diseño del Sistema Nacional de Salud (SNS)? ¿Técnicas: Capacidad evaluadora del SNS? ¿Papel periférico de España en los mercados farmacéuticos?

como en cuanto a respuesta y toxicidad y, sobre todo, no se conoce si estas variables sustitutas correlacionan bien con la supervivencia global. Relacionado con la problemática de las variables sustitutas, se apuntó el uso progresivo de estas variables en ensayos clínicos aleatorizados de relativamente gran tamaño muestral, que permiten obtener resultados estadísticamente significativos, pero que traducen una mejoría clínica marginal, irrelevante o no interpretable porque la variable sustituta no predice adecuadamente un resultado de interés clínico. También se apuntó el creciente uso de diseños cruzados (*crossover*) que usan la SLP como *endpoint* principal y en los que los miembros del grupo control pasan al tratamiento activo al detectarse la progresión tumoral, un aspecto que impide (o, al menos, limita notoriamente) la interpretación de la supervivencia global.

*La reducción del tamaño del tumor no es un buen predictor de supervivencia.*

*Muchas de las variables sustitutas no son predictivas o no están validadas.*

*Los resultados relevantes para los pacientes no siempre coinciden con las variables principales de los ensayos y, a veces, ni siquiera con las secundarias.*

**Fragmentación de los candidatos a tratamiento en subgrupos con diferente respuesta (medicina personalizada).** Mientras que hace sólo una década era habitual abordar un determinado tipo de cáncer de forma homogénea en todos los pacientes que lo sufrían, la medicina “personalizada” intenta emparejar un tratamiento concreto con un reducido grupo de pacientes con una determinada composición genética. Esto puede hacerse identificando biomarcadores que se asocian a un incremento del riesgo de un determinado cáncer (diagnóstico temprano o tratamientos preventivos) (pronósticos, prognostic), biomarcadores para identificar qué pacientes responderán o no a un determinado tratamiento (predictivos, predictive), los que responden o no al tratamiento administrado (de respuesta, response) o para identificar pacientes con mayor riesgo de sufrir reacciones adversas al medicamento (de seguridad, safety). Al enfatizar el uso de un tratamiento específico para poblaciones cada vez más y más reducidas (y que podrían venir definidas por la expresión de un determinado marcador, antes que por el tipo de cáncer), la medicina personalizada modifica profundamente el desarrollo de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos y su interpretación. Este cambio es ya claramente visible en la forma en que hoy se evalúan los medicamentos huérfanos, oncológicos o no, en los que a medida que las cohortes relevantes se identifican con mayor especificidad se vuelven cada vez más pequeñas, lo que dificulta el desarrollo de ensayos convencionales.

*[...] esto surge con la innovación molecular. Incluso hay quien postula que no deberían aprobarse los fármacos por indicación sino para el tumor que expresa tal cosa.*

*En aquellos pacientes respondedores hoy tenemos mecanismos, incluso a nivel molecular, para identificar aquellas variables que determinan la respuesta. Y validando esos resultados hacer un segundo estudio confirmatorio. Sobre estos datos estaríamos en condiciones de demostrar que un medicamento tiene efecto sobre un determinado grupo de pacientes, y no de forma global como hasta ahora se analiza.*

Los aspectos esencialmente generadores de incertidumbre serían: 1) con el actual desarrollo de la medicina personalizada en oncología la mayor parte de los nuevos fármacos serán en esencia “medicamentos huérfanos”, 2) hay que obtener información de la experiencia de pacientes individuales que expresaban un determinado biomarcador (en ensayos de

n-de-1, pero también la experiencia anecdótica) que han sido tratados con un determinado fármaco sin indicación autorizada en su cáncer, porque ese tratamiento había sido autorizado para otro tipo de cáncer cuando expresaba ese mismo marcador, 3) el alto riesgo de asociaciones espurias entre la expresión de un determinado marcador y la respuesta, aspecto que obliga a generar nuevo conocimiento para validar estas asociaciones, y la frágil evidencia aportada por los estudios sobre poblaciones muy reducidas. Estos elementos contribuirían a generar mucha incertidumbre sobre la eficacia, efectividad y seguridad de estos fármacos, un terreno –el de la incertidumbre– en el que las vías adaptativas ofrecen ventajas sobre la regulación binaria.

#### **Incertidumbre sobre valor, precio, coste e impacto presupuestario.**

La discusión sobre estos aspectos constató, en primer lugar, un entorno en el que los nuevos fármacos tienen un precio extraordinariamente elevado mientras su valor incremental, en promedio, se va reduciendo, de modo que el coste por Año de Vida Ajustado por Calidad o por Año de Vida Ganado es cada vez más alto. Un panelista apuntó que los costes de investigación y desarrollo también habían crecido de forma importante, mientras otros señalaron que en buena parte esto se debía a una pérdida de productividad de la industria farmacéutica y que, en todo caso, el precio debería tener relación con el valor, no con el coste.

*El valor es lo que obtienes y el precio lo que pagas. Y en muchas ocasiones se obtiene muy poco.*

*No es un tema de costes [de investigación, desarrollo y producción].*

*Los precios tienen relación con el valor de lo que se compra y no tanto con su coste.*

*Hay un incremento del coste de la i+d [que deriva] de una reducción importante en la productividad de la industria a lo largo del tiempo.*

*En lugar de abandonar en fase I algo no prometedor se abandona en fase II y fase III [...] La tasa de fracasos es más alta pero además es más tardía y no tiene el mismo coste abandonar en fase III que en fase I.*

Al mismo tiempo, varias intervenciones apuntaron la incorporación generalizada de prácticamente todos los nuevos fármacos a la cobertura pública, acompañada de una gran heterogeneidad en precios que, adicionalmente, no tienen relación con el valor incremental aportado por el fármaco.

*El problema para España no es sólo que cada año crezca el coste por AVAC y que sea más alto en oncología que en otras áreas clínicas, sino la heterogeneidad: A uno le pagan mucho por algo que aporta poco valor y otros le pagan poco por algo que aporta mucho valor.*

*En la práctica nos encontramos en una situación en este país en la cual con muy poca evidencia sobre eficacia y seguridad se está pagando 200.000 euros al año por el tratamiento de un paciente y, a medio plazo, no sabes que va a ocurrir con él.*

Este incremento generalizado de los precios, con independencia del valor añadido por el medicamento, se ve como una importante amenaza a la sostenibilidad del SNS, especialmente por la perspectiva de un importante número de incorporaciones en los próximos años. Se señaló que, aunque muchos de los nuevos fármacos oncológicos se dirigen a grupos relativamente reducidos de pacientes, en agregado, el conjunto de candidatos a tratamientos con fármacos de muy elevado precio es enorme y, por tanto, el impacto presupuestario previsible también lo es.

También se apuntó, que las políticas de reembolsar altos precios por fármacos de muy diferente y a veces muy escaso valor añadido tienen un importante impacto sobre los incentivos a la innovación y su efecto real

podría ser incentivador de la concurrencia de los proveedores a “mercados” de precios injustificados en relación con aportaciones marginales de valor.

*En economía es muy importante saber cómo se va a pagar desde el principio. No tanto por lo que se podrá pagar, sino por orientar la i+d, por enviar los incentivos adecuados. Un incentivo adecuado es que por un nuevo fármaco que no añade valor, no hay que pagar más de lo que se pagaba hasta ahora.*

*Cuándo no se financia por valor, cuando se ofrecen precios obscenos por fármacos que incrementan unos pocos días la supervivencia ¿qué señal damos a los innovadores? ¿Se dedicarán a fabricar fármacos similares a los que ya tenemos (de desarrollo menos incierto y costoso que los disruptivos) para competir en un mercado de fármacos similares de alto precio?*

## 2. Componentes principales de las alternativas regulatorias emergentes

La transición desde la actual forma de aproximar la innovación farmacéutica a los pacientes hacia opciones más acordes con la evolución científica, del sistema sanitario y su entorno sociopolítico reclamará una serie de transformaciones que en la discusión grupal emergieron como: 1) Prescripción y utilización acotadas a las indicaciones autorizadas en cada momento y condicionadas a la generación de evidencia; 2) Cambios en los sistemas de información y registro e incremento de la capacidad evaluativa; 3) Incorporación del paciente a la evaluación; 4) Transparencia; 5) Independencia regulatoria, 6) Colaboración entre administraciones sanitarias.

**Prescripción y utilización acotadas a las indicaciones autorizadas en cada momento y condicionada a la generación de evidencia.** La distancia entre la eficacia inicialmente asociada a un medicamento autorizado y su efectividad en condiciones habituales de práctica clínica puede ser indebidamente incrementada a causa de la prescripción y la utilización terapéuticas inapropiadas. La prescripción *off label* y la prescripción inadecuada pueden producir resultados adversos que enmascaren el auténtico valor de un fármaco en las indicaciones y candidatos aprobados en el seguimiento postcomercialización. Aun reconociendo las dificultades para el control de la prescripción, se señaló que el reembolso condicionado a las indicaciones acotadas (y de la información para los análisis iterativos) puede ser de gran utilidad en los procesos adaptativos. En este sentido, se valoró muy positivamente la experiencia de Catalunya con esquemas de financiación condicionada al cumplimiento de las indicaciones aprobadas por una “macro-comisión” con amplia representación de los agentes implicados en el tratamiento y a la aportación por parte de los hospitales de la red de utilización pública de información de resultados de efectividad y seguridad.

*[...] Catalunya ha puesto 2 condiciones: financiar sólo las indicaciones que han salido del programa de armonización (los hospitales concertados no consiguen reembolso por el fármaco si no se cumplen criterios, lo que no quiere decir que no se pueda utilizar) y exigir para el reembolso registrar resultados en salud. Con registros incompletos o sin registro el hospital no recupera el dinero.*

**Sistemas de información, registros y capacidad evaluativa.** Las trayectorias adaptativas requieren la recolección de grandes cantidades de evidencia de alta calidad sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos a lo largo de toda la vida del fármaco. Esto implica la monitorización de los fármacos en todas las fases de los sucesivos ciclos iterati-

vos, mantenida a lo largo del tiempo y colaborativa entre las distintas administraciones central y autonómicas y, también, las supranacionales. A este nivel, algunas redes ya existentes, como la *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP) o la *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), podrían desempeñar un cierto papel en este aspecto. En todo caso, las ideas expresadas apuntan la necesidad de desarrollar sistemas de información y registros que permitan la recolección de evidencia a lo largo de toda la trayectoria adaptativa, incluso para las indicaciones ya autorizadas, pero sin que estos sistemas supongan detraer tiempo de la asistencia clínica a los pacientes.

*Hay una transición de un modelo a otro y lo que no puede ser es que no se esté recopilando la información sobre los pacientes que se están tratando (de eficacia, efectividad y seguridad) para ir alimentando esos registros que en lo posible deberían ser internacionales.*

*Lo que no podemos hacer es no recabar información y registros.*

*Los sistemas de información no están, en general, a la altura necesaria [...] Hay mucha presión para el registro y ha llegado el momento de invertir en sistemas ágiles que enlacen con la historia y que no haya que introducir dos veces el valor.*

*Se necesitan registros [...] y los registros requieren el desarrollo específico de algún software potente [...] y las cargas de recoger esta información no deberían recaer sobre el médico.*

*Se ha dicho que hacen falta registros y software [...] pero no es admisible que eso reste tiempo a la atención clínica.*

*Las bases de datos tienen valor tanto para la investigación farmacoepidemiológica y la toma de decisiones de los clínicos como para las decisiones de las Administraciones Sanitarias en cuanto a que se financia y que no [...] las bases de datos aisladas tienen valor para el momento y el sitio [...] pero debemos aspirar a que esté disponible al menos a nivel de Estado [...] y además hay que mirar a Europa como mínimo.*

*La idea es que debemos empezar a considerar que los sistemas de información son una infraestructura [...]. Necesitamos autopistas comunes e idealmente para todo el territorio europeo. Si no es posible, vías rápidas que permitan conectar las Comunidades Autónomas.*

*Estamos hablando de las estructuras de información pero también faltan las estructuras pensantes que tienen que analizar toda esta información...*

Un aspecto esencial de estos sistemas sería la monitorización continua de la evidencia en el “mundo real” promoviendo y desarrollando un control riguroso del comportamiento postcomercialización de las innovaciones que permitiera confirmar o revisar su posicionamiento terapéutico. Los diseños observacionales enfocados al control de los sesgos de selección y el control de variables de confusión serían esenciales en este terreno, un aspecto que renueva la importancia de mejorar la capacidad evaluativa del SNS de forma que pueda generar al menos una parte de la información que el propio sistema necesita. En el mismo sentido, se consideró importante mejorar la capacidad para desarrollar ensayos clínicos convencionales (paralelos, cruzados, factoriales) y de incorporar los nuevos diseños adaptativos (*umbrella*, *baskets*, *stepped wedge designs*, *N-of-1 trials*, *Simon's Two-Stage design*, etc).

**Integración del paciente en la evaluación de resultados.** Varias intervenciones otorgaron importancia a la incorporación de la percepción y valoración de los pacientes en las trayectorias adaptativas. Se señaló que actualmente las preferencias de los pacientes empiezan a ser tenidas en cuenta por la FDA y la EMA en la valoración del diseño de los procesos de desarrollo de medicamentos, el significado de los *end points*, y la

incorporación de juicios de valor, especialmente en el balance entre beneficios y riesgos.

**Trasparencia.** Las trayectorias adaptativas requieren transparencia en su base evidenciaria (disponibilidad de todos los ensayos clínicos y otros estudios), en las propias decisiones regulatorias (que en muchos casos no están públicamente disponibles por restricciones derivadas del secreto industrial) y, también, en la fijación o negociación de precios (aunque este aspecto es más debatido porque tanto las compañías como algunas instituciones pretenden utilizar el secreto como ventaja competitiva frente a otras compañías o en otras negociaciones). La idea prevaleciente en la discusión del grupo, aun no compartida por todos, es que en un sistema de precios basados en el valor, la falta de transparencia en unos llevaría a la falta de transparencia en otros y que debería hacerse un esfuerzo por institucionalizar la transparencia en todas las fases de la trayectoria adaptativa, aunque también se señaló que este es un aspecto que requiere profundización.

**Independencia regulatoria.** Preocupa en este terreno que el desarrollo de un diálogo abierto entre regulador, industria y financiador propicie un cierto grado de conflicto de intereses que podría afectar a la seguridad (la misma agencia que estaría colaborando con la industria en el desarrollo clínico de un fármaco debería decidir sobre las sucesivas fases aprobatorias). La transparencia, y quizás la separación entre los departamentos de las agencias que colaboran en el desarrollo y los que toman decisiones aprobatorias, podrían ayudar a mantener la independencia regulatoria.

**Cooperación entre administraciones sanitarias.** La transferencia de información entre las administraciones sanitarias de las Comunidades Autónomas y el Ministerio para construir registros con suficiente número de pacientes se consideró un componente esencial de los procesos adaptativos. También se señaló la existencia de economías de escala en la actividad evaluativa a partir de los registros. Una intervención señaló que el actual sistema de distribución de responsabilidades entre el Estado y las Comunidades Autónomas (uno autoriza y pone precio, mientras otro es responsable de la utilización y gasto dentro de su presupuesto ordinario) genera tensiones que dificultarán este tipo de procesos que requieren sucesivas iteraciones de autorización y precio.

### 3. Factores de impulso y resistencia para el desarrollo de los modelos adaptativos emergentes en España

Los factores de impulso señalados en esta parte de la discusión se han integrado en el primer apartado de “Factores que apoyan la conveniencia de un cambio en el modelo actual de autorización, cobertura y financiación de medicamento”. En cuanto a las limitaciones, en buena parte responden a las dificultades para articular los componentes de un modelo adaptativo señalados en el apartado previo. Especialmente se centraron en: 1) costes y cargas de trabajo de los sistemas de información y registro, incluyendo los evaluativos; 2) cumplimiento de los compromisos de estudios subsiguientes, señalándose que dos tercios de los estudios asociados a las aprobaciones condicionales no se han realizado, y sin que en la mayoría de los casos haya supuesto una retirada de la autorización; 3) limitaciones para la integración de los pacientes en la evaluación, fundamentalmente por el riesgo de manipulación; 4) limitaciones para la transparencia, y las derivadas del hecho de que, pese a la presión de las revistas médicas de mayor prestigio y otras instituciones, buena parte de los ensayos clínicos realizados –y en muchos casos entregados a las agencias como parte de los procesos de evaluación– permanecen sin publicar bajo cláusulas de secreto industrial; 5) la posibilidad de que las trayectorias adaptativas supusieran la comercialización de fármacos

que en realidad estarían aun en fase de investigación y cuyo coste debería estar a cargo del fabricante, 6) los problemas de financiación, junto a la confrontación entre administraciones y la presión mediática, que podría conducir a un sistema de silos de financiación por enfermedad o fármacos, como el creado para los fármacos para el tratamiento de la hepatitis C, y que se valora muy poco deseable por la mayor parte de los participantes en la discusión.

### Discusión

El actual marco regulatorio para la autorización, inclusión en la cobertura y fijación del precio de los nuevos medicamentos está sufriendo una importante transformación en el que los procesos de evaluación tipo sí/no evolucionan hacia un largo, escalonado e iterativo proceso de recolección de evidencia y evaluación continua a lo largo del ciclo completo de la vida del fármaco. Las razones para este desplazamiento, tal y como recogió el grupo de discusión, derivan sobre todo de los avances en la medicina “personalizada”, las insuficiencias del modelo convencional para enfrentar las decisiones cuando la incertidumbre es alta y el elevado impacto presupuestario de los nuevos fármacos que no siempre acompaña un incremento de valor.

Los diversos agentes implicados en estos procesos (industria farmacéutica, agencias de autorización, gobiernos, clínicos, pacientes) parecen apoyar este cambio pero, a pesar de la retórica, no es obvio que todos esperen lo mismo ni se estén moviendo en la misma dirección. Los pacientes esperan un acceso temprano a fármacos eficaces y seguros. Algunas organizaciones de pacientes, especialmente las de enfermedades raras, están siendo muy activas en defensa de las trayectorias adaptativas. Aunque Estados Unidos y Europa disponen de procedimientos rápidos de aprobación (y relativamente poco exigentes) para estas enfermedades, los procesos iterativos les permiten estar implicados activamente en las sucesivas tomas de decisiones.

Las compañías farmacéuticas, en general, también apoyan este cambio. La transformación de muchas enfermedades en “enfermedades raras” gracias a la fragmentación de subpoblaciones en función de diferentes marcadores supone, ya hoy, un mercado en expansión que se vería favorecido por nuevos marcos regulatorios, sobre todo si conlleva una armonización entre los estándares de autorización (con la colaboración de las agencias en la elaboración de los protocolos) y los de financiación de los diferentes sistemas de aseguramiento público, y una relajación en la evidencia necesaria para autorizar un medicamento, aun balanceada por una indicación más estricta. Adicionalmente, un sistema adaptativo permite una mayor flexibilidad en la negociación de cobertura y precio, especialmente en Europa donde la crisis económica y los altos precios han llevado a muchos Estados a no incluir algunos nuevos tratamientos entre los medicamentos financiados públicamente.

La posición de los gobiernos es más compleja. Por un lado convergen con industria y pacientes en el interés por mejorar el acceso temprano a fármacos eficaces. Por otro, el sector farmacéutico es central en las estrategias de desarrollo industrial en Europa y una buena parte de las políticas europeas parecen diseñarse para favorecer la competitividad y el crecimiento comercial de esta industria (14-16), aunque estas estrategias sean más visibles en aquellos países que, a diferencia de España, tienen un sector farmacéutico propio potente. Menos grata para la industria es su función de garantizar la seguridad de los tratamientos monitorizando sus riesgos y asegurar que los fabricantes hacen pública toda la información relevante para esta finalidad, funciones que tropiezan con los intereses comerciales de acceso rápido al mercado y limitar el perfil de efectos adversos. Y menos grata aún, la de garantizar que los medica-

mentos son costo-efectivos y la de asegurar, en agregado, la sostenibilidad de los sistemas de aseguramiento público, priorizando el acceso a unos tratamientos sobre otros en función de su eficiencia social. Cuando los gobiernos son responsables directos de pagar los tratamientos, la motivación para negociar contratos lo más ventajosos posibles aprovechando para ello las áreas de incertidumbre, es elevada.

En resumen, de los procesos adaptativos se espera que mejoren la posición comercial de las respectivas industrias domésticas, el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos manteniendo su eficacia y seguridad y que reduzcan el gasto en medicamentos para los gobiernos y aseguradoras públicas. Cada agente implicado en estos procesos está intentando definir un marco que le permita alcanzar sus objetivos. Pero no debería olvidarse que los objetivos de los diferentes agentes no siempre son los mismos y que las ventajas y desventajas de los modelos adaptativos para cada uno de ellos dependerán en buena parte de la configuración final que adopten. Adicionalmente, y para el caso español, este resultado final dependerá mucho de su capacidad para sortear las barreras señaladas en el grupo de discusión. Desde la construcción de sistemas de información y de la capacidad evaluativa para su análisis, a la incorporación de los pacientes, los aspectos de transparencia o los de colaboración entre administraciones.

Entre las limitaciones de este trabajo, además de las derivadas de la propia metodología utilizada que, obviamente, hace que los resultados respondan al conocimiento y opiniones de los participantes, cabe señalar, en primer lugar, las vinculadas a la selección de los panelistas, que no representan –ni se pretendía– a los agentes implicados en el sistema regulatorio de productos farmacéuticos. El objetivo del grupo era identificar el máximo número posible de “conceptos” relacionados con las tres preguntas formuladas, antes que negociar las posibles ideas entre los grupos de interés que conviven en el SNS y su entorno. Por ello, los participantes se seleccionaron entre personas que tenían un buen conocimiento del área abordada desde diversas perspectivas, pero intentando evitar que fueran o que actuarán como “representantes” de colectivos concretos. En este mismo sentido, el panel –en buena parte por aspectos prácticos de minimización de costes de desplazamiento– tenía un claro predominio de participantes de Cataluña y, aunque se intentó mantener una visión general, algunas de las respuestas pueden tener relación con perspectivas específicas o de especial relevancia en esa comunidad autónoma. Finalmente, la forma de clasificar los contenidos bajo diferentes epígrafes es también subjetiva, y es posible que otras interpretaciones dieran lugar a agrupaciones diferentes, máxime cuando algunos contenidos son lo suficiente genéricos para ofrecer diversas posibilidades de clasificación.

## Conclusiones

El actual marco regulatorio para la autorización, inclusión en la cobertura y fijación del precio de los nuevos medicamentos está sufriendo una importante transformación derivada de los avances en la medicina “personalizada”, la inadecuación de una respuesta binaria para enfrentar decisiones complejas en situaciones de elevada incertidumbre, y el elevado impacto presupuestario de los nuevos fármacos con independencia de su valor añadido. Los nuevos modelos de autorización adaptativa tendrían como componentes esenciales la prescripción y utilización acotadas a las indicaciones autorizadas en cada momento y condicionada a la generación de evidencia, mejoras en los sistemas de información y registro, un incremento de la capacidad evaluativa del SNS, la incorporación del paciente a la evaluación, la transparencia, la independencia regulatoria y la colaboración entre administraciones sanitarias. Las dificultades para

configurar prácticamente estos elementos y los diferentes objetivos de los agentes implicados son las principales barreras para el avance de los modelos adaptativos.

*Financiación:* El estudio fue desarrollado por la firma Sanidad, Comunicación y Gestión del Conocimiento, y financiado por la Fundación Salud, Innovación y Sociedad, dependiente de Novartis Farmacéutica.

*Conflicto de intereses, agradecimientos, papel del patrocinador y descargos:* JJA forma parte del staff de Sanidad, Comunicación y Gestión del Conocimiento. La Fundación IISS recibe financiación finalista de la Fundación SIS (Novartis) para la edición de GCS. Nuestro agradecimiento a la ESADE Business School por facilitar sus instalaciones para la realización del grupo de discusión, y a todos los panelistas por su participación desinteresada. El patrocinador no desempeñó ningún papel en el diseño del estudio, la selección de panelistas, la conducción del grupo, el análisis o la interpretación de los datos, la preparación o revisión del manuscrito ni en la decisión de remitirlo para su publicación. Las opiniones contenidas en este trabajo son responsabilidad de sus autores y no son necesariamente compartidas por las instituciones en las que trabajan o las que financiaron el estudio. Los participantes en el grupo de discusión no comparten necesariamente todos los contenidos de este manuscrito.

*Contribuciones de autoría:* JJA concibió el estudio. Todos los autores prepararon el grupo de discusión y participaron en su desarrollo y conducción. JJA y SP realizaron el análisis de contenido y prepararon la versión inicial del manuscrito. Todos los autores participaron en la revisión crítica del mismo, y leyeron y aprobaron la versión final enviada a publicación.

## Referencias

- (1) Husereau D, Henshall C, Jivraj J. Adaptive approaches to licensing, health technology assessment, and introduction of drugs and devices. *Int J Health Technol Assessment Health Care*. 2014;30(3):241-9.
- (2) Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):378-80.
- (3) Ellenberg SS. Accelerated approval of oncology drugs: can we do better? *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):616-7.
- (4) Howard DH. Realigning incentives for developing and pricing new anticancer treatments. *JAMA*. 2011;305(22):2347-8.
- (5) Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ*. 2015;350:h2068.
- (6) Woodcock J. Evidence vs. access: can twenty-first-century drug regulation refine the tradeoffs? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):378-80.
- (7) Eichler HG, Baird LG, Barker R, Bloechl-Daum B, Børflum-Kristensen F, Brown J, et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):234-46.
- (8) Eichler HG, Oye K, Baird LG, Abadie E, Brown J, Drum CL, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):426-37.
- (9) Ramirez AG, Shepperd J. The use of focus groups in health research. *Scand J Prim Health Care Suppl*. 1988;1:81-90.
- (10) Huston SA, Hobson EH. Using focus groups to inform pharmacy research. *Res Social Adm Pharm*. 2008;4(3):186-205.
- (11) Powell RA, Single HM. Focus groups. *Int J Qual Health Care*. 1996;8(5):499-504.
- (12) Kidd PS, Parshall MB. Getting the focus and the group: enhancing analytical rigor in focus group research. *Qual Health Res*. 2000;10(3):293-308.
- (13) Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349-57.
- (14) Goldman M. The innovative medicines initiative: a European response to the innovation challenge. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(3):418-25.
- (15) Gaspar R, Aksu B, Cuine A, Danhof M, Takac MJ, Linden HH, et al. Towards a European strategy for medicines research (2014-2020): The EUFEPS position paper on Horizon 2020. *Eur J Pharm Sci*. 2012;47(5):979-87.
- (16) Goldman M, Seigneuret N, Eichler HG. The Innovative Medicines Initiative: an engine for regulatory science. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(1):1-2.

## Cómo evitar arruinarse a base de financiar fármacos costo-efectivos. Esquemas negociados de acceso para fármacos de alto precio y efectividad incierta

Ferrario A, Kanavos P.

Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med.* 2015;124:39-47.

### Contexto

La aparición continuada de nuevos fármacos de elevado coste y efectividad incierta empuja a los gestores sanitarios a idear diferentes estrategias –*managed entry agreements* o esquemas negociados de acceso (ENA)– para acotar las incertidumbres asociadas a su uso, precio y efectividad, y controlar su impacto sobre los sistemas de salud.

### Objetivo

Análisis de la evolución del establecimiento de ENA en cuatro países europeos –Bélgica, Inglaterra, Holanda y Suecia– durante el período 2003 a 2012, y de su relación con sus políticas y estructuras de gobierno.

### Métodos

Elaboración de una base de datos a partir de fuentes secundarias y entrevistas a informadores clave. Selección de la muestra según criterios de conveniencia. Análisis descriptivo –siguiendo un marco conceptual– y de las relaciones entre los diferentes componentes del modelo.

### Resultados

Los cuatro países tenían 133 ENA activos en 2012, con 110 pares fármaco-indicación diferentes. El número de ENA creció sustancialmente en

el tiempo, aún con patrones distintos entre países. Sólo 18 pares fármaco-indicación son objeto de un ENA en al menos dos países. En cuanto a las fórmulas de elección, en Inglaterra prevalecen los descuentos y las unidades bonificadas, con efecto directo sobre los precios. Holanda y Suecia apuestan en mayor medida por esquemas de reembolso o cobertura condicionada al desarrollo de evidencia en práctica real, y de monitorización del uso mediante registros en el caso del segundo. Bélgica utilizaba una combinación de todos ellos.

### Conclusión

A pesar de que los diferentes países declaran motivos y objetivos similares para el establecimiento de ENA, en muy pocos casos se ha implementado estos acuerdos para los mismos pares fármaco-indicación y, cuando esto sucede, sucede bajo fórmulas diferentes. La orientación de las políticas de evaluación y reembolso explica en parte las diferencias en la priorización de esquemas, pero se necesita más información para entender qué motiva las diferencias entre países.

Financiación: No consta.

Conflicto de intereses: No consta.

Correspondencia: a.ferrario@lse.ac.uk

### COMENTARIO

En los últimos años, el número de nuevos fármacos de alto precio e incierta eficacia ha crecido exponencialmente, dinámica que se refleja en el artículo con un cada vez mayor número de ENA en los países en estudio que, además, se concentran en fármacos (biológicos, oncológicos y huérfanos) de elevado coste y efectividad (e incluso eficacia) incierta. Aunque el artículo no atina a encontrar patrones claros entre e intra-país en relación con el establecimiento de ENA, es rico en información contextual y ofrece una panorámica interesante sobre el tema. También propone un marco conceptual que invita a la reflexión.

Desafío compartido, respuestas locales. Cada país aplica los ENA a fármacos diferentes, y cuando coincide el fármaco, difiere el tipo de acuerdo. Los autores hallan una cierta relación, razonable, entre la selección del tipo de ENA, las políticas farmacéuticas que los fomentan y sus estructuras de gobierno. En Suecia, existen múltiples registros: los ENA de reembolso condicionado basado en registros predominan en este país; en Holanda, parte de la financiación de los nuevos fármacos está condicionada al desarrollo de esquemas de *coverage with evidence development* (CED), resultando en una mayor elección de ENA basados en CED. La evolución de estas políticas en el tiempo, también acaba generando cambios en las estructuras y en la priorización de los diferentes ENA. El caso del *NICE* ilustra bien este extremo. Tras el auge de los esquemas basados en resultados durante el primer decenio del siglo, actualmente han desaparecido sustituidos por fórmulas de carácter financiero: El *National Health Service* ha ido modulando sus esquemas y modificando sus estructuras, resultando en un cambio notable en la elección de ENA. En resumen: el cruce entre políticas, capacidades y limitaciones de los agentes y sistemas, parece derivar en marcos posibilistas para el uso de ENA.

El artículo analiza también los acuerdos a nivel fármaco-indicación que, siguiendo el marco conceptual que proponen los autores, buscan reducir la incertidumbre asociada a la efectividad, al precio o al uso del fármaco, con el objetivo de mejorar su relación coste-efectividad (C/E) y/o reducir su impacto presupuestario. Dado que a menudo estos nuevos fármacos combinan los tres tipos de incertidumbre, los ENA orientados a ajustar el C/E parecen resolver mejor la ecuación que los ENA de contención presupuestaria. Sin embargo, este análisis se mueve a nivel micro: en los acuerdos fármaco-indicación, la mejora de eficiencia o la reducción del impacto presupuestario se acota, obviamente, al fármaco-indicación objeto del ENA. Pero ¿qué sucede a nivel sistémico? ¿Es suficiente compartir estos riesgos en el *micro*?

Es previsible que el ritmo de introducción de fármacos candidatos a ENA no decaiga, más bien al contrario. Mientras se avanza con los acuerdos a nivel *micro*, es importante no perder de vista la necesidad de gestionar los riesgos *macro* asociados al proceso acumulativo de introducción de nuevos productos. Si los ENA a nivel fármaco-indicación son útiles, las actuaciones a nivel *macro* que aseguren la solvencia financiera del sistema en su conjunto parecen esenciales. Siguiendo esta lógica, puede tener sentido combinar intervenciones: establecer ENA de ajuste de la relación C/E por fármaco (ENA basados en resultados para fármacos de primera línea, cáncer de pulmón, por ejemplo) y, en paralelo, ENA de corte financiero a nivel agregado (por ejemplo, *capping o techo* para el conjunto). Coronaríamos dotando al *techo* de un carácter dinámico (permitiendo la entrada de nuevos fármacos) pero cerrado (a costa de desfinanciar el de peor relación C/E). Que los tiburones no nos impidan ver el tsunami.

### Anibal García-Sempere

Gerència de Farmàcia i del Medicament, Catsalut.

## Esquemas de reembolso condicionado de fármacos, pago por éxito y tsunami presupuestario

Navarria A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, Drago F.

Do the current performance-based schemes in Italy really work? "Success fee": a novel measure for cost-containment of drug expenditure. *Value Health*. 2015;18(1):131-6.

### Contexto

El coste de algunos fármacos se ha disparado en la última década, llevando a los pagadores a establecer esquemas de reembolso basados en resultados que proporcionan descuentos (ex-ante o ex-post al pago) en función de la efectividad y/o seguridad de los tratamientos.

### Objetivo

Describir las estrategias de los nuevos esquemas de reembolso en desarrollo en el Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano y sus resultados, así como proponer un nuevo esquema de "pago por éxito" (*success fee*).

### Métodos

Análisis de fuentes secundarias sobre acuerdos existentes y uso, costes y reembolsos para el SSN asociados a los fármacos sujetos a estos esquemas en el período 2006 a 2012.

### Resultados

La contribución de estos esquemas a la consecución de los objetivos que persiguen es pobre, resultando en ahorros insignificantes para el SSN (121 millones recuperados por 3.696 invertidos). El nuevo esquema *success fee* (nuevo fármaco de alto coste para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática) consiste en el pago ex-post del 100% del precio sólo en los casos en que el tratamiento fue beneficioso.

### Conclusión

El esquema *success fee* es una estrategia útil para el acceso temprano de los pacientes a las terapias de alto coste, asegurando que pagadores y fabricantes comparten los riesgos asociados a la incertidumbre en efectividad y seguridad.

Financiación: Universidad de Catania.

Conflicto de intereses: No consta.

Correspondencia: f.drago@unict.it

## COMENTARIO

En situaciones de elevada incertidumbre sobre la efectividad, precio y utilización de un fármaco, los acuerdos de reembolso condicionado fármaco-indicación pueden ser de utilidad para financiar terapias cada vez más caras y con menos cuerpo de evidencia experimental (1). No obstante, el artículo muestra que el impacto presupuestario de estos acuerdos *micro* que inciden sobre el ratio coste/efectividad es limitado. La frecuencia de autorización de nuevos medicamentos (o nuevas indicaciones) supera con creces la capacidad de respuesta de los sistemas sanitarios vía acuerdos y, en agregado, los acuerdos fármaco-indicación parecen insuficientes para lograr controlar la incertidumbre sobre el presupuesto global.

Entre 2006 y 2012, los acuerdos basados en resultados brindaron al SSN la posibilidad de recuperar un 3% de su inversión en unos fármacos que, sólo en alguna de sus indicaciones, se financiaron mediante este tipo de acuerdos. Adicionalmente, un tercio de dichas devoluciones serían de cobro incierto por diferencias con los laboratorios o retrasos en los procesos (2) y, además, los esquemas conllevan costes de transacción y de tiempo de los profesionales, aspectos que vendrían a minorar ese ya de por sí raquítico 3%.

La relación entre devoluciones e inversión en cada acuerdo concreto tiene mucho interés. Esta relación –descuento– reflejaría la distancia entre los objetivos de resultado consensuados y la efectividad lograda, informando indirectamente de cuan bien ha funcionado el fármaco. Además, esta información permitiría comparar cómo han funcionado los diferentes esquemas –*cost-sharing*, *risk sharing*, *payment by results*– en términos financieros. El trabajo tilda de irrisoria la contribución de los fármacos a la mejora de resultados clínicos basándose en su magro impacto macroeconómico. Olvidan aquí que este tipo de acuerdos poco podrán hacer sobre esta variable global. Compendiar resultados y reembolsos, para estimar los ratios C/E obtenidos en cada esquema parece una vara más justa. Si por cualquier motivo no es posible acceder a los resultados en salud, la mayor queda en el aire (2).

En cuanto al "novedoso" esquema *success fee*, su origen en Italia fue la necesidad de corregir problemas previos (dificultades de registro, disensos con los laboratorios e incentivos mal situados) que resultaban en bloqueos y minoración de las devoluciones. Su característica diferencial

es el condicionamiento del pago a la obtención *comprobada* de resultados, aplazando así los reembolsos hasta tal comprobación, y pagando sólo por los casos de respuesta satisfactoria. A cambio, el SSN asume los riesgos asociados al registro, y se actúa sobre los incentivos de los prescriptores, asignando las devoluciones a sus servicios y no a los presupuestos generales de los hospitales.

¿Solución o problema añadido? Difícil de valorar. La derivación de todo el riesgo asociado a efectividad al fabricante resulta llamativa. La operativa, aplazando procesos de facturación, compra y tesorería, promete tensionar estructuras a nivel administrativo, jurídico y fiscal, resultando en costes añadidos para los agentes. En el caso descrito, la *Pirfenidona*, un medicamento huérfano para fibrosis pulmonar idiopática, obtuvo autorización en Europa en febrero de 2011. En Reino Unido, la opacidad del NICE para *encajarlo* en el NHS no estuvo exenta de polémica (3). En España, obtuvo financiación casi cuatro años después y sólo tras someter el producto al primer *techo de gasto* (otro "novedoso" esquema) que firmó el Ministerio.

Cuando una farmacéutica acepta un acuerdo en que asume el 100% del riesgo asociado al volumen de uso o, como en Italia, el 100% del riesgo asociado al resultado, es que tiene alguna urgencia. *InterMune*, la biotecnológica que desarrolló *Pirfenidona*, estaba en aquellos momentos inmersa en un proceso de adquisición por parte de una *big pharma*, motivado principalmente por dicha molécula (4), y probablemente necesitaba conseguir acceso inmediato a los principales sistemas públicos. En otras coyunturas menos pintorescas, la aceptabilidad de los *success fee* se antoja una incógnita. Y sí. Mientras intentamos cazar escualos de uno en uno, el tsunami avanza.

### Aníbal García-Sempere

Gerència de Farmàcia i del Medicament, Catalunya.

(1) Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med*. 2015;124:39-47.

(2) Garattini L, Curto A, Van der Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? *Eur J Health Econ*. 2015;16(1):1-3.

(3) Why so secret? *Drug Ther Bull*. 2013;51(10):109.

(4) <http://dealbook.nytimes.com/2014/08/24/roche-to-buy-drug-maker-intermune-for-8-3-billion/>



## Estrategias para mejorar la gestión de la demanda de pruebas a los laboratorios clínicos

Fryer AA, Smellie WS.

Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *J Clin Pathol.* 2013 Jan;66(1):62-72.

### Resumen

Los autores reflejan cómo el presupuesto destinado a salud se enfrenta cada vez a una mayor presión para reducir el coste mejorando su eficiencia y calidad. No escapa a esta presión el enorme gasto en pruebas de laboratorio (diagnóstico in vitro, DIV) que en el National Health Service (NHS) del Reino Unido es de 2.500.000.000 libras al año. El informe Carter (una revisión comisionada por el NHS que supervisó los servicios de DIV) estimó que se podría ahorrar al menos un 20% en éstos a pesar del incremento anual de un 8 a un 10% del volumen de trabajo. Además estima que un 25% de las pruebas de laboratorio que se realizan en el NHS son innecesarias. La gran variabilidad entre las solicitudes de los médicos generales sugiere que las solicitudes inapropiadas están generalizadas.

El artículo revisa los distintos enfoques que requiere la gestión de la demanda de pruebas de laboratorio. En primer lugar define los términos de gestión de la demanda no como control o contención sino como demanda apropiada y define solicitud inapropiada como aquella que resulta ineficiente por excesiva, escasa o equivocada. Identifica los motivos que con mayor

frecuencia originan una demanda inapropiada: los relativos al médico solicitante, al paciente y al propio sistema de salud y propone una serie de recomendaciones sobre estrategias a seguir para conseguir un uso eficiente de los recursos de los laboratorios clínicos que conlleve un ahorro económico, una mejora de los resultados clínicos, menos molestias para los pacientes y beneficios sociales por menor pérdida de horas de trabajo. Entre las estrategias que consideran los autores más eficientes se encuentran las educativas dirigidas a los médicos solicitantes, el establecimiento de criterios de prioridad e indicadores de seguimiento, la contribución por parte de los profesionales del laboratorio en mejorar el conocimiento sobre las pruebas y la interpretación de los resultados y, en especial, las que se apoyan en la tecnología de petición electrónica como sistema de ayuda on-line al médico solicitante por parte del profesional del laboratorio.

Financiación: No consta.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Correspondencia: anthony.fryer@uhns.nsh.uk

### COMENTARIO

Actualmente la modulación de la demanda de solicitudes al laboratorio es de gran interés entre sus especialistas. Debido al aumento incesante de disponibilidad de pruebas diagnósticas y a la alta capacidad de realización de exámenes por parte del laboratorio que permite el avance tecnológico, se ha ido generando una gran producción de datos de laboratorio que no siempre conducen a un beneficio clínico para el paciente (1). Mejorar la eficiencia en el uso del laboratorio empieza por identificar la demanda inapropiada, difundir conocimientos sobre la repercusión asistencial que conlleva su buena gestión y llevar a la práctica estrategias de adecuación, que conduzcan a una mayor rentabilidad clínica y a disminuir costes, tanto de laboratorio como del conjunto del proceso asistencial (2).

A las estrategias educativas, de consenso con los especialistas implicados, el rediseño de formularios, la información sobre costes, la estratificación por especialidades o cualificación del médico solicitante y otras, se han unido las basadas en la utilización del sistema de información del laboratorio y la petición electrónica (3). Esta última equivale a poder acompañar de forma ubicua a los cientos de médicos que solicitan diariamente los servicios de laboratorio para orientar, sugerir, cuestionar o rechazar las solicitudes "mientras está el paciente delante".

El contexto actual presenta dificultades que afectan a todos los actores del proceso. Respecto al médico solicitante, cuenta con escaso tiempo para una correcta anamnesis y exploración física del paciente, para la elección reflexiva y rigurosa de las pruebas, con formación insuficiente en ocasiones, ignorante del coste económico de sus peticiones o sin objetivos formales de gestión económica, tentado con frecuencia además a ejercer una medicina defensiva. El paciente por su parte es cada vez más demandante de exploraciones complementarias, de cuya existencia conoce cada vez más a través de Internet.

Respecto al profesional del laboratorio, la tecnología de la automatización le ha permitido procesar un gran número de muestras y proporcionar muchos resultados con tiempos de respuesta rápidos pero también ha generado en ocasiones una actitud pasiva, más como un receptor de productos biológicos y emisor de datos que como un facultativo que protagoniza el proceso del laboratorio.

Es difícil precisar con certeza del número de pruebas inadecuadamente solicitadas, pues sus estimaciones publicadas son muy variadas, aunque en el artículo se toma como referencia la Carter Review (4) que para el Reino Unido cifró en un 25% las pruebas innecesarias que se solicitan al laboratorio. La gestión eficiente de la demanda analítica supone hoy un reto profesional y lo va a seguir siendo en el futuro. En aquellos países que se han dotado de un sistema nacional de salud de carácter universal, basado en la solidaridad social, supone además un compromiso ético.

**Arturo Carratalá Calvo**  
**Enrique Rodríguez Borja**

Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica.  
Hospital Clínico Universitario de Valencia.

(1) Smellie WS. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem.* 2012 Jul;49(Pt 4):323-36. doi: 10.1258/acb.2011.011149. Epub 2012 Jun 25.

(2) Freedman DB. Towards better test utilization – strategies to improve physician ordering and their impact on patient outcomes. *eJIFCC* 2015 Jan. Vol. 26 Nr. 1:15-30.

(3) Salinas M, López-Garrigós M, Asencio M, Leiva-Salinas M, Lugo J, Leiva-Salinas C. Laboratory utilization improvement through a computer-aided algorithm developed with general practitioners. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(9):1391–1397.

(4) Report of the Second Phase of the Review of NHS Pathology Services in England. Chaired by Lord Carter of Coles. Dec 2008.

[http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_091984.pdf](http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_091984.pdf)

## La aplicación del “Lean Management” en las organizaciones sanitarias

Andersen H, Røvik KA, Ingebrigtsen T.

**Lean thinking in hospitals: is there a cure for the absence of evidence? A systematic review of reviews. BMJ Open 2014;4:e003873. doi:10.1136/bmjopen-2013-003873.**

### Problema

La metodología “Lean Management” se ha introducido en las últimas décadas en la actividad sanitaria como un procedimiento de mejora de la calidad asistencial tratando de reducir procesos considerados innecesarios, racionalizando los actos de valor añadido y facilitando así el flujo considerado adecuado, de la atención sanitaria. Pero encontramos resistencias en su implantación y diversas contradicciones en los estudios publicados sobre su aplicación en sanidad, tanto en estudios cualitativos como cuantitativos, sin disponer de resultados que la apoyen firmemente.

### Objetivo

A partir de una revisión de la literatura plantear una mejor comprensión de “Lean” como método de mejora de la calidad, identificando barreras y especialmente factores “facilitadores” del cambio que influyen para alcanzar los resultados esperados tras intervenciones con “Lean”, comprendiendo cuándo, cómo y en qué dimensiones de las organizaciones contribuyen estos agentes “facilitadores”.

### Métodos

Revisión sistemática cruzada de investigaciones de mejora de la calidad en hospitales en el período 2000-2012, incluyendo “Lean” en las búsquedas. La revisión final se centra en 18 artículos, tras exclusión de los que no trataban de mejora de la calidad o eran estudios de un solo caso. Los artículos se sistematizaron según el número de estudios incluidos mostrando desde evaluaciones de expertos, narración de experiencias o revisiones no sistemáticas en torno al método “Lean”. Se buscaron agentes facilitadores en los estudios, definidos como factores que promueven la mejora de la calidad, identificándose también condicionantes, puntos clave y elementos críticos.

### Resultados

Los “agentes facilitadores” identificados de la implantación de “Lean” se agrupan en un listado de 23, destacando especialmente el compromiso desde la gestión y su liderazgo, la cultura de participación y de trabajo en equipo y mejora continua, la aportación de la experiencia, los recursos y capacidades disponibles, la formación y unos adecuados sistemas de información.

### Conclusiones

Los resultados muestran variaciones en la adopción de la metodología “Lean”, profundizando en que los proyectos implantados de forma conjunta con la cultura, organización y estrategia local de cada institución mejoran los éxitos de su establecimiento. Objetivan una serie de agentes facilitadores así como características comunes en los trabajos con intervenciones positivas, resaltándose como imprescindible ofrecer mayor atención a la implementación de la calidad asistencial en los cuidados sanitarios, ante la variabilidad en las intervenciones y los obstáculos que siempre aparecen. Con ello recomiendan prestar especial atención a los “facilitadores del cambio detectados” en el desarrollo de “Lean” y alcanzar así resultados positivos.

Financiación: Regional Health Trust of North Norway, Helse Nord RHF.

Conflicto de interés: Ninguno declarado.

Correspondencia: hege.andersen@unn.no

### COMENTARIO

La metodología Lean (1) es una sistemática de trabajo considerada sencilla y efectiva, con origen en el sector automovilístico de Japón y que se enfoca hacia la mejora de la eficiencia en el proceso productivo, transformando la cultura organizacional e individual, tratando de optimizar de forma continua tanto la gestión del tiempo como los espacios, almacenajes, limpieza, defectos... involucrando a cada profesional y generando en el mismo un sentimiento de pertenencia y de participación en los procesos aportando incluso sus ideas de mejora y, en suma, el mejor valor posible en la atención sanitaria. Seguramente objetivo utópico y más en nuestro medio “latino” pero para nada, exento de valoración y de reflexión. ¿Por qué? Muestra fallos, trata de potenciar la flexibilidad y la “apertura de miras”, saca a relucir defectos no tan solo en el producto-resultado si no en el proceso completo de atención, donde participamos todos: ciudadanos, profesionales, gestores y políticos.

El artículo intenta mostrar el impacto del enfoque “Lean” en el sector salud y si es eficaz ante otros métodos de mejora de la calidad, disponiendo como cuerpo central del trabajo un grupo de “facilitadores” de la metodología “Lean”, identificados en los artículos revisados, reconociendo que intentan contribuir a reducir la brecha entre la teoría y la práctica en este asunto, pero evaluando las contradicciones entre los diferentes estudios analizados e incluso contrastando conclusiones poco sólidas a la hora de respaldar resultados positivos. Finalizan sugiriendo dirigirse hacia la comprensión de cómo lograr un mejor éxito desde intervenciones “Lean” ante problemas comunes “de calidad” como la adherencia terapéutica, la calidad de vida, los reingresos o el uso de recursos, midiendo resultados y analizando desde la perspectiva de estos “facilitadores”... conocidos por todos.

Desde luego la aplicación de “Lean” en sanidad, como otras herramientas “industriales”, ha sido limitada y con resultados diversos (2-4), pero conocer un enfoque en este sentido, de cara a la atención óptima de los pacientes (ciudadanos, siempre), más integrador y que presta mayor atención a la motivación, a la implicación real de los profesionales con su conocimiento y experiencia, al trabajo en equipo, a la mejora continua (que tanto cacareamos) y no tanto a implementar este u otros instrumentos “de interés” o “interesados”, no supone un riesgo “elevado” para mejorar nuestra gestión diaria... Seguramente baste con escuchar, reflexionar, estar abiertos al cambio y, accionar... entre todas y todos.

### Sergio García Vicente

Gerencia Departament de Salut Xàtiva-Ontinyent.

Generalitat Valenciana.

Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública – Universitat de València.

(1) Teich ST, Faddoul FF. Lean Management – The Journey from Toyota to Healthcare. RMMJ 2013;4 (2):e0007. doi:10.5041/RMMJ.10107.

(2) Young TP, McClean SI. A critical look at Lean Thinking in healthcare. Qual Saf Health Care. 2008 Oct;17(5):382-6. doi: 10.1136/qshc.2006.020131.

(3) Joosten T, Bongers I, Janssen R. Application of lean thinking to health care: issues and observations. Int J Qual Health Care. Oct 2009;21(5):341-347.doi: 10.1093/intqhc/mzp036

(4) Toussaint JS, Berry LL. The promise of Lean in health care. Mayo Clin Proc. 2013 Jan;88(1):74-82.doi:10.1016/j.mayocp.2012.07.025.

## La transparencia en las políticas públicas: El CPB holandés

Zoutman FT, Jacobs B, Jongen ELW.

**Redistributive Politics and the Tyranny of the Middle Class. Erasmus University Rotterdam/CPB Netherlands Bureau for Economic Policy Research 2015.**

### Resumen

Los autores ilustran con la siguiente frase algo que se antoja de relevancia con el objetivo de transparentar mejor las propuestas de política económica: “No me digas lo que valoras, sino enséñame el presupuesto y yo te diré cuáles son tus valores”. Y señalan, sobre datos cómo la desigualdad en los ingresos y en la riqueza ha ido aumentando y más allá de las disputas políticas sobre la redistribución de los ingresos que se ha hecho al respecto más allá de soflamas ideológicas. Así, los liberales acusan a los socialdemócratas de gravar a los que generan puestos de trabajo. Recíprocamente éstos acusan a los conservadores de disfrazar tipos impositivos efectivos más bajos que los nominales para su electorado prioritario. Igualmente en nuestro país, un conservador-liberal suele considerar que todos los partidos de la izquierda “destruyen la riqueza” por “dejar que el gobierno le quite más de la mitad de cada euro que obtiene”. Y durante muchos años los partidos de izquierda han culpado a los de la derecha por perseguir políticas “neo-liberales” que sólo “hacen a los ricos más ricos y a los pobres más pobres”. A pesar de la intensa retórica política, los autores señalan que no se ha medido efectivamente la preferencia de los distintos partidos políticos para la redistribución de los ingresos. ¿Los partidos realmente persiguen de manera radical diferentes políticas redistributivas como a menudo sugiere el discurso político? Dado

que las acciones hablan más que las palabras, las preferencias reveladas en los presupuestos fiscales sobre la redistribución deseada de los ingresos se deberían evaluar por encima de los manifiestos, más allá de la retórica del debate político. Para ello diversos académicos se comprometieron a medir directamente las preferencias redistributivas de los partidos políticos holandeses. En efecto, para todas las elecciones para el Parlamento desde 1986 (en un proceso único en el mundo), la Oficina Holandesa para Análisis de Política Económica (CPB) hace un extenso análisis económico de todos los ingresos y los efectos presupuestarios y económicos del programa electoral de cada partido político. Para este análisis los principales partidos holandeses proporcionan voluntariamente a la CPB las propuestas políticas de forma extremadamente detallada. La publicación posterior de las “Chartered Choices” (opciones trazadas), juega un papel importante en la campaña electoral. La CPB actúa además como dispositivo disciplinario previniendo que los partidos políticos hagan promesas que no puedan cumplir. Como resultado, la CPB es considerada, tanto por los partidos políticos como por los medios de comunicación, el más importante juez no partidista con respecto a las consecuencias económicas de las propuestas partidistas. Los análisis de la CPB de los diferentes programas sirven a veces de base para las negociaciones entre los partidos de la coalición que forman gobierno después de las elecciones.

### COMENTARIO

Este reciente trabajo, basándose en datos de la CPB, revela las preferencias sociales para la redistribución de los ingresos mediante el uso del llamado método inverso de imposición óptima. La idea principal es que cada partido político se supone que establece su sistema de impuestos y prestaciones a fin de maximizar sus objetivos sociales. Mediante la explotación de la información detallada sobre el sistema de impuestos y prestaciones propuesto en las plataformas electorales holandesas y asumiendo que los partidos políticos, en efecto, optimizan el sistema de impuestos y prestaciones de acuerdo con sus preferencias sociales para la redistribución, calculan el peso del bienestar social de los partidos políticos para todos los grupos de renta de la población, incluidos los parados. Es decir, calculan cuánto aumentaría el bienestar social (medido en euros) cuando un partido político particular transfiere un euro hacia un individuo perteneciente a un grupo de ingresos particular. Al hacerlo, se revelan directamente las preferencias de los partidos políticos para la redistribución de los ingresos mediante el uso de sus propuestas electorales. Así, parafraseando la frase inicial, mostrando su presupuesto, los partidos políticos dicen exactamente lo que valoran más. Esto no sólo arroja luz sobre si los partidos se preocupan más por los pobres que por los ricos, sino cuánto más. También permite estudiar si las consideraciones político-económicas desempeñan un papel importante en la formación de políticas redistributivas. Igualmente se pueden detectar anomalías en la planificación actual de impuestos y prestaciones, lo que ayuda a los políticos y a los responsa-

bles de la elaboración de las políticas a diseñar reformas de mejora del bienestar en el sistema holandés de impuestos y prestaciones.

Para los autores, curiosamente sólo una parte de sus resultados confirman las expectativas previas. En Holanda, efectivamente, todos los partidos políticos más o menos dan un mayor peso social a los pobres que a los ricos. Además, los partidos políticos de izquierda dan un peso social superior a los pobres y un peso social inferior a los ricos, a diferencia de los partidos políticos de la derecha. Pero, concluyen, con dos anomalías importantes. En primer lugar, el peso del bienestar social se incrementa desde los trabajadores pobres a la clase media para todos los partidos políticos, lo que implica que la redistribución inversa de los pobres a la clase media aumenta el bienestar social. En segundo lugar, el peso del bienestar social de los ricos es negativo para todos los partidos políticos, por lo tanto, los partidos políticos holandeses quieren “exprimir a los ricos”. La redistribución de los ingresos, de este modo, favorece fuertemente a la clase media, a expensas de los pobres y los ricos. Esto se ve favorecido por un fuerte sesgo del *statu quo* político, ya que las diferencias en el peso del bienestar social entre los partidos son muy limitadas y se encuentran muy cerca del peso del bienestar social en el pre-existente sistema de impuestos y prestaciones. ¡Qué envidia!

**Guillem López-Casasnovas**

Universitat Pompeu Fabra.

## Los expertos de la OMS atribuyen demasiada fuerza a las recomendaciones de sus informes

Alexandera PE, Berob L, Montori VM, Britog JP, Stoltzfush R, Djulbegovic B, Neumanna I, Ravel S Guyatt G.

**World Health Organization recommendations are often strong based on low confidence in effect estimates.**

**J Clin Epidem 2014;67:629-34.**

### Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud (OMS) está adoptando paulatinamente el sistema GRADE para la elaboración de las recomendaciones en sus informes. Este sistema permite estandarizar la elaboración de guías de práctica clínica, graduando la fuerza de las recomendaciones en función de los siguientes parámetros: la magnitud del efecto, la confianza que existe en estas estimaciones, balance entre desenlaces favorables y desfavorables, así como los valores y preferencias y su variabilidad y las consideraciones sobre el uso de los recursos. La calidad de la evidencia disponible es el elemento fundamental para determinar la confianza que podemos atribuir a la magnitud del efecto y a los otros parámetros. En caso de que la calidad de la evidencia sea baja o muy baja, GRADE advierte que no deberían realizarse recomendaciones fuertes. Sin embargo, se ha detectado que aproximadamente la mitad de las recomendaciones contenidas en guías de OMS se han calificado como fuertes, basándose en estimaciones con baja confianza o calidad de la evidencia. El objetivo del estudio fue valorar la clasificación de la fuerza de las recomendaciones y la confianza en las estimaciones de resultados en las guías de la OMS que usaron el sistema GRADE.

### Métodos

Se revisaron todas las guías aprobadas por el Comité de Revisión de Guías de la OMS que utilizaron el sistema GRADE entre enero 2007 y di-

ciembre 2012. Los datos fueron extraídos por dos revisores de forma independiente. En cada recomendación, se examinó la clasificación de fuerza y de confianza en la estimación (alta, moderada, baja o muy baja).

### Resultados

Se identificaron 116 guías de las que 43 usaron GRADE, conteniendo 456 recomendaciones. De éstas, 289 (63.4%) eran fuertes y 167 (36.6%) condicionales o débiles. De las 289 recomendaciones fuertes, 95 (33.0%) estaban basadas en evidencia de baja calidad (baja confianza en el estimador) y 65 (22.5%) en evidencia de muy baja calidad, lo que en conjunto supone el 55.5% de las recomendaciones. Este hecho se da más frecuentemente en las guías del área materno-infantil e infecciosa. En contraste, en el área de enfermedades crónicas, salud ambiental o seguridad del paciente no se realizaron recomendaciones fuertes sin base en la evidencia.

### Conclusión

Se encuentra una elevada frecuencia de recomendaciones fuertes basadas en estimaciones de confianza baja o muy baja. Este problema cuestiona la forma en que se están aplicando la metodología GRADE y el rigor con que los panelistas de la OMS valoran la evidencia en presencia de incertidumbre. Sería de gran interés profundizar en las causas y soluciones de este problema.

*Financiación: Ninguna adicional.*

## COMENTARIO

Este estudio pone de manifiesto las dificultades que se producen durante la elaboración de guías, sobre todo en lo relativo al trabajo de los expertos y al rigor metodológico necesario. Es habitual que las personas que participan en los comités tengan fuertes creencias en relación a lo que debe o no debe hacerse en un determinado problema de salud. Sin embargo, no siempre existe suficiente base para realizar recomendaciones inequívocas. De hecho, el grupo GRADE ha identificado las circunstancias excepcionales en las que estaría justificado hacer una recomendación fuerte, a pesar de contar con evidencia débil (situaciones de compromiso vital, gran magnitud del efecto, etc.), pero no parecen darse en los casos analizados (1).

De acuerdo con GRADE, para calificar de fuerte una recomendación debe existir bastante confianza en que los efectos deseables de una intervención superan a las consecuencias negativas. Por tanto, cuando se realizan recomendaciones fuertes, éstas pueden traducirse en pautas de actuación casi inequívocas, desaconsejando a los profesionales y a los gestores que se planteen otros factores en la toma de decisiones. Por eso, la seguridad que proporciona una recomendación debe estar bien fundamentada, especialmente cuando se usa el método

GRADE (2). Si la metodología no se utiliza de forma adecuada, se puede inducir una falsa seguridad que limita la capacidad de valorar los efectos adversos, así como de discernir circunstancias y preferencias de los pacientes, condiciones particulares del entorno, disponibilidad de recursos, etc. También se pueden estar limitando las posibilidades de investigación y de monitorización de desenlaces.

Este trabajo pone de manifiesto la importancia de profundizar en la transparencia y rigor en la elaboración de guías, así como en el papel de los conflictos de interés no sólo financieros, sino intelectuales y de otro tipo. Está en juego la credibilidad de las guías y su papel como instrumento para mejorar los sistemas sanitarios.

### Eduardo Briones

Unidad de Epidemiología. UGC Salud Pública. Distrito Sanitario Sevilla. Servicio Andaluz de Salud.

(1) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines 15: going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726e35.

(2) Meader N, King K, Llewellyn A, Norman G, Brown J, Rodgers M, Moe-Byrne T, Higgins J, Sowden A and Stewart G. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation *Systematic Reviews* 2014;3:82.

## Correr era de cobardes; hoy de conscientes

Gebel K, Ding D, Chey T, Stamakis E, Brown W, Bauman A.

**Effect of Moderate to Vigorous Physical Activity on All-Cause Mortality in Middle-aged and older Australians.**  
**JAMA Internal Med. 2015;175(6):979-7.**

### Contexto

Down under. Por debajo. Australia, estado de Nueva Gales del Sur (el de Sidney).

### Material y métodos

Con el objetivo de establecer si la proporción de actividad física vigorosa (AFV) se asocia con mortalidad por cualquier causa con independencia de la cantidad total de actividad física, se realiza un estudio prospectivo de cohortes. 204,542 adultos de entre 45 y 75 años de edad fueron seguidos entre febrero del 2006 y junio del 2014 para analizar el efecto de diversas proporciones de actividad física vigorosa sobre la mortalidad por todas las causas durante el período de seguimiento. Se utilizan modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados para AFV y covariables socio-demográficas y de salud (edad, sexo, nivel educativo, estado civil, rural/urbano, índice de masa corporal, capacidad física, consumos de tabaco y alcohol, dieta).

### Resultados

Hazard ratio (cociente de riesgos) muy por debajo de 1 para los que realizan actividad física comparados con quienes no la realizan. Concretamente de 0.66, 0.53 y 0.46 según la cantidad de ejercicio físico sema-

nal: Entre 10 y 149 minutos, entre 150 y 299, y más de 300 respectivamente.

Entre los que realizan actividad física, la proporción de actividad vigorosa reveló una relación dosis-respuesta inversa con la mortalidad por cualquier causa. En comparación con los que no realizaban ejercicio vigoroso, los hazard ratio ajustados eran de 0.91 (hasta un 30% de actividad vigorosa sobre el total) y de 0.87 (porcentaje de actividad vigorosa sobre la actividad total superior al 30%). Reducciones, por tanto, del 9% y del 13% del riesgo de mortalidad, ajustadas por el volumen total de actividad física.

### Conclusiones

Independientemente de la cantidad total de actividad física, la participación en alguna actividad vigorosa era protectora contra todas las causas de mortalidad. Este hallazgo se aplica a ambos sexos, todas las categorías de edad, las personas con diferente estado de peso, y las personas con o sin enfermedad cardiometabólica. Hacer algunas actividades vigorosas puede ser importante para el aumento de la longevidad de personas tanto de edad media como mayores.

*Fuente de financiación: Fundación Australiana del Corazón. Sin ninguna influencia en cualquier fase del estudio.*

*Conflicto de interés: Ninguno.*

*Correspondencia: klaus.gebel@jcu.edu.au*

### COMENTARIO

En el barrio del Carme de Valencia donde creció Salvador Peiró (o en el de Hostafranchs de Barcelona o en el de las Vistillas de Madrid o...), correr era de cobardes. Impropio de los hijos de quienes en muchas ocasiones no tuvieron "ni intemperie" para dormir. Diferente es la historia para los nietos.

En los años setenta del siglo pasado se empezó a recomendar actividad física vigorosa. Cambió el paradigma en las décadas siguientes y las recomendaciones de actividad física de EE.UU., Reino Unido y Australia recuperan el ejercicio moderado, alentando tanto el moderado como el vigoroso pero dejando que los individuos escojan la mejor combinación según sus preferencias y capacidades. Se recomienda un mínimo de 75 minutos semanales de actividades físicas vigorosas (tipo correr que aumenta la frecuencia cardíaca, agita la respiración y supone un consumo energético de 6 o más equivalentes metabólicos, correspondiendo la unidad al consumo energético en reposo) o 150 minutos semanales de actividades físicas moderadas (nadar suavemente, pelotear en tenis, caminar... sin llegar a los 6 equivalentes metabólicos). A partir de esos mínimos, la actividad física tiene una efectividad marginal decreciente. Bajada del 20% del riesgo de mortalidad cumpliendo mínimos, del 31% entre sencillo y doble y del 37% con una actividad física situada entre el doble y el triple del mínimo recomendado. Cuando se llega a triplicar, cuadruplicar o quintuplicar el mínimo, sólo se pasa a un 39% de reducción del riesgo de mortalidad y a partir de aquí la curva es plana, sin que repunte porque se evidencien efectos perjudiciales de un ejercicio exagerado (1).

Si las actividades vigorosas se asociaron consistentemente con beneficios para la salud, tales actividades deben ser más fuertemente alentadas en las pautas de actividad para maximizar el beneficio de la población de la

actividad física. 30 minutos corriendo resultan más saludables y euforizantes que 60 minutos andando. Además salvan mejor las restricciones de tiempo que dificultan el ejercicio físico.

Cierto es que se comenta un estudio observacional y no puede excluirse que el porcentaje de actividad vigorosa sea precisamente un indicador de buena salud por mucho que en el artículo rehagan el análisis excluyendo a quienes murieron durante el primer año de seguimiento y consigan robustez. En cualquier caso, no caben ensayos aleatorios controlados y este tipo de conocimientos resultan suficientemente informativos para efectuar recomendaciones con seguridad. Recomendaciones tanto para la práctica clínica como para las políticas de salud pues, aunque las diferencias en actividad física según clase social sean menores que las diferencias en obesidad o calidad de la dieta, y se centren principalmente en hombres, la calidad de los barrios propicia o dificulta la actividad física.

En el terreno individual todo puede ser más fácil. Cabe incluso el contagio. Manténgase activo para mejorar su bienestar. No utilice el impacto en la salud del ejercicio físico como el motivador principal. Todo a su manera. Comience poco a poco –incluso en nuestros contaminados entornos– y, sobre todo, procure pasárselo bien porque huir de la vida sí es de cobardes.

### Vicente Ortún

CRES, Centro de Investigación en Economía y Salud.  
 Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.

(1) Arem H, Moore SC, Patel A et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(6):959-67. Buen gráfico en <http://dceg.cancer.gov/news-events/research-news-highlights/2015/physical-activity>

## Relación causal riqueza-obesidad. Malas noticias para las obesas pobres

Au N, Johnston DW.

**Too much of a good thing? Exploring the impact of wealth on weight. Health economics 2015;24:1403-21.**

### Objetivo

Esclarecer si la pobreza *causa* obesidad. Específicamente, estimar los cambios en el Índice de Masa Corporal (IMC) como consecuencia de aumentos exógenos de la riqueza.

### Diseño

Datos longitudinales 2001-2010 de una muestra representativa de la población adulta de Australia (encuesta Household, Income and Labour Dynamics in Australia, HILDA) con datos de peso y talla autodeclarados desde 2006. La muestra de estimación es de personas entre 30 y 70 años en 2006 (25% son obesas). Mediante modelos de panel de efectos fijos y variables instrumentales, estiman el efecto sobre el (log) IMC de aumentos bruscos e inesperados de la riqueza (en promedio de 50.000\$ anuales) por herencia y lotería. Los efectos sobre el IMC se estiman para mujeres y hombres por separado y según la riqueza y el IMC iniciales.

Los autores someten sus modelos a varios tests de stress: exogeneidad de los shocks de riqueza, descartar otros posibles mecanismos de acción causa-efecto, por ejemplo, la herencia se asocia al duelo por la muerte del ser querido, y el duelo con comer compulsivamente. Incluso introducen tendencias temporales individuales por si hay características no observables de las personas correlacionadas con el IMC que varían en el tiempo.

### Resultados

El 33% de las mujeres más pobres son obesas frente al 10% de las más prósperas. El gradiente es todavía mayor para las obesas mórbidas (21% frente a 4%). En conjunto, aumentos repentinos de riqueza tienen un pequeño efecto positivo en el peso de las mujeres pero no de los hombres. Los efectos son heterogéneos, más pronunciados para las inicialmente pobres y obesas, que aumentan su peso en un año en 4.4 Kg y su IMC en un 4.7%. Los efectos parecen ser transitorios, tras un año se desvanecen, salvo para las obesas, que a los tres años del aumento de riqueza siguen sin perder el peso ganado como consecuencia de la prosperidad. En las pruebas de robustez encuentran que las mujeres que han tenido un shock positivo de riqueza están significativamente más descontentas con su peso un año más tarde (la satisfacción cae en promedio 11 puntos sobre una media del 30%).

Los modelos superan satisfactoriamente los test de robustez.

### Conclusiones

Un shock repentino e inesperado de aumento de riqueza no facilita los cambios hacia comportamientos más saludables. En el caso concreto de las mujeres obesas de renta baja, provoca un empeoramiento permanente de su problema de obesidad.

*Financiación: No consta.*

*Correspondencia: david.johnston@monash.edu*

### COMENTARIO

La fuerte asociación entre obesidad y baja posición socioeconómica es un hecho en todos los países desarrollados, sobre todo en mujeres. Pero asociación no implica causalidad. Puede que sea el reflejo de otras características como la educación, la ocupación o el entorno social. La obesidad es causa y consecuencia de la pobreza (causalidad inversa). El atractivo de este trabajo es que desnuda la pobreza como causa de la obesidad (¿es la falta de recursos económicos la que causa obesidad?), liberándola de los factores de confusión, gracias al hallazgo de una fuente de renta exógena: ganar la lotería o heredar.

Los resultados no pueden ser más pesimistas: salir de la pobreza no soluciona la obesidad de las mujeres obesas, al contrario, la empeora. Los mecanismos parecen estar relacionados con cambios en la dieta (comer fuera) sin variar los hábitos de ejercicio físico. El ingreso repentino de una considerable cantidad de dinero inesperado, aunque mejora la accesibilidad de los bienes y servicios más saludables, no varía las capacidades cognitivas, las preferencias ni el entorno en que viven las personas. Las obesas repentinamente enriquecidas aumentan su gasto en comidas fuera de casa un 12% y la frecuencia de cenas en restaurantes y no cambian significativamente ni su práctica de ejercicio físico ni su ingesta de alcohol o consumo de tabaco, según el estudio.

La explicación del mayor impacto en las pobres puede encontrarse en diferencias sistemáticas en el rendimiento de la inversión en bienes y servicios saludables, en las preferencias –utilidad marginal de las hamburguesas– y en rasgos individuales como las capacidades cognitivas, la aversión al riesgo o la tasa de descuento intertemporal.

La recomendación para las políticas que se deduce de este trabajo es que es preferible abordar el problema de la obesidad reduciendo la brecha de educación que la de renta. Y nos conduce de nuevo a destacar la importancia de las intervenciones tempranas. Si tus gustos están formados, no por enriquecerte dejarás de consumir los alimentos insanos que empezaste a degustar de niña.

Otro estudio previo para adultos mayores de EEUU había encontrado una relación negativa entre ganancias de lotería y sobrepeso, y no significativos para las herencias (1). Un estudio con una muestra de jugadores suecos también había encontrado un efecto benéfico de ganar la lotería (2). Es posible que las diferencias en resultados se deban a diferencias metodológicas pero también es posible que se deriven de la heterogeneidad en los cambios de comportamiento de los ciudadanos de distintos países ante los mismos estímulos. Si australianos, suecos y americanos son diferentes entre sí, también lo serán respecto a nosotros, y la validez externa del estudio para España queda bajo sospecha.

### Beatriz González López-Valcárcel

Universidad de Las Palmas de GC, Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión.

(1) Kim B, Ruhm CJ. Inheritances, health and death. *Health Economics* 2012;21(2): 127–144.

(2) Lindahl M. Estimating the effect of income on health and mortality using lottery prizes as an exogenous source of variation in income. *Journal of Human Resources* 2005;40(1):144–68.

## El cáncer de mama fue más frecuente en las mujeres cuyas madres tenían mayores concentraciones de DDT cuando estaban embarazadas de ellas

Cohn B, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, Cirillo PM.

**DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015;100(8):2865-72.**

### Hipótesis

La exposición intrauterina al DDT se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama.

### Material y método

Estudio de casos y controles anidado en un estudio prospectivo de 54 años de seguimiento en California (n = 118 casos de cáncer de mama diagnosticados hasta los 52 años y 354 controles).

### Resultados

El o,p'-DDT maternal [cuando la madre estaba embarazada de la hija] predijo el cáncer de mama de las hijas (ods ratio del cuarto cuartil vs primero: 3,7, IC 95%: 1,5-9,0).

### Conclusiones

Los resultados apoyan la clasificación del DDT como un disruptor endocrino, un predictor de cáncer de mama, y un marcador de alto riesgo.

*Financiación: Múltiples becas, fondos y programas.*

*Correspondencia: bcohn@chdstudies.org*

### COMENTARIO

Entre 1959 y 1967 –años en los que probablemente nacieron amigas o madres y tías de muchas lectoras de este artículo, o ellas mismas– las investigadoras recogieron sangre de 20.754 mujeres embarazadas. A continuación, durante 54 años, que se dice pronto, las autoras hicieron un seguimiento de tales embarazos; un seguimiento tan prolongado ya es una hazaña científica. El seguimiento consistió en obtener información sobre las principales enfermedades que se diagnosticaban a las 9.300 niñas nacidas de esos embarazos a lo largo de las cinco décadas siguientes.

Las autoras descongelaron y compararon las muestras de sangre de las madres de las 118 afectadas de cáncer de mama con las de las madres de 350 hijas controles. El principal sentido de comparar los niveles del plaguicida DDT en la sangre de las madres es que numerosos estudios han sugerido que algunas exposiciones ambientales durante las etapas embrionaria y fetal (tóxicos ambientales, nutrientes saludables, desnutrición, tabaco) contribuyen a causar o a prevenir enfermedades que se manifiestan décadas después, como diabetes tipo 2, hipertensión, otras enfermedades cardiovasculares, o algunos cánceres. Uno de los marcos de trabajo que más conocimientos están dando es el conocido con la expresión DOHD, siglas en inglés de “developmental origins of health and disease”.

Hacia falta un estudio como éste. El conocimiento actual dice que durante ciertas “ventanas de exposición” la mama en desarrollo es más vulnerable a los efectos tóxicos de los xenoestrógenos, como el DDT. También se ha observado que las niñas expuestas in utero al dietilestilbestrol (DES, un estrógeno sintético utilizado para disminuir el riesgo de aborto en mujeres embarazadas, aunque es ineficaz para ello) tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama cuando son adultas.

Tres sustancias contenidas en el DDT son disruptores endocrinos (perturban el sistema hormonal) y, en particular, tienen actividad estrogénica, especialmente el o,p'-DDT. Las concentraciones sanguíneas de estas sustancias fueron más altas en las madres de los casos de cáncer de mama que en las madres de los controles. Las chicas que expuestas a concentraciones más altas de o,p'-DDT cuando estaban en el vientre de sus madres tuvieron un riesgo 3,7 veces mayor de cáncer de mama que aquellas que estuvieron expuestas a concentraciones más bajas. El p,p'-DDT multiplicaba el riesgo por 2,9, mientras p,p'-DDE casi no aumentó el riesgo. Además, el o,p'-DDT multiplicaba por 4,6 el riesgo de que se diagnosticase el tumor en un estadio más diseminado y de tumores positivos para el HER2, que son más agresivos clínicamente.

Dentro de unos años, hacia 2025, cuando el tiempo de seguimiento sea

más prolongado (o sea, cuando la mayoría de mujeres tenga ya más de 60 años y muchas superen los 70), podrán analizarse las posibles causas de los cánceres de mama de aparición más alejada de la menopausia, si existen interacciones entre los factores de riesgo o si el efecto adverso del DDT y otros tóxicos es similar en los distintos tipos de cáncer de mama.

Los niveles de lípidos de las madres, su edad, raza, altura, peso al principio del embarazo, historia de cáncer de mama, y si le dio el pecho a la recién nacida no explicaban los resultados mencionados. Por ejemplo, al tener en cuenta si la madre había tenido alguna vez cáncer de mama, las chicas que estuvieron expuestas a concentraciones más altas de o,p'-DDT durante su gestación tuvieron un riesgo 3,7 veces mayor de cáncer de mama que las expuestas a menores concentraciones. Y una vez que se tenían en cuenta las concentraciones de o,p'-DDT, las chicas cuya madre había tenido alguna vez cáncer de mama tenían un riesgo 6 veces mayor de cáncer de mama que aquellas cuya madre no lo había tenido.

La característica que hace excepcional este trabajo es: se trata del primero que ha cuantificado la exposición intrauterina a DDT y la ha podido relacionar con la aparición o no de cáncer de mama en las cinco décadas posteriores al nacimiento. Hasta ahora, diversos estudios habían medido compuestos tóxicos persistentes (CTPs) durante la etapa adulta, cuando puede que la mama ya no sea tan vulnerable a los tóxicos, o cuando una parte del DDT ya ha sido eliminado del cuerpo.

La cifra de 3 compuestos tóxicos analizados es baja: será conveniente que más adelante las investigadoras analicen un número mayor de tóxicos, como el hexaclorobenceno, lindano y otros plaguicidas, dioxinas, policlorobifenilos, parabenos, alquilfenoles o compuestos polibromados, que también podrían aumentar el riesgo.

En España el DDT se usaba masivamente ya en 1957, con un período de máximo uso entre 1965 y 1977. La exposición generalizada de los fetos españoles al DDT comenzó probablemente en 1960-1965; pocas personas nacidas antes estuvieron expuestas al DDT en el vientre materno. Actualmente, las chicas expuestas al DDT in utero durante la década de 1960 están alcanzando las edades en las que el riesgo de aparición del cáncer de mama es máximo, entre 55 y 60 años. El artículo nos plantea pues numerosas cuestiones de historia económica y economía política, psicología y cultura.

### Miquel Porta Serra

Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM).  
Universidad Autónoma de Barcelona.

## El derecho a disentir. Periodismo, historia, literatura

Manuel Arranz

Augusto Assía, *Cuando yunque, yunque. Cuando martillo, martillo*. Prólogo de Ignacio Peyró. Barcelona, Libros del Asteroide, 2015.

“Reíd y el mundo entero reirá con vosotros; llorad y lloraréis solos”.  
Ella Wheeler Wilcox

Parece ya un hecho incuestionable, y quién sabe si irreversible, que hoy día en España, y posiblemente en el mundo entero (también esto es la globalización), ya no lee casi nadie. No hay más que mirar las últimas encuestas sobre los hábitos lectores de los españoles. Mirarlas e interpretarlas correctamente, pues las estadísticas no siempre significan lo que nos dicen que significan. Así que asumo que muy probablemente esta reseña no sea muy leída, lo cual no tendría ninguna importancia, pero sí en cambio que los pocos lectores que todavía leen, pues también hay lectores que no leen, por paradójico que parezca, como hay escritores que no escriben o deportistas que no hacen deporte, dejaran de leer este extraordinario libro de uno de nuestros grandes periodistas de todos los tiempos: Augusto Assía.

La historia, antes de que la escriban los historiadores, la han escrito los periodistas. Son ellos, la mayoría de las veces, los que han sido testigos directos de los hechos, incómodos testigos muchas veces, son ellos los que suelen ver más lejos y saben que el dicho no hay mal que por bien no venga, no sólo es un triste consuelo sino una hipocresía, como la mayoría de los lugares comunes, a pesar de que contengan a menudo una parte de verdad. Tarea ingrata muchas veces la del periodista, empeñado en contar la verdad en un mundo que entiende mejor la mentira. Y el periodista, hablamos de los auténticos periodistas se sobreentiende, sabe que la verdad no está sólo en los discursos oficiales ni en los acuerdos internacionales, es más, casi nunca está ahí, sino que se suele encontrar antes en un lapsus, en la expresión de un rostro, en un grito, o en un silencio. Y por supuesto, también en una imagen. La verdad casi nunca está donde se la busca, y esto el periodista de raza lo ha sabido siempre. La verdad no se fabrica y siempre acaba saliendo a la luz. Ignacio Peyró nos habla en el prólogo a este libro de crónicas del “atractivo literario” y del “peso moral” que pueden llegar a tener las palabras del cronista. Tiene toda la razón. Como también la tiene cuando dice que el periodismo ha contribuido siempre a la historia literaria, y que ésta estaría coja sin aquel, como estaría coja la historia a secas. Pero tampoco olvidemos que si el periodismo ha contribuido a la historia literaria, ésta ha contribuido también en similar medida al menos al periodismo.

Todas la épocas son complejas y conflictivas sin duda, todas son difíciles y duras, y sólo a posteriori llegamos a saber que unas lo eran más que otras. Sin embargo, hay épocas en las que no hace falta esperar la evolución de los acontecimientos para darse cuenta de su trascendencia y su riesgo. Augusto Assía, pseudónimo de Felipe Fernández Armesto, periodista que empezó escribiendo para *El pueblo gallego*, vivió una de esas épocas históricas. Corresponsal de *La Vanguardia* en Berlín en 1929, sería expulsado en 1933 por el Reich, que no veía con buenos ojos sus crónicas sobre el nacionalsocialismo. Volvería unos años a España para encargarse de la prensa del Gobierno de Burgos, antes de pasar a Londres, como corresponsal de nuevo de *La Vanguardia*, recién declarada la Segunda Guerra. De hecho sería el único corresponsal español en Londres

durante todo ese periodo, periodo al que pertenecen las crónicas de este libro, que en realidad son dos libros en uno, como el lector habrá deducido ya de su título.

Assía fue un anglófono de corazón, en un momento en que abundaban más en España los germanófilos. Un amante por tanto de las contradicciones más flagrantes, de los vicios virtuosos y de las virtudes viciosas. Dicho de otro modo: del carácter antes que de la inteligencia, de la moral antes que de la razón. Ahí es nada.

“La guerra puede afectar a la naturaleza humana, pero no la modifica”. Porque durante la guerra la vida sigue, y hay pueblos que no permiten que les disturbien la hora del té. ¿Grandeza o locura? Probablemente las dos cosas, los extremos siempre se tocaron. Assía nos cuenta la primera navidad de la guerra en Londres. Mientras la mayoría de la población se viste de etiqueta para celebrarla como es debido, otra parte, mujeres incluidas, se mantiene ojo avizor. Hasta los prisioneros alemanes reciben regalos de navidad de los sentimentales ingleses. Y ya que hemos citado a las mujeres, digamos que la participación de las mujeres inglesas en todos los oficios de la guerra fue una de las notas más sobresalientes de la contienda. Pero no sólo por su número, que igualaba y superaba en ocasiones al de los hombres, sino porque fueron capaces de abolir entre ellas las diferencias de clase. “La propia hija menor de Churchill, nos cuenta Assía, ayudaba en el manejo de una ametralladora antiaérea”. O la duquesa de Norfolk, remachando clavos en unos astilleros. Un país que cuenta con esta clase de mujeres no puede perder nunca una guerra. Como tampoco es irrelevante que los aristócratas ingleses contaran, proporcionalmente, con un número infinitamente mayor de bajas entre sus filas.

Assía nos habla en sus crónicas desde el bombardeo de Colonia hasta la educación de la princesa Isabel. Planes para erradicar la pobreza, los testamentos ingleses, el smoking, la forma de aprobar las leyes, la reforma de la enseñanza, la libertad de crítica y de conciencia, Churchill, o el humor inglés, son algunos de los muchos temas de estas jugosas crónicas, sin olvidar, claro está, las crónicas bélicas, políticas y sociales, y su elogio incondicional a la prensa inglesa que supo mantener su famoso derecho a disentir. Derecho a disentir incluso con las decisiones del Gobierno y sus ministros, en unos momentos críticos. La unidad no está en la sumisión ni el acatamiento. La unidad es otra cosa, más intangible, pero también más grande y más indiscutible.

Y me gustaría terminar con esta frase que hace honor a los ingleses de la época, aunque no sé si también a los de ahora: “Tratar a los hombres o a las mujeres como un simple número o como borregos es una cosa poco inglesa; del mismo modo que es poco inglés querer imponer la voluntad de un individuo sobre otro, aunque sea en nombre del Estado o de la patria. Aquí prefieren el método consistente en apelar primero a la convicción y, cuando esta falla, a la transacción”. Toda una lección.



	Nº	Pág.
<b>EDITORIALES</b>		
Alternativas terapéuticas equivalentes. Entre los beneficios, los prejuicios y los perjuicios. García Ruiz AL, García-Agua Soler N, Martos Crespo F, López-Casasnovas G . . . . .	1 y 2	3
Una visión de la evolución de la Gestión Clínica en España. Los congresos de Gestión Clínica desde 1997 hasta 2014. Colomer i Mascaró J, del Llano Señaris J. . . . .	3 y 4	39
Transparencia en la gestión de los servicios sanitarios. Una magnífica idea que no parece estar nada clara. Meneu R. . . . .	3 y 4	41
<b>EL DEFENSOR DEL LECTOR</b>		
Alber Jovell, una ausencia dolorosa en el consejo editorial de GCS . . . . .	1 y 2	10
Cambios en la distribución de GCS . . . . .	1 y 2	10
<b>ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN SANITARIA, INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA PRÁCTICA CLÍNICA</b>		
La colaboración médico-farmacéutico es importante para la adecuación de las dosis en pacientes con insuficiencia renal. Gómez Bermúdez E, Moreno Sanjuán D, resumen y comentario de: Vía-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment – a comparative study. BMC Family Practice 2013;14:96-104 . . . . .	1 y 2	11
Conocimiento y utilización por los médicos de atención primaria de la adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. Montero Pérez-Barquero M, resumen y comentario de: Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Maiques A, de Santiago A, Castellanos A, et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. BMC Family Practice 2013;14:36-42 . . . . .	1 y 2	12
La teleatención no disminuye la frecuentación de pacientes crónicos en Atención Primaria. Morales JM, resumen y comentario de: Bardsley M, Steventon A, Doll H. Impact of telehealth on general practice contacts: findings from the whole systems demonstrator cluster randomised trial. BMC Health Serv Res. 2013;13(1):395 . . . . .	1 y 2	13
Don Erre que Erre: a vueltas con la bioapariciencia. García Agua Soler N, García Ruiz AJ, resumen y comentario de: Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, Choudhry NK. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. JAMA Intern Med. 2013;173(3):202-8 . . . . .	3 y 4	43
Telemedicina vs. atención convencional en pacientes crónicos: mismos QALYS y más coste. Hidalgo A, resumen y comentario de: Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. BMJ 2013;346:f653 . . . . .	3 y 4	44
<b>EFFECTIVIDAD: TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, EFECTOS ADVERSOS</b>		
Utilidad y limitaciones de los estudios en adultos y niños sobre la reducción de la ingesta de azúcar para reducir el nivel de grasa corporal. Martos Borrachina F, resumen y comentario de: Morenga LT, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials and cohort studies. BMJ 2013;346:12-37 . . . . .	1 y 2	14
Ante una nueva era en pruebas no invasivas de diagnóstico prenatal. Pérez Frías J, resumen y comentario de: Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. Genet Med. 2011;13(11):913-20 . . . . .	1 y 2	15
Epicondilitis: las infiltraciones de corticoides puede no ser una buena idea. Kovacs FM, resumen y comentario de: Coombes BK, Bisset L, Brooks P, Khan A, Vicenzino B. Effect of Corticosteroid Injection, Physiotherapy, or Both on Clinical Outcomes in Patients With Unilateral Lateral Epicondylalgia A Randomized Controlled Trial. JAMA 2013;309(5):461-9 . . . . .	1 y 2	16
El corsé en la escoliosis del adolescente es eficaz ... pero la mitad de los que lo llevan mejorarían igual sin él. Jordá M, Navarro MJ, resumen y comentario de: Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis. N Engl J Med. 2013;369(16):1512-21 . . . . .	3 y 4	45
Los beneficios del listado de verificación (checklist) quirúrgico dependen de su implementación. Aguiló Lucía J, resumen y comentario de: Urbach DR, Govindarajan A, Saskin R, Wilton AS, Baxter NN. Introduction of surgical safety checklists in Ontario, Canada. N Engl J Med. 2014;370:1029-38 . . . . .	3 y 4	46
El ejercicio es beneficioso en la osteoartritis ... aunque unos más que otros. González Caminal G, resumen y comentario de: Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Healey EL, Peat GM, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5555. DOI:10.1136/bmj.f5555 . . . . .	3 y 4	47
<b>CALIDAD Y ADECUACIÓN DE LA ATENCIÓN SANITARIA</b>		
Luces y sombras en el tratamiento actual de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 mal controlados. Toral Sánchez J, resumen y comentario de: Furler J, Hii JWS, Liew D, Blackberry I, Best J, Segal L, Young D. The “cost” of treating to target: cross-sectional analysis of patients with poorly controlled type 2 diabetes in Australian general practice. BMC Family Practice 2013;14:32-39 . . . . .	1 y 2	17
Mortalidad tras cirugía no cardiaca en Europa. Amplias diferencias entre países y escaso uso del ingreso en unidades de críticos. Sánchez Pardo DJ, resumen y comentario de: Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in europe: a 7 day cohort study. Lancet. 2012;380:1059-65 . . . . .	1 y 2	18
Valor de las densitometrías periódicas en la predicción del riesgo de fractura en pacientes no tratados. Sanfélix Genovés J, resumen y comentario de: Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, McLean RR, Cupples LA, Broe KE et al. Repeat Bone Mineral Density Screening and Prediction of Hip and Major Osteoporotic Fracture. JAMA 2013;310(12):1256-62 . . . . .	3 y 4	48

**EVALUACIÓN ECONÓMICA, COSTES, PRODUCTIVIDAD**

Se puede ahorrar y mejorar. Evaluación del servicio de atención telefónica... del NHS. Márquez Peláez S, resumen y comentario de: Lambert R, Fordham R, Large S, Gaffney B. A cost-minimization study of 1.001 NHS Direct users. *BMC Health Service Research* 2013;13:300 ..... 1 y 2 19

El estrés laboral y sus costes: ¿factor de riesgo para la salud o estado de salud mental? González Álvarez ML, resumen y comentario de: Sultan-Taïeb H, Chastang JF, Mansouri M, Niedhammer I. The annual costs of cardiovascular diseases and mental disorders attributable to job strain in France. *BMC Public Health*. 2013;13:748-58 ..... 1 y 2 20

Necesidad de guías para la evaluación económica aplicada a los sistemas de información sanitaria. Jódar Sánchez F, resumen y comentario de: Bassi J, Lau F. Measuring value for money: a scoping review on economic evaluation of health information systems. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20:792-801 ..... 1 y 2 21

El uso del análisis de minimización de costes en la evaluación de tecnologías sanitarias. Un muerto que goza de muy buena salud. García Mochón L, resumen y comentario de: Dakin H and Wordsworth S. Cost-minimisation analysis versus cost-effectiveness analysis, revisited. *Health Econ*. 2013;22:22-34 ..... 3 y 4 50

El impacto económico de las infecciones iatrogénicas. ¡A ver si así...! Ridao M, resumen y comentario de Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C et al. Health care-associated infections. A meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013 Sep 2. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9763 ..... 3 y 4 51

Coste-efectividad de la colaboración entre equipos para la atención de la depresión en la Atención Primaria española. Catalá López F, resumen y comentario de: Aragonès E, López-Cortacans G, Sánchez-Iriso E, Piñol JL, Caballero A, Salvador-Carulla L, Cabaesés J. Cost-effectiveness analysis of a collaborative care programme for depression in primary care. *J Affect Disord*. 2014;159:85-93 ..... 3 y 4 52

**ELEMENTOS PARA UN DEBATE INFORMADO**

Gestión Clínica y selección de medicamentos: ¿es lo mejor enemigo de lo bueno? López Briz E, Puigventós Latorre F, Martínez López I, Fraga Fuentes MD, Bautista Paloma J, Ortega Eslava A, Marín Gil R, Alegre del Rey E. .... 3 y 4 53

**UTILIZACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS**

Políticas para reducir el uso de los servicios de urgencias hospitalarios. Castells Oliveres X, resumen y comentario de: Keyhani S, Falk R, Bishop T, Howell E, Korenstein D. The relationship between geographic variations and overuse of health-care services: a systematic review. *Med Care*. 2012;50:257-61 ..... 1 y 2 22

Aprendiendo de la experiencia de otros: una revisión de la evidencia cuantitativa sobre el copago sanitario. Pellisé Urquiza L, resumen y comentario de: Kiil A, Houlberg K. How does copayment for health care services affect demand, health and redistribution? A systematic review of the empirical evidence from 1990 to 2011. *European Journal of Health Economics* 2013;1-16 ..... 1 y 2 23

Las promesas de la accesibilidad *online* a registros y consultas médicas. Gavilán E, resumen y comentario de: Palen TE, Ross C, Powers JD, Xu S. Association of online patient access to clinicians and medical records with use of clinical services. *JAMA* 2012;308:2012-9 ..... 1 y 2 24

**GESTIÓN: INSTRUMENTOS Y MÉTODOS**

Sistemas de ayuda a la decisión clínica aplicados a la medicina personalizada. Moreno Conde A, resumen y comentario de: Welch BM, Kawamoto K. Clinical decision support for genetically guided personalized medicine: a systematic review. *J Am Med Inform Asso*. 2013;20:388-400 ..... 1 y 2 25

**POLÍTICA SANITARIA**

Copago y adherencia terapéutica: los “efectos adversos” de algunas políticas farmacéuticas. Espín Balbino J, resumen y comentario de: Sinnott S-J, Buckley C, O’Riordan D, Bradley C, Whelton H. The Effect of Copayments for Prescriptions on Adherence to Prescription Medicines in Publicly Insured Populations; A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(5): e64914. doi:10.1371/journal.pone.0064914 ..... 1 y 2 27

Flexibilización normativa para mejorar la eficiencia de los ensayos clínicos: el “low cost” llega al mundo de la investigación clínica. Leiva Fernández F, resumen y comentario de: Reith C, Landray M, Devereaux PJ, Bosch J, Granger CB, Baigent C, Califf RM, Collins R, Yusuf S. Randomized Clinical Trials. Removing unnecessary obstacles, *N Engl J Med*. 2013;369:1061-1065 ..... 1 y 2 28

Definiendo el alcance de la profilaxis pre-exposición en el VIH. Olalla J, resumen y comentario de: Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CAN. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD007189. DOI: 10.1002/14651858.CD007189.pub3 ..... 1 y 2 29

Copago opcional: una modalidad de financiación pública de fármacos caros y de efectividad limitada. Doncel Molinero D, resumen y comentario de: Van de Vooren K, Curto A, Garattini L. Optional copayments on anti-cancer drugs. *BMJ*. 2013;346(4):349-51 ..... 3 y 4 58

Las amenazas a la independencia e integridad de la ciencia. Hernández Aguado I, resumen y comentario de: Anderson TS, Dave S, Good CB, Gellad WF. Academic Medical Center Leadership on Pharmaceutical Company Boards of Directors. *JAMA* 2014;311:1353-5 ..... 3 y 4 59

El copago en las actividades preventivas. Lo poco que sabemos. Correa M, resumen y comentario de: Rezayatmand R, Pavlova M, Groot W. The impact of out-of-pocket payments on prevention and health-related lifestyle: a systematic literature review. *Eur J Public Health* 2013;23(1):74-9. doi: 10.1093/eurpub/cks034 ..... 3 y 4 60

**POLÍTICAS DE SALUD Y SALUD PÚBLICA**

Alimentación y depresión: de la intuición a la búsqueda de evidencias. Salas JD, resumen y comentario de: Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. BMC Medicine 2013;11:208-19 ..... 1 y 2 30

Ser niño o adolescente pobre es malo para la salud, ¿pero sabemos cómo afecta estar “solo en la bolera” esta trágica relación? Martín Martín J, López del Amo MP, resumen y comentario de: Vyncke V, Clercq B, Stevens V, Costongs C, Barbareschi G, Jónsson SH et al. Does neighbourhood social capital aid in levelling the social gradient in the health and well-being of children and adolescents? A literature review. BMC Public Health 2013;13(65):1323-31 ..... 1 y 2 31

En busca de evidencia que pruebe la asociación entre crisis financiera y enfermedades mentales. Abásolo I, Bethencourt C, resumen y comentario de: López Bernal JA, Gasparrini A, Artundo CM, McKee M. The effect of the late 2000s financial crisis on suicides in Spain: an interrupted time-series analysis. European Journal of Public Health 2013;23:732-6. doi: 10.1093/eurpub/ckt083 ..... 1 y 2 32

Impacto de la crisis sobre la salud mental: mejor no hacerse el loco. Stoyanova A, resumen y comentario de: Gili M, Roca M, Basu S, McKee M, Stuckler D. The mental health risks of economic crisis in Spain: evidence from primary care centres, 2006 and 2010. Eur J Public Health 2013;23:103-8 ..... 3 y 4 61

Endemismo periférico resistente al euro-tratamiento. Ortún V, resumen y comentario de: Fernández-Villaverde J, Garicano L, Santos T. Political credit cycles: The case of the Euro zone. National Bureau of Economic Research. Working paper 18899. Marzo 2013 ..... 3 y 4

Consecuencias del desempleo sobre la salud. Lo que la evidencia muestra. Librero J, Vician F, resumen y comentario de: Urbanos-Garrido RM, López-Valcarcel BG. The influence of the economic crisis on the association between unemployment and health: an empirical analysis for Spain. Eur J Health Econ. 2014 Jan 28, DOI 10.1007/s10198-014-0563 ..... 3 y 4 63

Diferencias entre inmigrantes y nativos a la hora de sufrir una discapacidad. Duran Jorda X, resumen y comentario de: Solé M, Díaz-Serrano L, Rodríguez M. Disparities in work, risk and health between immigrants and native-born Spaniards. Social Science & Medicine 2013;76:179-87 ..... 3 y 4 64

**REDEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD**

El sobrediagnóstico del cáncer de mama: qué, cómo y cuánto. Rué M, Forné C, resumen y comentario de: Duffy SW, Parmar D. Overdiagnosis in breast cancer screening: the importance of length of observation period and lead time. Breast Cancer Research 2013;15:R41 ..... 1 y 2 33

**EXPERIENCIAS Y PERSPECTIVAS DE LOS PACIENTES**

Toma de decisiones compartidas ¿siempre? Presencia familiar en la Resucitación cardiopulmonar. Barnestein Fonseca P, Leiva Fernández J, resumen y comentario de: Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, Jacob L, Bertrand L; Lapostolle F, et al. Family Presence during Cardiopulmonary Resuscitation. N Engl J Med. 2013;368:1008-18 ..... 1 y 2 34

Los pacientes como vehículo de la (falta de) comunicación entre sus médicos y farmacéuticos. Moreno Sanjuán D, Gómez Bermúdez E, resumen y comentario de: Latif A, Pollock K, Boardman HF. Medicines use reviews: a potential resource or lost opportunity for general practice? BMC Family Practice 2013;14:57-64 ..... 3 y 4 65

**EL RESTO ES LITERATURA**

No letra “E”. Arranz M. .... 1 y 2 35

Efectos secundarios. Arranz M. .... 3 y 4 66

**ÍNDICE DE AUTORES**

Abásolo I, 32	Gómez Bermúdez E, 11, 65	Montero Pérez Barquero M, 12
Aguiló Lucía J, 46	González Álvarez ML, 20	Morales JM, 13
Alegre del Reu E, 53	González Caminal G, 47	Moreno Conde A, 25
Arranz M, 35, 66	Hernández Aguado I, 59	Moreno Sanjuan D, 11, 65
Barnestein Fonseca P, 34	Hidalgo A, 44	Navarro MJ, 45
Bautista Paloma J, 53	Jódar Sánchez F, 21	Olalla J, 29
Bethencourt C, 32	Jordá M, 45	Ortega Eslava A, 53
Castells Oliveres X, 22	Kovacs FM, 16	Ortún V, 62
Catalá López F, 52	Leiva Fernández F, 28, 34	Pellisé Urquiza L, 23
Colomer i Mascaró J, 39	Librero J, 63	Pérez Frías J, 15
Correa M, 60	López del Amo MP, 31	Puigventós Latorre F, 53
Doncel Molinero D, 58	López Briz E, 53	Ridao M, 51
Durán Jorda X, 64	del Llano Señaris J, 39	Rué M, 33
Espín Balbino J, 27	Marín Gil R, 53	Salas JD, 30
Forné C, 33	Márquez Peláez S, 19	Sánchez Pardo DJ, 18
Fraga Fuentes MD, 53	Martín Martín J, 31	Sanfélix Genovés J, 48
García-Agua Soler N, 3, 43	Martínez López I, 53	Stoyanova A, 61
García Mochón L, 50	Martos Borrachina F, 14	Toral Sánchez J, 17
García Ruiz AJ, 3, 43	Martos Crespo F, 3	Viciano F, 63
Gavilán E, 24	Meneu R, 41	

	Nº	Pág.
<b>EDITORIALES</b>		
Reinversión y coste? de oportunidad. Abellán JM, Campillo Artero C, del Llano J. ....	1 y 2	3
¿Es tiempo para la “Real World Data based Medicine? García López JL, del Llano Señaris J. ....	1 y 2	6
Interfaz entre política sanitaria y evaluación de tecnologías. Ortún V, Rodríguez Artalejo F, resumen y comentario de: ....	3 y 4	43
¿Por qué es necesario un Plan Nacional de Prevención del Suicidio en España? Ayuso Mateos JL. ....	3 y 4	45
<b>ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN SANITARIA, INTERVENCIONES PARA MEJORAR LA PRÁCTICA CLÍNICA</b>		
Ante la variabilidad de la cirugía es el momento (otra vez) para preguntar por lo clínico. Martínez Pillado M, resumen y comentario de: Angulo-Pueyo E, Ridaio-López M, Martínez-Lizaga N, García-Armesto S, Bernal-Delgado E. Variabilidad y coste de oportunidad de las alternativas quirúrgicas en cáncer de mama. <i>Gac Sanit.</i> 2014 Jun;28(3):209-14 .....	1 y 2	10
Está claro: la tecnología de información (TI) impacta e impactará la sanidad y demanda de servicios médicos, más o menos. Gol Freixa JM, resumen y comentario de: Weiner JP, Yeh S, Blumenthal D. The Impact Of Health Information Technology And e-Health On The Future Demand For Physician Services. <i>Health Aff Nov 2013 vol. 32 no. 11</i> .....	1 y 2	11
El impacto de la Atención Primaria en Europa. Rico A, Gervas J, resumen y comentario de: Kringos DS, Boerma W, Zee J, Groenegen P. Europe’s strong primary care systems are linked to better population health but also to higher health spending. <i>Health Affairs</i> 2013;4:686-94 .....	3 y 4	48
Autogestión en Atención Primaria: la solución no deseada. Casajuana Brunet J, resumen y comentario de Tamborero G, Esteva M, March S, Guillén M. Autonomía de gestión en atención primaria: posicionamiento de los profesionales de Mallorca. <i>Aten Primaria</i> 2014 .....	3 y 4	49
La atención primaria de orientación comunitaria contribuye significativamente a la salud de la población. Segura Benedicto A, resumen y comentario de: Rasella D, Harhay MO, Pamponet ML, Aquino R, Barreto ML. Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. <i>BMJ</i> 2014;348:g4014 .....	3 y 4	50
La atención integrada (primaria-hospital) disminuye la morbimortalidad de la insuficiencia cardiaca. Orozco Beltrán D, resumen y comentario de: Comín-Colet J, Verdú-Rotellar JM, Vela E, Clèries M, Bustins M, Mendoza L, Badosa N, Cladellas M, Ferré S, Bruguera J. Eficacia de un programa integrado hospital-atención primaria para la insuficiencia cardiaca: análisis poblacional sobre 56.742 pacientes. <i>Rev Esp Cardiol.</i> 2014;67:283-93 .....	3 y 4	51
Persiste el “techo de cristal” en la medicina. Artazcoz L, resumen y comentario de: Arrizabalaga P, Abellana R, Viñas O, Merino A, Ascaso C. Gender inequalities in the medical profession: are there still barriers to women physicians in the 21st century? <i>Gac Sanit.</i> 2014;28:363-8 .....	3 y 4	52
<b>EFFECTIVIDAD: TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, EFECTOS ADVERSOS</b>		
La supresión del copago en medicamentos cardiovasculares aumenta la adherencia y reduce las desigualdades raciales y étnicas. Puig Junio J, resumen y comentario de: Choudhry NK, Bykov K, Shrank WH et al. Eliminating medication copayments reduces disparities in cardiovascular care. <i>Health Affairs</i> 2014;33(5):863-70 .....	1 y 2	13
Reducción del uso de benzodicepinas en mayores mediante intervenciones educativas en la farmacia comunitaria. Briones E, Maure M, resumen y comentario de: Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. <i>JAMA Intern Med.</i> 2014 Jun;174(6):890-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.949 .....	1 y 2	14
La percepción de factores de riesgo de cáncer. Espacio para la educación y la prevención. Sanz Falque I, resumen y comentario de: Sanz-Barbero Belén, Prieto-Flores María Eugenia, Otero-García Laura, Abt-Sacks Analía, Bernal Mariola, Cambas Naiara. Percepción de los factores de riesgo de cáncer por la población española. <i>Gac Sanit.</i> 2014;28(2):137-45 .....	1 y 2	15
Mejorar la información sobre las mamografías de cribado de cáncer de mama: más allá del lazo rosa. Gervas J, resumen y comentario de: Gigerenzer G. Breast cancer screening pamphlets mislead women. All women and women’s organizations should tear up the pink ribbons and campaign for honest information. <i>BMJ</i> 2014;348:g2636 doi: 10.1136/bmj.g2636 ..	1 y 2	16
Las revisiones sistemáticas merecen más crédito del que reciben: a propósito de la prevención del dolor por inyección de propofol. Catalá López F, Belda FJ, resumen y comentario de: Habre C, Tramèr MR, Pöpping DM, Elia N. Ability of a meta-analysis to prevent redundant research: systematic review of studies on pain from propofol injection. <i>BMJ</i> 2014;348:g5219 .....	3 y 4	53
Cuando no funciona el cribado para el riesgo cardiovascular elevado en la población general. Laclaustra Gimeno M, resumen y comentario de: Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. <i>BMJ</i> 2014 Jun 9;348:g3617 .....	3 y 4	54
Un avance para grupos seleccionados de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. Rodríguez Pascual C, resumen y comentario de: Gerhard Hindricks, Milos Taborsky, Michael Glikson, et al, for the IN-TIME study group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2014;384:583-90 .....	3 y 4	55
El cribado de hepatocarcinoma, ni en pacientes de alto riesgo. Gervas J, resumen y comentario de: Devan Kansagara, Joel Papak, Amilara S. Pasha, Maya O’Neil, Michele Freeman, Rose Relevo et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. A systematic review. <i>Ann Intern Med.</i> 2014;161:261-9 .....	3 y 4	56
<b>CALIDAD Y ADECUACIÓN DE LA ATENCIÓN SANITARIA</b>		
Volumen de ingresos por urgencias y mortalidad: una relación inversa. López Pereira P, Aranaz Andrés JM, resumen y comentario de: Kocher KE, Haggins AN, Sabbatini AK, et al. Emergency Department Hospitalization Volume and Mortality in the United States. <i>Annals of Emergency Medicine.</i> <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.06.008">http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.06.008</a> .....	1 y 2	17

	Nº	Pág.
El tamaño importa. La forma y el color también. García Ruiz AJ, García Agua Soler N, resumen y comentario de: Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of Changes in Pill Appearance for Patients Receiving Generic Cardiovascular Medications After Myocardial Infarction Cohort and Nested Case-Control Studies. <i>Ann Intern Med.</i> 2014;161:96-103. doi:10.7326/M13-2381	1 y 2	18
Utilidad del porcentaje de cesáreas en mujeres de bajo riesgo para monitorizar la calidad de la atención obstétrica. Escuriet R, resumen y comentario de: Librero J, Peiró S, Belda A, Calabuig J. Porcentaje de cesáreas en mujeres de bajo riesgo: un indicador útil para comparar hospitales que atienden partos con riesgos diferentes. <i>Rev Esp Salud Pública</i> 2014;88:315-26	3 y 4	57
Profesión e industria: lazos que nos guían hacia una población bajo la mirada médica. Márquez Calderón S, resumen y comentario de: Moynihan RN, Cooke GPE, Doust JA, Bero L, Hill S, Glasziou PP. Expanding disease definitions in guidelines and expert panel ties to industry: A cross-sectional study of common conditions in the United States. <i>PLoS Med.</i> 2013;10(8): e1001500, doi:10.1371/journal.pmed.1001500	3 y 4	58
<b>ELEMENTOS PARA UN DEBATE INFORMADO</b>		
La equidad del Sistema Nacional de Salud en tiempos de crisis: situación actual y perspectivas. Urbanos R.	1 y 2	19
<b>EVALUACIÓN ECONÓMICA, COSTES, PRODUCTIVIDAD</b>		
¿Un AVAC es un AVAC es un...? Depende de la oportunidad y del tipo de resultado. Oliva J, resumen y comentario de: Pinto-Prades JL, Sánchez-Martínez FI, Corbacho B, Baker R. Valuing QALYs at the end of life. <i>Soc Sci Med.</i> 2014 Jul;113:5-14	1 y 2	23
Las tecnologías de la información aplicadas a la salud incrementan costes pero no mejoran resultados en salud. Hidalgo A, resumen y comentario de: Agha L. The effects of health information technology on the costs and quality of medical care. <i>Journal of Health Economics</i> 2014;34:19-30	1 y 2	24
La contribución de los modelos para la decisión de reducción de dosis en pacientes con Artritis Reumatoide moderada en remisión. Martínez Sesmero JM, resumen y comentario de: Kobelt G. Treating to target with Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Cost-Effectiveness of Dose Reductions When Remission is Achieved. <i>Value Health</i> 2014 Jul;17(5):537-44	1 y 2	25
VHC: La posibilidad de “curar” miles de pacientes a un coste que el SNS no puede aboradar. Peiró S, resumen y comentario de: Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. <i>J Viral Hepat.</i> 2014;21 Suppl 1:60-89	1 y 2	26
Medicamentos: precios, eficiencia y globalización. Martos Borrachina F, García Agua Soler N, García Ruiz AJ, resumen y comentario de: Danzon P, Towse A, Mestre-Ferrándiz J. Value-Based Differential Pricing: Efficient prices for drugs in a global context. <i>Health Econ.</i> 2014; published online. DOI: 10.1002/hec.3021	3 y 4	59
La carga económica de la insuficiencia cardiaca crónica. Barber P, resumen y comentario de: Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, Díaz B, Martínez de La Concha L, Martí B, Peña LM. Health Care and Nonhealth Care Costs in the Treatment of Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure in Spain. <i>Rev Esp Cardiol.</i> 2014;67:643-50	3 y 4	60
<b>UTILIZACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS</b>		
Si el otro hospital cae lejos, mejor lo malo conocido... ¿Pero sólo en Holanda? Repullo JR, resumen y comentario de: Victoor A, Rademakers J, Reitsma-van Rooijen M, de Jong J, Delnoij D, Friele R. The effect of the proximity of patients' nearest alternative hospital on their intention to search for information on hospital quality. <i>J Health Serv Res Policy</i> 2014 Jan;19(4):4-11	3 y 4	61
Reducir las hospitalizaciones potencialmente prevenibles requiere centrarse en la coordinación de cuidados. Marín Gómez M, resumen y comentario de: Bardsley M, Blunt I, Davies S, Dixon J. Is secondary preventive care improving? Observational study of 10-year trends in emergency admissions for conditions amenable to ambulatory care. <i>BMJ Open.</i> 2013;3(1). pii: e002007	3 y 4	62
<b>GESTIÓN: INSTRUMENTOS Y MÉTODOS</b>		
Oportunidades y desafíos de las aproximaciones adaptativas para el acceso al mercado de nuevas tecnologías. Gutiérrez Ibarluzea I, resumen y comentario de: Husereau D, Henshall C, Jivraj J. Adaptive approaches to licensing, health technology assessment, and introduction of drugs and devices. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2014;12:1-9	1 y 2	28
Telemedicina en Cuidados del Paciente Crítico: una solución para una gestión eficiente de la dotación de personal médico en las Unidades de Críticos. Quevedo Gutiérrez L, resumen y comentario de: Kumar G, Falk DM, Bonello RS, et al. The Cost of Critical Care Telemedicine Programs. A systematic Review and analysis. <i>Chest</i> 2013;143(1):19-29	1 y 2	29
Impacto de la receta electrónica en el gasto farmacéutico. Bandrés Liso AC, resumen y comentario de: Calzon S, Mercader JJ, Montero JC, Sánchez Cantalejo C, Valencia R. Incorporación de la prescripción electrónica en un distrito de atención primaria: implicaciones en el gasto farmacéutico y factores determinantes de su utilización. <i>Atención Primaria</i> Vol 45, Nº 3, Marzo 2013	1 y 2	30
Resultados en salud e incentivos: La experiencia del “Advancing Quality Program” en Inglaterra. Martín del Burgo ML, García Fernández P, resumen y comentario de: Kristensen SR, Meacock R, Turner AJ, Boaden R, McDonald R, Roland M, Sutton M. Long-Term Effect of Hospital Pay for Performance on Mortality in England. <i>N Engl J Med.</i> 2014;371:540-8	1 y 2	31
Repensando el papel de los incentivos en la donación de sangre. Puig Junio J, resumen y comentario de: Slonim R, Wang C, Garbarino E. The Market for Blood. <i>Journal of Economic Perspectives</i> 2014;28(2):177-96	3 y 4	63
Los cuidados paliativos tempranos, además de ser adecuados, también pueden ser eficientes. Castaño Riera EJ, resumen y comentario de: Ravi B, Parikh AB, Rebecca A, Kirsh JD, Thomas J, Smith MD, and Jennifer S, Temel MD. Early Specialty Palliative Care – Translating Data in Oncology into Practice. <i>N Engl J Med.</i> 369; 24; December 12, 2013	3 y 4	64

Pago por resultados en salud (P4P): más revisiones pero todavía sin resultados concluyentes. García Altés A, resumen y comentario de: Eijkenaar F, Emmert M, Scheppach M, Schöffski O. Effects of pay for performance in health care: A systematic review of systematic reviews. Health Policy. 2013;110:115-30 ..... 3 y 4 65

**POLÍTICA SANITARIA**

Desigualdades, oportunidades y movilidad intergeneracional. Ortún V, resumen y comentario de: Corack M. Income inequality, equality of opportunity, and intergenerational mobility. J Econ Perspect. 2013;27(3):79-102.1-2 ..... 1 y 2 32

Las paradojas de la redistribución. López Casanovas G, resumen y comentario de: Marx I, Salanauskaite y G Verbist. The redistribution Paradox Revisited Discussion Papers Series IZA WP 7414 May 2013 ..... 1 y 2 33

Vida después de la muerte (de la patente). Ortún V, resumen y comentario de: Vandoros S. Therapeutic substitution post-patent expiry: the cases of ACE inhibitors and proton pump inhibitors. Health Econ. 2014;23:621-30 ..... 3 y 4 66

La parcelación de la atención primaria. Casajuana Brunet J, resumen y comentario de: Porter ME, Pabo EA, Lee TH. Redesigning primary care: a strategic vision to improve value by organizing around patients' needs. HealthAff (Millwood) 2013;32(3):516-25 ..... 3 y 4 67

**POLÍTICAS DE SALUD Y SALUD PÚBLICA**

La asistencia sanitaria como determinante positivo de la salud. Segura Benedicto A, resumen y comentario de: Sommers BD, Long SK, Baicker K. Changes in Mortality After Massachusetts Health Care Reform. A quasi experimental study. Ann Inter Med. 2014;160:585-9 ..... 1 y 2 34

La vitamina D: algo más que huesos. Benot López S, resumen y comentario de: Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen E, Groot L, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States BMJ 2014;348:g3656 ..... 1 y 2 35

Ver TV más de una hora al día favorece el sobrepeso y/o la obesidad. Raigada González F, resumen y comentario de: Martínez-Moyá M, Navarrete-Muñoz EM, García de la Hera M, Giménez-Monzo D, González-Palacios S, Valera-Gran D, Sempere-Orts M, Vioque J. Asociación entre horas de televisión, actividad física, horas de sueño y exceso de peso en población adulta joven. Gac Sanit. 2014;28(3):203-8 ..... 1 y 2 36

Igualdad de oportunidades: la responsabilidad individual y la responsabilidad colectiva. Zunzunegui MV, resumen y comentario de: García-Gómez P, Schokkaerts E, Van Ourti T, Bago d'Uva T. Inequity in the Face of Death. Health Economics 2014: DOI:10.1002/hec.3092 ..... 3 y 4 68

La generosidad y duración de los subsidios de desempleo no es la mejor forma de mitigar el impacto de la crisis en los suicidios. Vall Castelló J, resumen y comentario de: Cylus J, Glymour M, Avendano M. Do Generous unemployment Benefit Programs Reduce Suicide Rates? A State Fixed-Effects Analysis Covering 1968-2008. American Journal of Epidemiology 2014: DOI:10.1093/aje/kwu106 ..... 3 y 4 69

Invertir en la primera infancia, garantía de un porvenir más saludable. Abellán Perpiñán JM, resumen y comentario de: Campbell F, Conti G, Heckman JJ, Moon S, Pinto R, Pungello E, Pan Y. Early childhood Investments substantially boost adult health. Science 2014;343:1478-85 ..... 3 y 4 70

La tasa de desempleo se asocia a la tasa de suicidios en hombres en edad de trabajar en Europa. En las mujeres no está tan claro. González López Valcárcel B, resumen y comentario de: Breuer C. Unemployment and Suicide Mortality: Evidence from Regional Panel Data in Europe. Health Economics 2014 Jun 17. doi: 10.1002/hec.3073 ..... 3 y 4 71

Para un desplazamiento al trabajo saludable, caminar, pedalear o incluso usar el transporte público. Martínez Gómez D, Chillón P, resumen y comentario de: Flint E, Cummins S, Sacker A. Associations between active commuting, body fat, and body mass index: population based, cross sectional study in the United Kingdom. BMJ 2014;349:g4887 ..... 3 y 4 72

Cambios en el patrón de consumo de alcohol en España. Villalba JR, resumen y comentario de: Galán I, González MJ, Valencia-Martín JL. Patrones de consumo de alcohol en España: un país en transición. Rev Esp Salud Pública 2014;88:529-40 ..... 3 y 4 73

**EXPERIENCIAS Y PERSPECTIVAS DE LOS PACIENTES**

Efectos de las solicitudes de medicación por parte del paciente. Las repercusiones del exceso de información. Simón Gutiérrez E, resumen y comentario de: McKinlay J, Travhtenberg F, Marceau L, Katz J, Fischer M. Effects of Patient Medication Requests on Physician Prescribing Behavior: Results of A Factorial Experiment. Medical Care, Volumen 52, Number 4, April 2014 ..... 1 y 2 37

**ARTE Y SALUD**

La salud y el arte de nuestros días. Un recorrido azaroso. Meneu R. .... 3 y 4 74

**EL RESTO ES LITERATURA**

El aire que respiramos. Arranz M. .... 1 y 2 38

El libro soñado, o Querer ser otro. Arranz M. .... 3 y 4 78

ÍNDICE DE AUTORES

---

Abellán JM, 3, 70  
Aranaz Andrés JM, 17  
Arranz M, 38, 78  
Artazcoz L, 52  
Ayuso Mateos JL, 45  
Bandrés Liso AC, 30  
Barber P, 60  
Belda FJ, 53  
Benot López S, 35  
Briones E, 14  
Campillo Artero C, 3  
Casajuana Brunet J, 49, 67  
Castaño Riera EJ, 64  
Catalá López F, 53  
Chillón P, 72  
Escuriet R, 57  
Gol Freixa J, 11  
García-Agua Soler N, 18, 59  
García Altés A, 65

García Fernández P, 31  
García López JL, 6  
García Ruiz AJ, 18, 59  
Gérvás J, 16, 48, 56  
González López Valcárcel B, 71  
Gutiérrez Ibarluzea I, 28  
Hidalgo A, 24  
Lacastra Gimeno M, 54  
López Casanovas G, 33  
López Pereira P, 17  
del Llano Señaris, J, 3, 6  
Marín Gómez M, 62  
Márquez Calderón S, 58  
Martín del Burgo ML, 31  
Martínez Gómez D, 72  
Martínez Pillado M, 10  
Martínez Sesmero JM, 25  
Martos Borrachina F, 59  
Maure M, 14

Meneu R, 74  
Oliva J, 23  
Orozco Beltrán D, 51  
Ortún V, 62, 32, 43, 66  
Peiró S, 26  
Puig Junoy J, 13, 63  
Quecedo Gutiérrez L, 29  
Raigada González F, 36  
Repullo JR, 61  
Rico A, 48  
Rodríguez Artalejo F, 43  
Rodríguez Pascual C, 55  
Sanz Falque I, 15  
Segura Benedicto A, 34, 50  
Simón Gutiérrez E, 37  
Urbanos R, 19  
Vall Castelló J, 69  
Villalví JR, 73  
Zunzunegui MV, 68

---

**GCS EN LA RED**

**<http://www.iiss.es/gcs/index.htm>**

**VISITA EL BLOG DE GCS**

**<http://gcs-gestion-clinica-y-sanitaria.blogspot.com.es/>**

## Información para los lectores

### Responsable Editorial

Fundación IISS  
 Ricard Meneu  
 C/ San Vicente 112, 3  
 46007 VALENCIA  
 Tel. 609153318  
 ricard.meneu@gmail.com  
 iiss\_mr@arrakis.es

### Publicidad

Fundación IISS  
 C/ San Vicente, 112, 3  
 46007 VALENCIA  
 Tel. 609153318  
 iiss\_mr@arrakis.es

### Diseño Gráfico

Rosa Rodríguez  
 Paz Talens

### Suscripción anual

Normal: 40 Euros  
 Números sueltos: 15 Euros

### Números deteriorados y pérdidas

Los números deteriorados y pérdidas de distribución serán repuestos gratuitamente siempre que se soliciten en los 3 meses siguientes a la edición del correspondiente número.

Para su edición y difusión GCS tiene establecido un convenio con la **Fundación Salud Innovación y Sociedad**.

### Defensor del lector

Salvador Peiró  
 iiss\_mr@arrakis.es

### Protección de datos personales

De acuerdo con lo contemplado en la ley 15/1999, de 13 de diciembre, se informa que los datos personales de los suscriptores forman parte del fichero automatizado de Gestión Clínica y Sanitaria.

Los suscriptores tienen la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo solicitud a:

Gestión Clínica y Sanitaria  
 San Vicente, 112-3ª  
 46007 Valencia.

## Objetivos

El objetivo central de GCS es la difusión de los nuevos conocimientos sobre gestión clínica y sanitaria mediante la selección y resumen de aquellos trabajos de investigación bien realizados y previsiblemente más útiles. Todas las secciones de GCS están abiertas a las colaboraciones de los lectores. Quienes quieran colaborar en cualquiera de las secciones, pueden contactar vía email con la Oficina Editorial (iiss\_mr@arrakis.es) o por cualquier otro medio de comunicación.

El procedimiento seguido en GCS es la revisión de una serie de revistas científicas, identificando los originales de mayor interés que son resumidos bajo un título ilustrativo. El resumen se acompaña de un comentario realizado por un experto, que intenta contextualizar la utilidad y limitaciones del trabajo revisado. La lista de publicaciones revisadas estará sujeta a cambios en función de la evolución de las propias revistas, las posibilidades del equipo editor y la incorporación de nuevos colaboradores.

## ORDEN DE SUSCRIPCIÓN

Deseo suscribirme a GESTIÓN CLÍNICA Y SANITARIA

NOMBRE \_\_\_\_\_  
 APELLIDOS \_\_\_\_\_  
 DIRECCIÓN \_\_\_\_\_  
 CIUDAD \_\_\_\_\_ PAÍS \_\_\_\_\_ C. P. \_\_\_\_\_  
 TELÉFONO \_\_\_\_\_ CORREO ELECTRÓNICO \_\_\_\_\_  
 PUESTO DE TRABAJO (Opcional) \_\_\_\_\_

Si no desea que sus datos se empleen para remitir publicidad, marque aquí

### FORMA DE PAGO

Adjunto TALÓN núm. \_\_\_\_\_ a nombre de la  
 Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud por importe de

- 40 Euros  
 Adjunto orden de domiciliación bancaria.

## ORDEN DE DOMICILIACIÓN BANCARIA

### TITULAR

NOMBRE \_\_\_\_\_  
 APELLIDOS \_\_\_\_\_  
 CUENTA/LIBRETA \_\_\_\_\_  
 BANCO/CAJA DE AHORROS \_\_\_\_\_  
 DIRECCIÓN SUCURSAL \_\_\_\_\_  
 CIUDAD \_\_\_\_\_ PAÍS \_\_\_\_\_ C. P. \_\_\_\_\_

Sr. Director, atienda hasta nueva orden los recibos que con cargo a mi cuenta referenciada serán librados por la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Atentamente

Fecha y firma

Remitir por correo a Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud  
 c/ San Vicente, 112-3ª 46007 Valencia  
 Tel.: 609 15 33 18 e-mail: iiss\_mr@arrakis.es