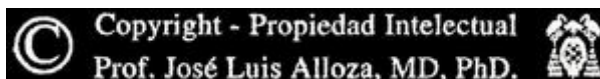


**Prof. Dr. José-Luis Alloza y Gascón-Molins**  
Farmacólogo Clínico  
Director, Alcalá Project  
Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina  
**Universidad de Alcalá**



# **“CONDICIONANTES SOCIALES Y DE LA PRESCRIPCION EN EL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS”**

## ***Parte I***

### **IMPACTO DEL “OFF-LABEL” EN EL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS**

*Introducción*

*Farmacología Social del “off label prescribing”*

*Datos de la actualidad del Sector Farmacéutico en EE.UU.*

*Utilización de psicofármacos en indicaciones no registradas*

## ***Parte II***

### **DEPRESIÓN, MERCADO Y MEDICOS**

*La depresión como realidad clínica y objetivo terapéutico*

*Algunos datos sobre España*

*Médicos y prescripción “off-label”*

*Consideraciones de lo que depara el futuro*

# CONDICIONANTES SOCIALES Y DE LA PRESCRIPCION EN EL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS

En este análisis abordamos la realidad social del consumo de antidepresivos, su entorno, y los factores determinantes desde la perspectiva de la farmacología social. Los contenidos de este trabajo se basan en la cultura sanitaria de los Estados Unidos, y aunque no representan a nuestra sociedad, podemos establecer paralelismos en algunas parcelas de nuestro entorno.

## I. IMPACTO DEL “OFF-LABEL” EN EL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS

### 1. INTRODUCCION

El mercado de los antidepresivos se caracteriza por su tamaño, crecimiento rápido, gran volumen de ventas, sustanciales beneficios y fuerte competitividad. En la última década se han desarrollado un amplio número de compuestos con aportaciones importantes al manejo de la depresión, que cuentan con las bases terapéuticas para la comercialización de indicaciones concretas, pero hay fuertes contrastes en la experiencia clínica, en la aplicación del conocimiento, y en la obtención de resultados en los pacientes. En general el nuevo arsenal terapéutico aporta resultados positivos frente a la enfermedad, pero no hay mucho que destacar entre los fármacos del mismo grupo terapéutico, con resultados clínicos muy parecidos. El 70 % de la población con depresión grave se beneficia de estos fármacos, y mejoran tan pronto los utilizan. Entre los nuevos antidepresivos y los “antiguos” antidepresivos (tricíclicos, IMAO) existen notables diferencias en cuanto al perfil de los efectos adversos, la toxicidad por sobredosis, y porque ante un cuadro grave comprometido de depresión, la respuesta suele ser superior con los clásicos<sup>1</sup>.

Ante un mercado altamente competitivo las empresas tienen muy difícil acceder a él; sin embargo, una vez conseguido un posicionamiento de su producto, pueden obtener grandes beneficios habida cuenta de que se trata de una enfermedad de componente crónico y de mayor prevalencia en las edades maduras y senectas. La inversión de lanzamientos y del marketing “*ad hoc*” es muy alta lo que justifica la existencia de una gran concentración de empresas internacionales importantes. En la realidad social de la prescripción el médico práctico (psiquiatra, medicina de familia) se enfrenta a la depresión y a otros tipos de comorbilidad, así como a indicaciones intuitivamente generadas, que amplían el mercado y que producen un efecto “*río revuelto*” que potencia la utilización de estos medicamentos en indicaciones nada específicas, o no comprobadas por el estándar del ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado.

## 2. FARMACOLOGÍA SOCIAL DEL “OFF LABEL PRESCRIBING”

La utilización de fármacos, en el amplio abanico conceptual, constituye una pieza importante en los horizontes de la farmacología social<sup>2,3</sup>. En el tema abordado lo más importante a analizar consiste en valorar el creciente fenómeno de utilizar un medicamento fuera del contexto legal español, o de la indicación que ha sido investigada (la registrada mediante ensayos clínicos con el rigor de la excelencia).

Los medicamentos comercializados deben de prescribirse en las indicaciones autorizadas (*on-label*). La prescripción de un medicamento para otra indicación distinta a la aprobada (*off-label*) hay que mirarla con lupa, por la falta de información del prescriptor, y por los riesgos potenciales para el paciente que recibe tal medicamento. Aunque vivamos en una sociedad de consumo, no es ético aceptar que los medicamentos sirven para todo equiparándolos a cualquier otro bien, y que su utilización sea indiscriminada para solucionar cualquier problema de la vida normal, para los cuales contamos con nuestros propios mecanismos de adaptación. El deseo de bienestar, de tener una buena salud no tiene precio. Es precisamente el mismo médico prescriptor quien con sus conocimientos genera una mayor demanda de cuidados médicos (**Tabla 1**).

### GLOBALIZATION, MEDICINES & SOCIAL PHARMACOLOGY (1)

- TODAY: ...MORE THAN HEALING.  
CARE, BEUTY, AND “ETERNAL YOUTH”
- MEDICALIZATION
- LIFE STYLE DRUGS: A PILL FOR EVERYTHING
- TODAY “MEDICINES” MEANS:
  - A DISTINCTION IN THE WESTERN CULTURE
  - AN “ESSENTIAL” IN ANY HOME
  - A POWER IN HANDS OF INDIVIDUALS, TO GET “*AUTHONOMY*”
  - DRUG INFORMATION IS SPLITED ELSEWERE (INTERNET), BUT QUALITY?
  - MASS-MEDIA AND “*HIGH EXPECTATIONS*” ON NEW DRUGS
  - A “SYMBOLIC” MEMORY OF A VISIT TO THE DOCTOR (“*SYMBOLIC TOKEN*”)
  - DOCTORS WRITE A PRESCRIPTION “*JUST IN CASE*”...
  - AND MORE...

(1) Conferencia (J.L. Alloza): “**Social Pharmacology. Outlook and Trends**” (8 de septiembre de 2008). Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, Farmacología Clínica, Grupo de Farmacología Social, Universidad de Tolouse, Francia

Véase:

**<http://www2.uah.es/vivatacademia/n99/docencia.htm#La%20Farmacología%20Social;>**

**Tabla 1.** Sociedad actual y consecuencias del valor relativo del medicamento

La FDA define “*off label prescribing*” (prescripción no registrada) como el uso de la prescripción médica de un medicamento para una indicación no mencionada en su registro, que incluye además las variaciones de la forma farmacéutica, el régimen de administración, la población diana, u otra alternativa<sup>i</sup>. La prescripción “*off-label*” es una característica particular del sector sanitario en EE.UU. Es más, es legal en este País.

Desde un punto de vista farmacológico, es de esperar que cuando una nueva indicación sea una extensión del propio mecanismo de acción del medicamento registrado, las respuestas tengan un paralelismo con las anteriores y sean clínicamente reconocidas. Sin embargo queda por matizar que surgen diferencias de respuesta entre los individuos como las que constituyen su estado actual (variaciones intraindividuales) como la edad (edades tempranas, y ancianos), tener una patología (renal, hepática) u otras consideraciones (etiología del proceso actual, embarazo, y otras) y que además supongan ser circunstancias de mayor riesgo no controlables por el médico prescriptor. Con todo la prescripción médica tiene sus modas en función de los avances de la ciencia (nuevos productos), pero también por la influencia de la promoción industrial de cifras considerables.

En los EE.UU. el abuso de la utilización del “*off-label*” / indicación no registrada, va acompañada en algunos casos de soporte científico basado en hechos comprobados, y se extiende particularmente a determinados centros de la atención médica. Aunque esta actividad puede ser un camino exploratorio hacia la innovación en la práctica clínica, no es menos cierto que hay grandes dudas sobre los efectos adversos en los pacientes y costes de medicación añadido al sistema de salud. Cuando para esta indicación “espontánea” no hay la contrapartida de un registro formal por la FDA está claro que algo falla, o bien, que falta seriedad científica en la actuación médica con los pacientes. Todo estaría mejor si la Compañía del producto tramitara el registro con sus exigencias, para las “nuevas indicaciones”.

### **3. DATOS DE LA ACTUALIDAD DE SECTOR FARMACÉUTICO EN EE.UU.**

A la Industria Farmacéutica se le debe el prestigio y destacado honor de salvar vidas, aumentar el bienestar y la calidad de vida de las personas mediante nuevos medicamentos de investigación. Por su investigación disponemos de un mejor arsenal terapéutico, a expensas de un desarrollo de coste muy elevado, y no desprovisto de grandes riesgos económicos para la compañía que afectan incluso al periodo de comercialización.

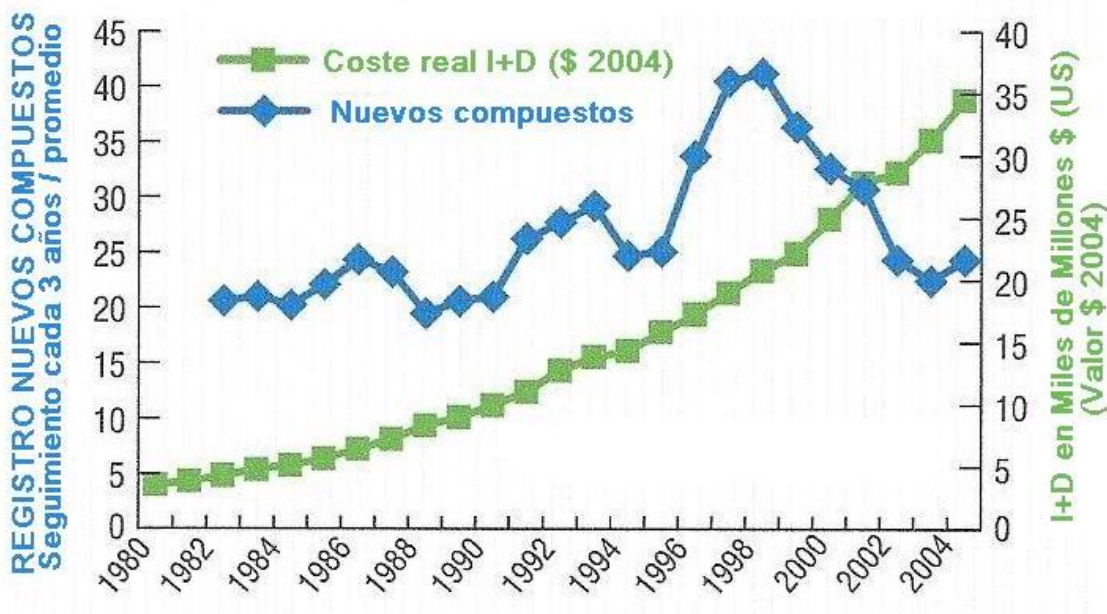
Por otra parte la empresa farmacéutica es otra empresa – como las demás -- pero que comercializa medicamentos, y por tanto necesita del retorno de la inversión más los beneficios para su subsistencia e invertir en I+D, perpetuando su existencia en el mercado. Es tradicional el papel del Tufts Center for the Study of Drug Development<sup>ii</sup> que hace el seguimiento entre la disponibilidad de nuevas moléculas y los costes de su desarrollo. El

---

<sup>i</sup> Cuando un fármaco se aprueba por la FDA, Agencia Reguladora, quedan claras las indicaciones, el prototipo de paciente, el rango terapéutico, y la patología a tratar. Tras este registro y lanzamiento aparecen nuevas conjeturas donde pueden aparecer nuevas indicaciones potencialmente útiles, distintas a la registrada. Cuando un medicamento se utiliza para tratar una nueva patología no registrada se dice que se hace uso de “*off-label*” o fuera de la indicación. También se puede decir que se trata de un uso en una “indicación no aprobada”, que es la denominación más general para la profesión médica.

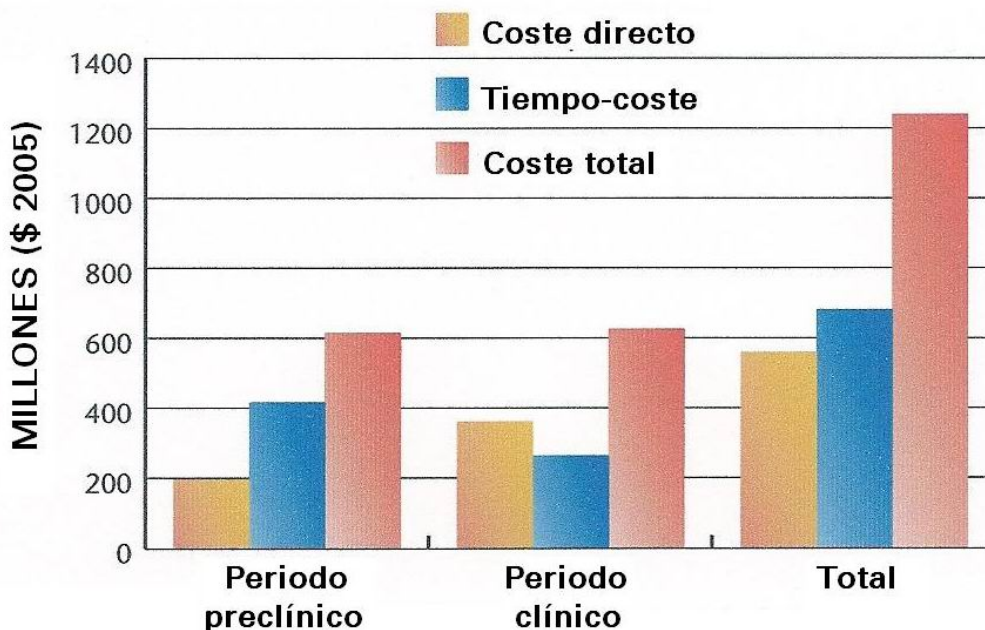
<sup>ii</sup> Tufts Center for the Study of Drug Development, fundado por el Profesor Louis Lasagna, MD, ScD. Investido Doctor “Honoris Causa” por la Universidad de Alcalá de Henares en 1998.

“efecto tijera” es constante, y el gasto de comercializar a nivel mundial hace años que supera los mil millones de euros, con incrementos anuales considerables<sup>4</sup> (Figuras 1 y 2) .



**Figura 1.** “Efecto tijera” de la comercialización de nuevas moléculas y el coste de la investigación y desarrollo en los Estados Unidos. (Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EE.UU.).

**Los costes del desarrollo de un nuevo producto biofarmacéutico supera los 1000 millones de \$**



**Figura 2.** Costes de la investigación y desarrollo para un nuevo producto biofarmacéutico registrado en los Estados Unidos. (DiMasi and Grabowski, Managerial and Dec Econ 2007; 28 (4-5): 469-79. Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EE.UU.).

La contrapartida a tanto esfuerzo del desarrollo consiste en el reconocimiento de los beneficios a las compañías investigadoras. Hemos podido apreciar que entre los 20 primeros

productos de mayor venta en EE.UU. para el año 2006 habían cinco del área de la psicofarmacología (quietapina, venlafaxina, risperidona, escitalopram, olanzapina) con ventas comprendidas entre los 2400 y 3000 millones de dolares anuales<sup>5</sup>.

En la actualidad la industria se ve presionada por distintos medios lo que limita que se haga visible su parte benefactora ante la sociedad, debido a las conductas negativas de algunas prácticas corporativas. Aunque en España la patronal de la industria, Farmaindustria, disponga de un sistema de autocontrol a través de su propio código deontológico<sup>iii</sup> no es menos cierto que la asignatura pendiente de este Sector sea comunicar mejor, con un lenguaje claro, directo, y de calado para todos los públicos.

Una parte de la crítica negativa a las compañías farmacéuticas en los Estados Unidos ha sido la promoción masiva mediante todos los medios de comunicación disponibles al consumidor. En la actualidad la denominada “publicidad directa al consumidor” de sus medicamentos (“*direct-to-consumer advertising*” DTCA), en particular los más recientes, y consecuentemente, más caros tiene un impacto muy importante en la prescripción, con una proporcionalidad directa (a más presión más prescripciones)<sup>6</sup>. Un País donde el sistema sanitario casi nada tiene que ver con el nuestro, y donde la controversia del tema todavía perdura. En el 2003 esta publicidad DTCA orientada a la prescripción médica supuso 3.200 millones de dólares<sup>7</sup>. Esta situación afortunadamente no ha podido suceder en Europa habida cuenta de su prohibición por los artículos 86, 87 y 88 de la Directiva 2001/83/EC<sup>8</sup>, que ha producido sus efectos y críticas<sup>9 10 11</sup>, y confiamos que el vicepresidente de la Comisión Europea Sr. Günter Verheugen no atente contra los intereses del paciente. En Canadá esta prohibida<sup>12</sup>. Podemos decir que la DTCA esta prohibida en todo el mundo occidental a excepción de EE.UU y Nueva Zelanda. Con todo, nos extraña que recientemente vuelven a reaparecer los intereses de importar esta cultura a Europa, que nada tiene que ver con la buena información al paciente<sup>13</sup> y que contrasta con las conclusiones de nuestro estudio sobre las necesidades del buscador de información para con los productos registrados en Internet, donde solicitábamos a la Administración una web oficial para estos menesteres<sup>14</sup>.

Además existen los movimientos de animadversión contra la industria farmacéutica que parecen crecer por la nueva fuerza de nuevos poderes sociales como es Internet. Así por ejemplo tenemos la referencia de Pharmageddon, que es un movimiento que se define a sí mismo como “*la perspectiva para un mundo en el cual los medicamentos y la propia medicina producen más enfermedad que salud, y cuando además el progreso médico hace más daño que bien*”. Consideran la necesidad de investigar y explorar los riesgos, así como la identificación de los factores y características que los definen. Y responsabilizan a la Industria Farmacéutica de la comercialización de productos de “*estilo de vida*” en lugar de satisfacer las necesidades reales, en un entorno de “*medicalización*” y deshumanización. Además le atribuyen que los reclamos exagerados de la eficacia de un medicamento ya no son la excepción, sino la regla<sup>15</sup>.

Los EEUU son la potencia mundial en la I+D y en número de compañías farmacéuticas. Aquí nos encontramos un entorno donde por años ha prevalecido que se prescriban y dispensen medicamentos para las indicaciones establecidas en el registro en convivencia con otras de “sin registro”. En la actualidad se ha producido una alarma de resonancia internacional por el crecimiento extraordinario de prescripciones sin la indicación oficial. Las indicaciones “de pretendida innovación” fuera del registro no deja de sorprendernos a cuantos velamos por la calidad de la prescripción (Universidad). Para ciertos casos las “nuevas” indicaciones han tenido algún diseño de estudio clínico pero fuera del contexto del marco legal de los registros y auditorías oficiales. Los resultados de estas comprobaciones clínicas aparecen publicados en revistas con “*peer-reviewers*” y reciben el beneplácito de las autoridades académicas y de

---

<sup>iii</sup> Código Español de Buenas Prácticas para la Promoción de los Medicamentos. Unidad de Supervisión Deontológico de la Industria Farmacéutica.

la misma FDA (Food and Drug Administration, Agencia del Medicamento). En Europa este tipo de salto cualitativo por el que “nuevas” indicaciones distintas a la aprobada puedan ser utilizadas con el beneplácito oficial nos preocupa.

Por otra parte, el médico de Estados Unidos goza de una independencia en la prescripción que no tiene nada que ver con la de nuestros médicos españoles. El 5 de junio de 1998 la FDA otorgó mayor flexibilidad a la industria para difundir información, tanto para ensayos publicados en revistas científicas, como para usos “*off-label*”, esto es, que admite la prescripción de medicamentos en un contexto fuera de lo que ha sido registrado, pues entiende que la utilización racional en determinadas circunstancias ayuda al conocimiento médico, y la posibilidad de una posterior revisión de los permisos de comercialización. La Agencia se centra casi con exclusividad en lo relacionado con la entrada al mercado de nuevas moléculas, y no entra prácticamente en la regulación de la prescripción de “*off-label*”. Los controles de la FDA se centran en detalles relacionados con las condiciones de uso del producto, su información veraz, que no signifique un riesgo para la salud, e informar al paciente, entre otros. Al médico prescriptor se le exige estar obligado a tener conocimiento tanto del producto como del paciente singular y su entorno. La otra cara de la moneda hace referencia a las dudas que emanan de tales prácticas, si hay reembolso cómo se justifica éste, además de la cobertura de tales usos, la situación jurídica del médico, así como la forma mediante la cual la industria farmacéutica divulga esta información (“*off-label*”). La FDA ante ciertas críticas que acusan a las fuerzas de ventas de promocionar estas indicaciones no aprobadas ha redactado un manifiesto sobre la entrega de separatas y documentos que han de ser verídicos y no sesgados, y confirma además que, efectivamente, las indicaciones no registradas “*pueden ser importantes e incluso llegar a constituir tratamientos de referencia*”<sup>16</sup>. Las “*indicaciones off-label*” no pueden ser promocionadas por la Compañía, y cuando hay excesivo celo en estas prácticas puede suceder que sea el mismo paciente quien la lleve a juicio<sup>17</sup>.

Europa en contraste a los EE.UU. acaba de hacer un manifiesto “*antitrust*” que afecta a las compañías innovadoras en la defensa de la presencia en el mercado de nuevos genéricos procedentes de la expiración de la patente. Hace énfasis en que los ciudadanos y los gobiernos desean un sector farmacéutico robusto, con productos que añaden valor terapéutico y por tanto su justo precio. Al parecer la falta de productos innovadores, y la dificultad de acceso a los genéricos al mercado, son motivos de preocupación en la Unión Europea<sup>18</sup>. De la noticia se hizo eco un buen número de periódicos<sup>19</sup>,<sup>20</sup>, con respuestas en defensa de la industria farmacéutica<sup>21</sup>.

#### **4. UTILIZACION DE PSICOFARMACOS EN INDICACIONES NO REGISTRADAS (*off-label*)**

En nuestro entorno y en la Unión Europea los niños y pacientes ancianos son un ejemplo de “*poblaciones huérfanas*”, esto es, falta de conocimiento sobre indicaciones de fármacos y de tratamiento de procesos patológicos también presentes en los adultos (a quienes se destina la investigación del registro), a los que se les hace poca o muy poca investigación (aunque hay claras tendencias a mejora). Así pues, los médicos pediatras tienen que hacer uso de estas indicaciones no registradas para niños a pesar de no disponer de los ensayos clínicos pertinentes, y de igual manera de los criterios de dosificación, efectividad y seguridad en los niños. A estos prescriptores se les pide que acepten la responsabilidad de estar muy bien informados sobre la base científica que conduce a tales comprobaciones o resultados esperados.

Cuando se hecha una mirada al borrador de la “Lista de medicamentos esenciales para los niños” del 7 de octubre de 2008 de la OMS nos encontramos con grandes limitaciones que contrastan con la realidad actual, para este segmento poblacional: 1) anticonvulsivantes: carbamazepina, diazepam, fenobarbital, fenitoína y ácido valproico, 2) antipsicóticos: clorpromazina y haloperidol, 3) Antidepresivos, la fluoxetina. En cuanto a la fluoxetina tiene la limitación de la edad (>8 años) y se encuentra por otra parte en revisión por si se autoriza otras edades de la infancia<sup>22</sup>.

La necesidad de hacer estudios específicos sobre poblaciones de escasa o nula representación se hace sentir en todas partes. En EE.UU. se están conduciendo en la actualidad más de 200 ensayos clínicos en niños y adolescentes, y muchos de ellos incluyen fármacos que en la actualidad se emplean en la población adulta<sup>23</sup>. En la Unión Europea hay una línea de actuación muy positiva para con el entorno pediátrico de la investigación farmacológica y desarrollo de productos. Desde el 26 de julio de 2008, la industria farmacéutica europea tiene que investigar los nuevos fármacos en desarrollo para el uso infantil cuya información debe de aparecer en el “*dossier*” presentado a registro como establece el Reglamento (CE) Nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006<sup>24</sup>. Se trata de generar los cauces para que se corrija la deficiencia de conocimientos en los niños, habida cuenta de que por encima del 50 % de los medicamentos prescritos a niños, ni han sido estudiados y autorizados para su utilización pediátrica. España con la UE ha creado la Red Teddy (Grupo de Trabajo en Europa para el Desarrollo de Medicamentos en Niños) donde la farmacoepidemiología es una herramienta clave para nuevas hipótesis de estudios clínicos.<sup>25</sup>

En la atención primaria de nuestro entorno el uso de psicofármacos ha aumentado en los últimos años considerablemente, como exponemos posteriormente. Es muy frecuente ver que la prescripción este desviada buscando resultados terapéuticos en indicaciones que no están reconocidas en el registro de los medicamentos. Así podemos citar los trastornos de personalidad, dependencias y conductas disfuncionales, y que por otra parte podrían encajar como una variante del “uso compasivo” oficial<sup>iv</sup>.

De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada sobre el tema, tenemos la impresión que la utilización de la prescripción “*off-label*” ha ido creciendo en los EE.UU. considerablemente durante los últimos años. Un estudio realizado Radley et al.<sup>26</sup> se refiere a 160 medicamentos de frecuente prescripción y su utilización “*off-label*”, mediante el análisis de 150 millones de prescripciones de este tipo. Evaluaron la indicación registrada, la indicación no registrada con soporte científico, y la indicación no registrada sin soporte científico. En este estudio la utilización “*off-label*” de anticonvulsivantes alcanza el 46 %, para con la gabapentina el 83% y para la amitriptilina el 81%. Una de las conclusiones consiste en afirmar que el 21 % del uso del arsenal terapéutico de EE.UU. corresponde a prescripciones “*off-label*”. Los autores critican que se comprometa la seguridad del paciente, así como que hay despilfarro en medicamentos por su mala utilización.

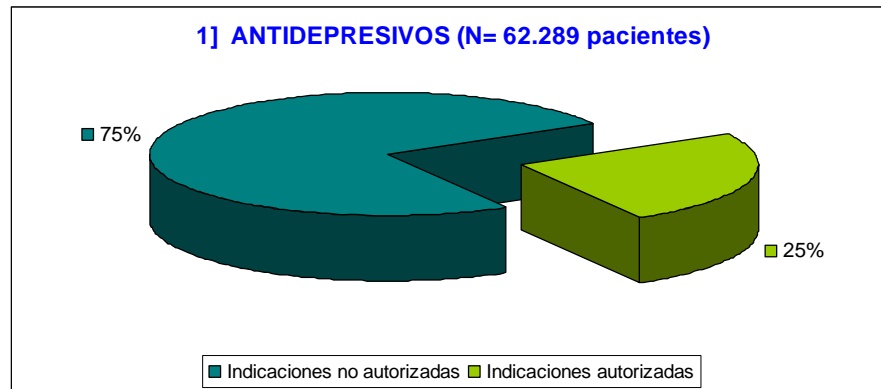
Podemos establecer que en los EE.UU. la prescripción de fármacos para indicaciones no aprobadas casi resulta ser la regla. Un trabajo publicado por Chen et al en 2006 hacía

---

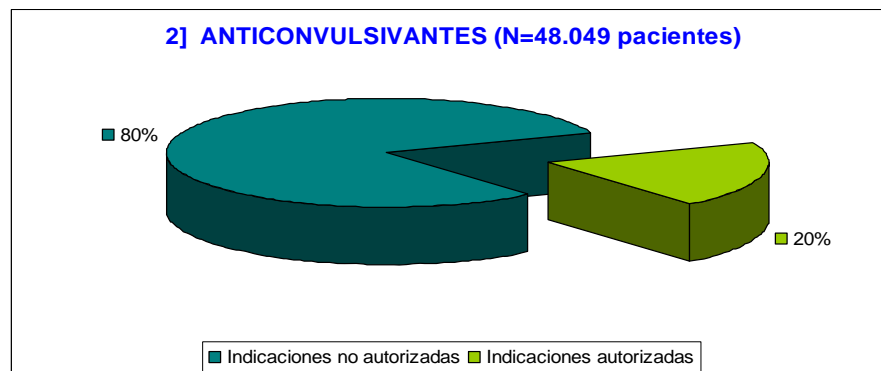
<sup>iv</sup> El concepto de “uso compasivo” consiste en la utilización, en pacientes aislados la continuidad del tratamiento recibido en un ensayo clínico en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos una vez finalizado éste, o bien al margen del mismo, pero también para productos farmacéuticos en indicaciones fuera de las autorizadas (permitidas). Esto lo hace el médico bajo su exclusiva responsabilidad, a través de un informe médico justificado para un paciente en concreto (sin extrapolaciones a otros), que es remitido a la Agencia del Medicamento. Al paciente se le requerirá el consentimiento informado y firmado por escrito. La autorización provendrá de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Los médicos suelen recurrir a este medio de “uso compasivo” cuando no queda otra opción para su paciente, por lo que representa una necesidad médica. La industria también puede tomar este tipo de iniciativas, cuando los datos científicos del producto avalan la presencia de un avance significativo, en beneficio de los pacientes. Estas circunstancias pueden acelerar los trámites de registro.



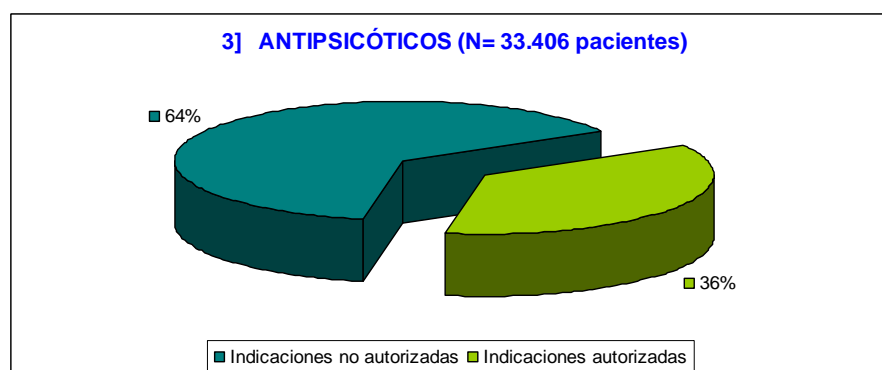
mención a esta consideración<sup>27</sup>, y por simplificación nos remitimos a las **Figuras 3, 4 y 5**. En referencia a los cinco antidepresivos de la escala superior, los porcentajes de estas indicaciones “*off-label*” fueron del 67% para sertralina, 81% para amitriptilina, 67% para paroxetina, 67% para fluoxetina, y 66% para trazodona.



**Figura 3:** Distribución del consumo de antidepresivos en cuanto a prescripciones con indicaciones registradas y no registradas en pacientes pertenecientes al programa Medicaid de Georgia, EE.UU. (Gráfico modificado).



**Figura 4:** Distribución del consumo de anticonvulsivantes en cuanto a prescripciones con indicaciones registradas y no registradas, en pacientes pertenecientes al programa Medicaid de Georgia, EE.UU. (Gráfico modificado).



**Figura 5:** Distribución del consumo de antipsicóticos en cuanto a prescripciones con indicaciones registradas y no registradas, en pacientes pertenecientes al programa Medicaid de Georgia, EE.UU. (Gráfico modificado).

Muchos de los pacientes que reciben la medicación para su depresión no llevan a término el tratamiento, y entonces hablamos de un mal uso por incumplimiento de las instrucciones médicas, que no debemos confundir con la falta de utilización porque los pacientes no son diagnosticados, no van al médico, y no reciben la atención médica adecuada. Lo que si es perceptible es por otra parte un uso abusivo, un desplazamiento de las benzodiacepinas (ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones emocionales no específicas) por los nuevos antidepresivos.

Un estudio reciente de Walton SM et al. en *Pharmacotherapy*<sup>28</sup> ha despertado gran curiosidad en los medios de comunicación por lo llamativo de sus datos. Distintos periódicos de gran tirada de los EE.UU. se han hecho eco del artículo arriba mencionado (*USA Today*<sup>29</sup>, *Wall Street Journal*<sup>30</sup>; *WebMD Health News*<sup>31</sup>; *HealthDay*<sup>32</sup>) que cuestionan las pruebas que conducen a que antipsicóticos y antidepresivos se utilicen fuera de la indicación registrada, esto es “*off-label*”. La crítica afecta en primer lugar a la carencia de soporte científico, pero también a la seguridad del paciente y al coste inapropiado que se produce socialmente. La realidad es que no hay certidumbre por la falta de ensayos clínicos que den soporte a todo esto. La crítica no se centra en decir que dichas utilizaciones sean malas, sino que no hay hechos científicos que lo justifiquen.

Desde el punto de vista del médico prescriptor hay afán exploratorio en tratamientos novedosos habida porque tanto la depresión como las psicosis son difíciles controlar. A nuestro entender este escenario no se corresponde con los criterios de la medicina científica orientada al tratamiento individualizado, que consiste en evaluar los condicionantes genéticos que pueden modificar la variabilidad de la respuesta. De ahí que muchos médicos y farmacólogos soliciten que se monitoricen estas practicas de “*off-label*”. Por otra parte, los mismos representantes de la industria farmacéutica estadounidense emiten sus comentarios sobre la ilegalidad de promocionar sus productos con indicaciones no registradas, “*off-label*”.

En la **Tabla 2** se cita una relación de fármacos, la indicación apropiada y el motivo del “*off-label*”.

<u>FÁRMACOS</u>	<u>INDICACIÓN APROBADA (EE.UU)</u>	<u>USO 'OFF-LABEL' (EE.UU)</u>
Quetiapina	Esquizofrenia	Trastorno bipolar (mantenimiento)
Warfarina	Fibrilación auricular	Enfermedad arterial coronaria
Escitalopram	Depresión	Trastorno bipolar
Risperidona	Esquizofrenia	Trastorno bipolar (mantenimiento)
Montelukast	Asma	EPOC
Bupropion	Depresión	Trastorno bipolar
Sertralina	Depresión	Trastorno bipolar
Venlafaxina	Depresión	Trastorno bipolar
Celecoxib	Lesiones articulares	Fibromatosis
Lisinopril	Hipertensión	Enfermedad arterial coronaria
Duloxetina	Depresión	Ansiedad
Trazodona	Depresión	Trastornos del sueño
Olanzapina	Esquizofrenia	Depresión
Epoetina alfa	Fallo renal crónico	Anemia por enfermedad crónica

**Tabla 2:** Distintos ejemplos de “*off-label*” donde se distinguen nueve psicofármacos, de ellos seis antidepresivos.

Entre todos ellos va en cabeza la quetiapina, comercializado en España como antipsicótico con indicaciones en la esquizofrenia y tratamiento a corto plazo de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar. El 76 % de las prescripciones de los médicos

estadounidenses para con este fármaco se realizan en el contexto de “*off-label*”, esencialmente para el mantenimiento de las fases maníacas de la depresión bipolar. Es llamativo que el precio del mercado de este medicamento por prescripción es de 207 dólares. En el 2004 la FDA impuso a este producto la advertencia “black box” del riesgo de producir hiperglucemias, hipertensión y diabetes. También en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de muerte.

Otro ejemplo de utilización de medicamentos fuera de su indicación es el aripiprazol, cuya indicación aprobada es la esquizofrenia, y por extensión se utiliza en anorexia nerviosa, trastorno bipolar, depresión grave y, síndrome de Tourette. La mirtazapina se utiliza en la ansiedad cuando su indicación es la depresión.

Uno de los factores que incentiva la prescripción “*off-label*” está relacionado con la baja satisfacción percibida en las indicaciones registradas por el médico. Un estudio documenta que la satisfacción terapéutica es estadísticamente superior en las indicaciones del registro en comparación con el “*off-label*”<sup>33</sup>. En cuanto a los antidepresivos de segunda generación una explicación relacionada con la sobre-prescripción para estas indicaciones no registradas sería que el número de éstas sea inferior a los clásicos, y la pretensión de ampliar sus horizontes.

## II. DEPRESION, MERCADO Y MEDICOS

### 1. LA DEPRESIÓN COMO REALIDAD CLÍNICA Y OBJETIVO TERAPÉUTICO

Es necesario clarificar los trastornos depresivos, su entorno social y su tratamiento, pues ha sido motivo de crítica en distintos periódicos de la prensa nacional<sup>34</sup>.

La depresión es una enfermedad psiquiátrica con una prevalencia que oscila entre el 3 y el 5%. A lo largo de la vida puede presentarse entre un 10 y un 20% de la población. En los EE.UU. se estima que un 16% de los individuos a lo largo de su vida la padecerán, con repercusiones económicas de unos 83.100 millones de dólares anuales. A nivel mundial el 35% de los pacientes neurológicos tienen por diagnóstico depresión, que en datos de la OMS se corresponden con 121 millones de personas.

La depresión es una enfermedad muy importante para la salud pública por su alta prevalencia, discapacidad física que cursa con gran limitación en la autonomía del paciente que repercute en toda la sociedad y no tiene fronteras en su expansión. La pregunta es ¿el aumento de pacientes con depresión se debe a un mejor diagnóstico, o es que realmente aumenta la depresión en el mundo?. Se estima que cerca del 90% de los pacientes depresivos no van al médico y por ende, ni se diagnostican ni se tratan. Es la segunda causa de absentismo laboral, y su crecimiento según la OMS es que para el año 2020 ocupe la segunda posición entre todas las morbilidades. Se presupone que al menos una quinta parte de la población tendrá un episodio depresivo a lo largo de su vida (**Figura 6**). Esta patología aumenta con la edad, y las mujeres duplican a los hombres. Además hay un salto cualitativo, pues a partir de los 55 años la prevalencia de la misma corresponde a los dos tercios de la enfermedad. La depresión tiene un componente hereditario aunque no se dispone del conocimiento de los genes implicados. El pronóstico de esta entidad nosológica es mucho peor cuando se combina con la ansiedad. Además tan solo un tercio de los pacientes con depresión están debidamente diagnosticados. Y en cuanto a los tratados, el incumplimiento terapéutico es del 20%.

En la depresión hay dominio de síntomas tales como la pérdida del ánimo, del interés por la actividades usuales, la presencia de fatiga / cansancio, los sentimientos de inutilidad, la falta de concentración, los deseos de muerte, la pérdida de apetito / de peso, el insomnio, la agitación o el retraso psicomotor, entre otros, y que pueden acompañarse de somatizaciones con distinta intensidad. Cuando se confirman cinco o más síntomas se llega al diagnóstico de depresión unipolar mayor, y se instaura el tratamiento. El médico general y de familia es quien con mayor frecuencia hace estos diagnósticos, superando con creces la estadística de los médicos psiquiatras, aunque la relación entre el generalista y el psiquiatra sea muy estrecha.

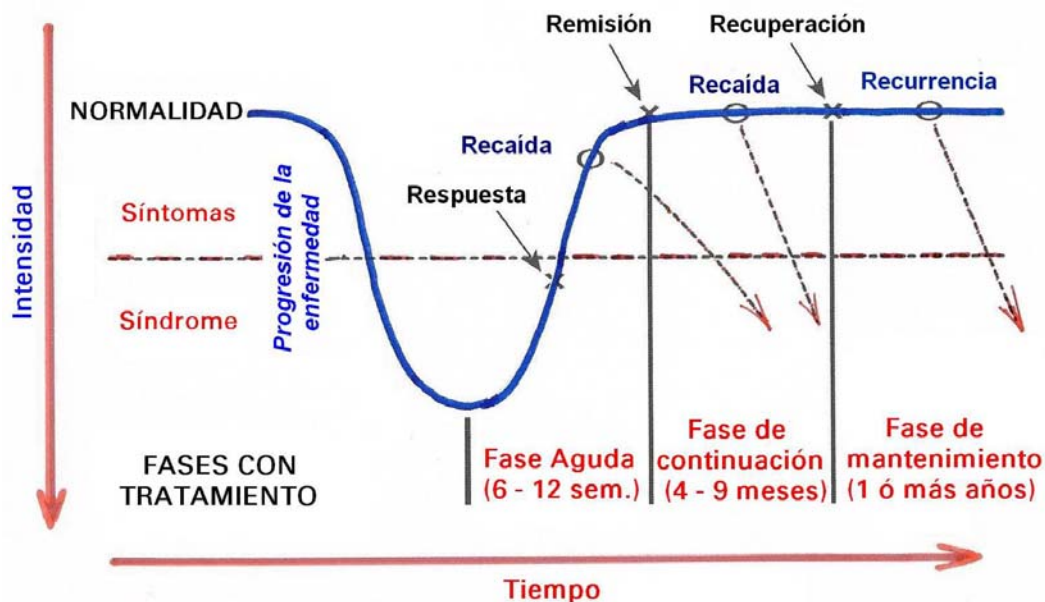
Habitualmente se habla más de trastornos depresivos que de depresión mayor habida cuenta de la heterogeneidad y problemas de clasificación de esta enfermedad. Se habla de depresión reactiva o endógena, primaria o secundaria, o bien, neurótica o psicótica, cuando se pueden identificar la procedencia de los síntomas. La depresión bipolar es una variante de la enfermedad donde puede coexistir un síndrome depresivo que se alterne con estados de exaltación (manía o hipomanía). La fase *manía* no tiene que ver con la depresión al presentar el paciente actitudes de entusiasmo sin relación con su entorno.

En la clasificación de los síndromes depresivos se utiliza el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM-IV]) de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana. Se clasifican así: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastorno del estado de ánimo (donde se incluyen dos subtipos el trastorno afectivo estacional y la depresión post-parto). Aunque permite clasificar la mayoría de pacientes, hay particularidades como “*depresión neurótica*” o “*depresión atípica*” que dan pie a diversas interpretaciones. Es requisito la presencia de unos criterios específicos que una paciente ha de cumplir con los síntomas, para que se llegue a un diagnóstico.

La estrecha relación entre depresión y los estados de ansiedad conducen a perder concreción diagnóstica entre un estado y otro. Como existe la posibilidad de compartir las bases patogenéticas, así como síntomas iniciadores del cuadro es de notar que determinados pacientes con ansiedad respondan bien a los antidepresivos, puesto que existe la potencialidad de que a partir de la ansiedad se llegue a la depresión.

Aunque la depresión comparte síntomas diversos con otras patologías, muchos de los mismos se pueden atribuir a otros trastornos afectivos. Así podríamos citar al llanto, la tristeza, y la falta de interés, que pueden acompañar a los de tipo somático (pérdida de peso, alteración del sueño) y que no serían debidos a la depresión caracterizada por la persistencia de los mismos. Un paciente deprimido le falta la esperanza, y revive un pasado cargado de culpa.

Los trastornos depresivos incluyen al trastorno depresivo mayor (TDM), la distimia, la depresión y la depresión sub-sindrómica, donde se incluye a la depresión menor. El curso de la depresión puede caracterizarse por 3 fases<sup>35</sup>. Una persona puede desarrollar depresión y recuperarse, pero también presentar distintos estadios de recurrencia a lo largo de su vida.



**Figura 6:** Fases del tratamiento de la depresión mayor. Las recaídas suponen la vuelta a los síntomas depresivos del mismo cuadro, mientras que la recurrencia se considera un nuevo episodio. (Figura modificada de Kupfer DJ. J Clin Psychiatry 1991; 52 Suppl: 28).

En la **Tabla 3** presentamos una clasificación de los antidepresivos atendiendo a la secuencia de su aparición en el mercado (primera, segunda generación). En la actualidad como hemos citado con anterioridad son muchos los cuadros nosológicos (*off-label*) donde se prescriben antidepresivos. Así pues, se usan en trastornos alimenticios, fobias, estrés, enuresis, incontinencia urinaria, esto es, en una infinidad de cambios del humor asociados a estados de la vida (duelo, abandono, pérdida laboral) que se podrían resolver de otra manera. El problema al que hoy nos enfrentamos es la “*medicalización*”<sup>36</sup>, un problema bastante generalizado que hace dirigir la prescripción a los antidepresivos, esto es, que un síntoma aislado se trate fuera del contexto de la depresión. En otras palabras, hay muchos pacientes que son tratados con antidepresivos en indicaciones no reguladas, y hay pacientes –por el contrario- que carecen de su diagnóstico de depresión y de su tratamiento.

## **ANTIDEPRESIVOS**

### ***CLASICOS (Primera generación):***

- **ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS:** Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, trimipramina, clomipramina, doxepina, dosulepina.
- **ANTIDEPRESIVOS HETEROCICLICOS:** Trazodona, mianserina, maprotilina
- **INHIBIDORES DE LA MAO (Monoaminoxidasa):** Fenelcina, tranilcipromina, moclobemida.

### ***ACTUALES (Segunda generación):***

- **INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS; SSRIs):** fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram
- **INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NORADRENALINA (IRSN, SNRIs):** nefazodona (retirado por hepatopatía grave), milnazipram,
- **INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA-NORADRENALINA (ISRSA, SSNRIs):** duloxetina, venlafaxina
- **OTROS DE MÁS DIFÍCIL CLASIFICACIÓN:** mirtazapina, bupropión.

**Tabla 3:** Clasificación de agentes antidepresivos

Un estudio reciente de la utilización de los antidepresivos nos muestra que estos fármacos no aportan diferencias significativas en la clínica que permita hacer distinciones manifiestas entre ellos. Es decir, que de forma singular se signifique alguno entre el grupo aportando el valor de una mayor eficacia, o bien de la efectividad, así como mejoras distintas para con indicadores como los de calidad de vida de estos pacientes<sup>37</sup>. En definitiva, que en términos generales no exista una base que permita separar con nitidez a uno respecto a los demás, y que justifique ventajas ostensibles sobre el resto para tratar la depresión<sup>38</sup> (**Tabla 4**)

### COMPARACION DE LA EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE ANTIDEPRESIVOS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION MAYOR

FARMACO	DURACION DEL TRATAMIENTO, semanas	DOSIS, mg/día
Bupropion*	6-16	100-450
Citalopram	8	20-40
Duloxetine*	8	40-120
Escitalopram	8-24	10-20
Fluoxetine	6-12	20-60
Fluvoxamine*	6-7	50-200
Mirtazapine*	6-8	5-72
Nefazodone*	6-8	100-600
Paroxetine	6-24	20-40
Sertraline	8	50-100
Trazodone*	6	40-450
Venlafaxine	6-12	75-225

\* Ensayos clínicos donde la comparación de la eficacia y la efectividad no mostraron valores P de significación estadística

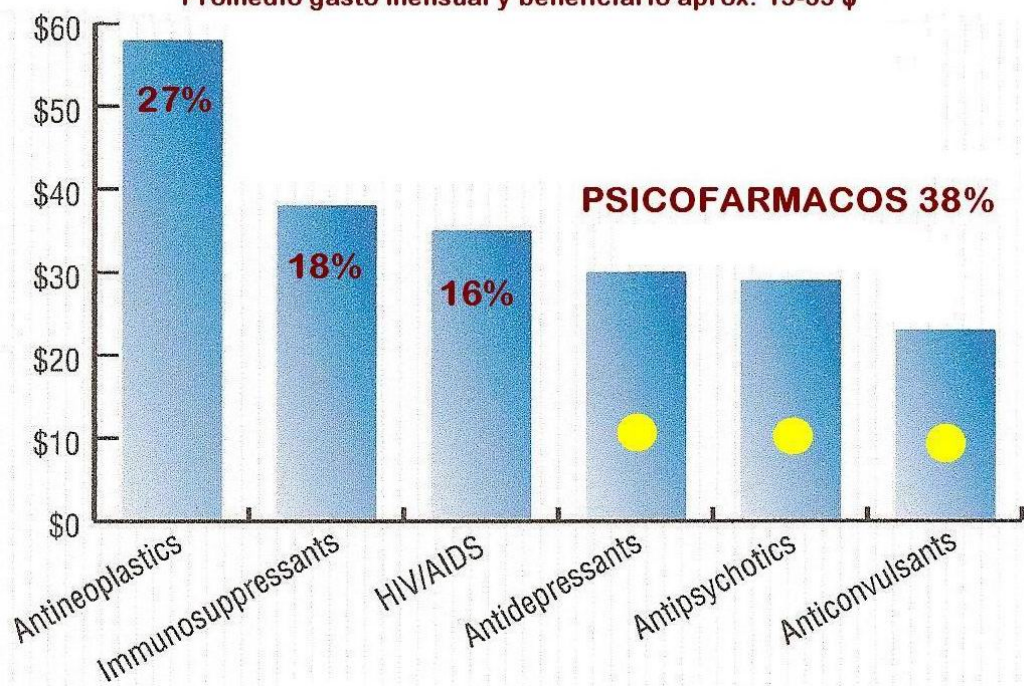
**Tabla 4:** Duración del tratamiento y dosis utilizadas en diversos ensayos clínicos analizados para con la eficacia y efectividad de los antidepresivos actuales en la depresión mayor (Clinical Efficacy Assessment - Subcommittee of the American College of Physicians. Qaseem A et al., Ann Intern Med 2008).

Los medicamentos para la depresión se sitúan entre los más costosos, y ante la alta prevalencia de diagnósticos de depresión en el momento actual, el consumo se dispara y genera la alerta económica del sistema nacional de la salud, la “sostenibilidad del sistema nacional de la salud”, y en la sociedad en su conjunto.

Ya que hemos hecho referencia a los Estados Unidos como país generador de prescripciones “off-label” destaquemos que allí el uso de psicofármacos es muy considerable. El sistema de salud Medicare nos sirve de referencia, y guarda proporción con las apreciaciones comentadas con anterioridad. Si se consideran en cuatro apartados el consumo general de medicamentos que paga Medicare, resulta que el 38 % es de psicofármacos (antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes) y que por tanto ocupan la primera posición (**Figura 7**)

## BENEFICIARIOS DE "MEDICARE" - EE.UU. GASTOS / PRESCRIPCIÓN - 30 DIAS TRATAMIENTO

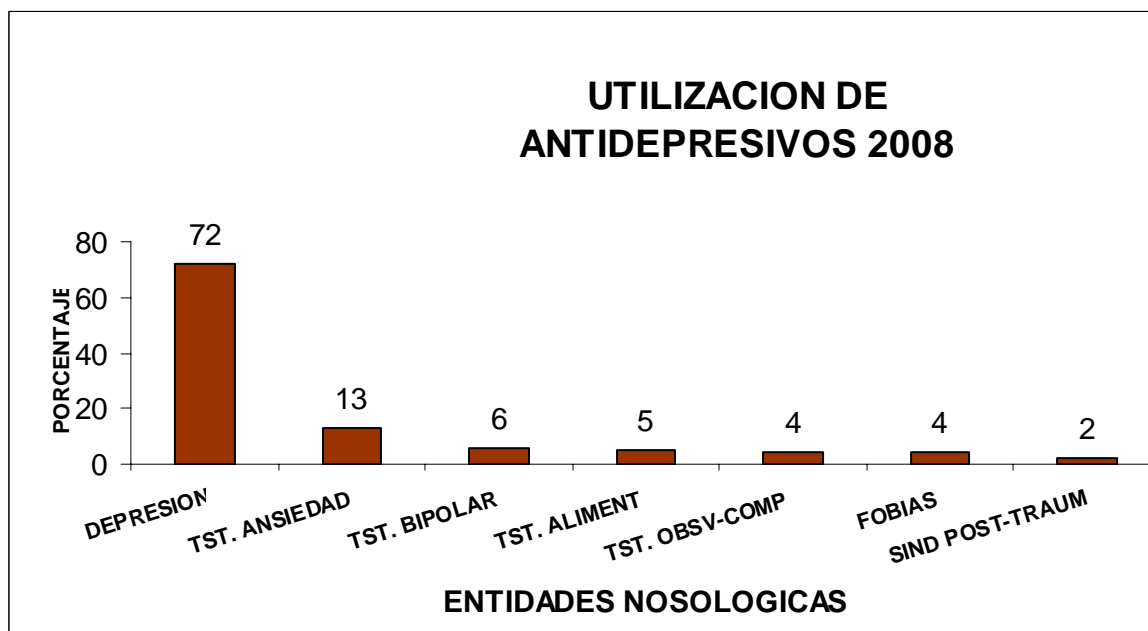
Promedio gasto mensual y beneficiario aprox. 15-35 \$



**Figura 7:** Relación de pagos por Medicare y prescripción mensual en una clasificación de seis apartados del consumo total. (Con la autorización de Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, MA, EE.UU.).

## 2. ALGUNOS DATOS SOBRE ESPAÑA

En España hay una población de 4 millones de pacientes que reciben antidepresivos. Sin embargo, los que tienen un diagnóstico de depresión son muchos menos, unos 2,9 millones. De aquí podemos deducir que hay más un millón de pacientes que reciben estos medicamentos antidepresivos, por motivos diferentes, con indicaciones que pueden tener un solapamiento. En esta parcela de "otras indicaciones" se encuentran los trastornos de ansiedad generalizada (682.000), trastornos de la angustia (308.000), trastornos bipolares (317.000). En cuanto a los antidepresivos más utilizados de la segunda generación podemos citar a la paroxetina (17%), escitalopram (19%), fluoxetina (15%), Venlafaxina (14%), sertralina (10%), citalopram (10%), mirtazapina (6%), duloxetina (7%), fluvoxamina (2%) que proceden del estudio "DepresionMonitor" de la Compañía TNS. Es interesante destacar que el comienzo de los tratamientos se distribuye entre médicos psiquiatras (55%), médicos de atención primaria (43%) y otros (neurólogos). Ante estos hechos se deduce que hay muchos médicos prescriptores de antidepresivos en la atención primaria. En cuanto al seguimiento de pacientes y posteriores prescripciones éstas se distribuyen en el 82 % en la atención primaria, y en el 18 % en los psiquiatras. Es evidente que en nuestro sistema nacional de salud el médico de atención primaria asuma la continuación de los tratamientos iniciales por el médico psiquiatra. En la **figura 8** se reseñan los consumos de antidepresivos de segunda generación en España para las entidades nosológicas más frecuentes durante el 2008.



**Figura 8:** Distribución de la utilización de los nuevos antidepresivos en España de acuerdo a las entidades nosológicas más frecuentes (Fuente TNS, diciembre 2008).

En España el consumo actual de antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo (grupo N6A) supone un gasto de alrededor de 480 millones de euros. Los antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina (N6A4) lo hacen en cifras de aproximadamente 270 millones de euros. Entre los otros antidepresivos de difícil clasificación destacamos la mirtzapina con unos 58 millones, mientras que el grupo de estabilizadores del estado de ánimo lo hacen en alrededor de 1 millón de euros.

### 3. MÉDICOS Y PRESCRIPCIÓN “OFF-LABEL”

Los médicos son sensibles a toda información que les permita obtener ventajas en el tratamiento de sus pacientes. Es de notar que sin el “marketing de la comunicación” difícilmente el mejor producto farmacéutico llegue a ser prescrito. El límite entre los contenidos de la información regulada y aquella otra “con matices”, como el “off-label” aún queda por determinar. Estas actuaciones favorecen las ventas al sector farmacéutico de una forma extraordinaria.

Las compañías farmacéuticas que invierten en I+D y que tienen como misión de compañía aportar nuevos productos reciben una gran presión por sus accionistas a que magnifiquen los resultados antes que los productos con marca, pierdan la propiedad industrial, y aparezcan los genéricos. Una compañía líder puede desear o no comercializar (mediante el rigor y la inversión en un ensayo clínico controlado) la indicación nueva por razones comerciales. (Un ejemplo de desarrollo de un producto comercializado en otra indicación lo constituye la metformina que de ser un agente hipoglucémico se utiliza “off-label” como inductor de la ovulación<sup>39</sup>). Pero también puede suceder que la Agencia Reguladora (FDA) no acepte los estudios realizados por la compañía manufacturadora para la nueva indicación. Sin embargo lo que realmente hay que tener en cuenta son las contrariedades y contrastes que pueden presentarse en la comunidad científica, ya que las propuestas de



nuevos diagnósticos / indicaciones como por ejemplo la *“fobia social”* genera dudas en la aceptación científica <sup>v</sup>.

El médico sensible a los avances terapéuticos y a las nuevas formas en el manejo de sus pacientes con trastornos depresivos, está expuesto a un sinnúmero de elementos que le conducen a una prescripción de nuevas indicaciones *“off-label”*. Aunque lo que vamos a exponer sea propio de los Estados Unidos de América (el primer mercado mundial; Norteamérica representa el 48 % de todas las ventas de medicamentos), Europa y la propia *“globalización”* asimila sus corrientes por lo que hemos de aceptar en alguna medida que también se dé en España.

Los médicos obtienen información de nuevas indicaciones a través de: a) La visita médica del *“medical representative”* que le da una documentación prolija; b) En un conferencia o en un congreso donde se exponen nuevos conceptos y criterios de actuación; c) en seminarios y otras formas de formación médica continuada; d) Webs y determinados *“blogs”* que pueden estar vinculados a la industria farmacéutica; e) En los EE.UU ciertas compañías recomiendan qué indicaciones no registradas pueden ser tratadas con sus productos utilizando para ello a la fuerza de ventas. Todo ello sin ignorar que el propio médico desee o no utilizar la *“nueva”* indicación *“off-label”*, independientemente de los intereses de la compañía.

Cuando la compañía hace esa promoción de *“off-label”* mediante la entrega de artículos científicos publicados o en las diversas manifestaciones de la formación médica continuada, esto requiere sus comentarios. Aunque sean permisivos en los EE.UU. no es menos cierto que tales procedimientos promocionales violan la legislación en Europa. Esta claro que entre lo que es formación científica y la promoción de nuevas indicaciones existen unos límites muy borrosos.

No es ético que un centro de investigación pueda estar ligado a la promoción de un producto farmacéutico, como en el caso del fármaco risperidona que su crecimiento fuera de cuarenta veces superior en diez años por la indicación del *“trastorno bipolar en niños”*<sup>40</sup>.

La prescripción *“off-label”* viene a ser en EE.UU del 31 % (The American Medical Association dice que un 40%), y oscila entre el 5 % y el 31 % en el caso de todos los psicofármacos (Radley et al 2006)<sup>41</sup>.

Uno de los problemas con mayor crítica que presenta la prescripción de indicaciones no registradas consiste en la falta de pruebas (ensayos clínicos) confirmatorios. Esto sucede en el 70 %, mientras que sólo el 30 % de las prescripciones *“off-label”* tienen un contenido científico que avale esa indicación.

Cuando se prescribe de esta manera, de forma indiscriminada, con escaso control, y falta de pruebas, se añade la ignorancia de las consecuencias en la seguridad en el manejo de estos productos. Podríamos incluso matizar, que en muchas ocasiones el propio paciente no recibe de su médico la información preceptiva, de que está utilizando un medicamento en indicaciones no registradas.

Ejemplos, en general, de utilización de medicamentos en otras indicaciones no registradas lo constituyen los corticosteroides en el dolor canceroso, AINES (antiinflamatorios no esteroideos) en dolor no artrósico, anfetaminas para contrarrestar la sedación de opioides, beta-bloqueantes en la profilaxis de la migraña, antiarrítmicos para el dolor neuropático. Así

---

<sup>v</sup> Fobia social o trastorno por ansiedad social según DMS-V es aquella situación en la que existe en el paciente un miedo excesivo a sufrir una humillación en diferentes situaciones sociales, por ejemplo en situaciones tales como hablar en público, acudir a una cita o utilizar lavabos públicos, lo que conduce al paciente a presentar actitudes de evitación ante la mayoría de situaciones sociales.

por ejemplo, la carbamazepina indicada para la “neuralgia del Trigémico”, por extensión se utiliza en la neuralgia del glossofaríngeo (no registrada). En este contexto general, los antidepresivos se utilizan para el insomnio y diversas formas de dolor.

Son por tanto, muchos los psicofármacos que se utilizan “*off-label*” como la fluoxetina, sertalina, triptófano, alprazolam, tomoxetina, bupropion, doloxetina, risperidona, gabapentina. La mirtazapina que está registrada para el tratamiento de la depresión, y sin embargo, se utiliza también en la indicación no aprobada como el trastorno de ansiedad generalizada. De forma análoga sucede para con el clonazepam, un antiepiléptico que se utiliza en distintos tipos de dolor.

Los antidepresivos son los que más se utilizan fuera de su indicación registrada en ancianos, orientados a facilitar un estado de bienestar. Para las personas con más de 65 años el uso de “*off-label*” es 5.1 vez superior a los que están por debajo de esa edad. Los hombres son más propensos, 1.5 veces que las mujeres<sup>42</sup>.

Se da la circunstancia de que antipsicóticos como aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, ziprasidona y “*Symbyax®*” (olanzapina + fluoxetina) que han sido registrados para el tratamiento de enfermedades mentales como la esquizofrenia y episodios depresivos asociados a trastornos bipolares, se utilizan en la demencia del paciente anciano. Hay trabajos que concluyen que se utilizan fuera de la indicación aprobada los antipsicóticos y los anticonvulsivantes para el tratamiento de la agresividad. Recientemente se ha hecho público una nota de la Agencia Española del Medicamento que estos fármacos producen un riesgo de mortalidad asociado<sup>43</sup>.

Los medios de comunicación tienen su impacto en las actitudes del médico prescriptor para con determinados medicamentos. De hecho las Agencias de Medicamentos emiten informes a los ciudadanos sobre la seguridad de los medicamentos que llegan al médico, y consecuentemente modifican los hábitos de la prescripción y de otras conductas médicas. Efectivamente, el número de notificaciones de efectos adversos mediante la tarjeta amarilla aumenta por este tipo de comunicación en la prensa general<sup>44</sup>. En EE.UU. la FDA utiliza la denominada “*black box*” que es una forma de alerta para con la seguridad de los productos comercializados, y el pasado junio de 2008 alertaba de esta manera con referencia a los fármacos antipsicóticos e indicaciones “*off-label*” donde pacientes geriátricos tenían un mayor riesgo de fallecimiento<sup>45</sup>.

Los datos aportados aquí son elocuentes, que no necesitan de comentarios. De ahí que por abogar por un uso apropiado de los medicamentos, trasladamos a la Administración la conclusión de que debe de generar políticas de vigilancia obligatoria post-registro destinadas a esclarecer hallazgos clínicos no científicamente demostrados que puedan poner en peligro la seguridad del paciente, y a la observancia de que además este tipo de prescripción “*innovadora*” puede representar un despilfarro económico en un sistema de salud donde todos hemos de ser eficientes.

#### **4. CONSIDERACIONES DE LO QUE DEPARA EL FUTURO**

Volvemos al comienzo de nuestro análisis, donde el paradigma de la evolución del sector farmacéutico proviene de los Estados Unidos. Y es bueno anticiparse con una “*preemptive strategy*” propia de una empresa que desea hacer su “*marketing plan*” a un plazo no demasiado largo.

El rápido crecimiento del consumo de medicamentos es un fenómeno del mundo occidental. En los países de la OCDE en el 2003 fue de un 32 % respecto al año 1998. Para los EEUU supuso un gasto de 450.000 millones de dólares<sup>46</sup>. En los EE.UU. el crecimiento

experimentado para este periodo interanual fue del 9.6 % , mientras que Alemania lo hacía con un 3.5%. (No obstante, los cambios del mercado estadounidense han producido un descenso de 1.6 % en 2007, que parecen ser reflejo de una etapa de incertidumbre relacionada con un freno al crecimiento, en parte motivado por las medidas de contención y competitivas de los genéricos). Los estadounidenses generan muchos más beneficios a la industria farmacéutica que los europeos, algo así como en dos tercios más.

La regulación impuesta para analizar y contener el gasto farmacéutico ha hecho mella y reduce significativamente los beneficios de la industria farmacéutica. Entre las medidas reguladoras figuran los controles de precios, el control del presupuesto farmacéutico, el control de beneficios por la industria, diversas evaluaciones fármaco-económicas, listados de precios de referencia, así como la promoción del consumo de genéricos.

Los precios en países occidentales llegan a ser para productos con patente un 18-67% más bajos que en EE.UU. Si tomamos como referencia a Alemania, los precios disminuyeron desde 1989 entre un 10 y un 25%. Se hace evidente el impacto negativo de la potenciación del mercado de genéricos. En algunos casos puede percibirse que afecta al nivel de innovación en nuevas moléculas a comercializar, o bien del número de lanzamientos anuales. Otros cambios producidos desde el 2007 afectan al protagonista de la prescripción, de tal manera que productos propios de la atención primaria, son prescritos por médicos especialistas (más detalles en Health Affairs)<sup>47</sup>.

Aunque no se esperan grandes cambios a medio plazo, en una situación de “crisis económica mundial” y con un descenso de comercialización del número de nuevas moléculas en el mercado farmacéutico, es de esperar una reacción innovadora por parte del sector farmacéutico que les garantice la explotación al máximo de sus productos, con un marketing más agresivo en la defensa de sus patentes, así como en la búsqueda de soluciones para conservar el “*market share*” de sus productos en los mercados. Y en la situación de “crisis global” actual se pronostica que el crecimiento para el 2009 a nivel mundial no superará el 5 %.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149: 734-750.

<sup>2</sup> Alloza JL. (Editor). *Clinical and Social Pharmacology. Postmarketing Period*. Editio Cantor-Verlag, Aulendorf, Germany, 1985. ISBN 3-87193-081-4

<sup>3</sup> Alloza JL. *Social Pharmacology: Conceptual Remarks*. *Drug Inf J* 2004; 38 : 321-329

<sup>4</sup> Tufts CSDD Impact Report, May/June 2008. Vol 10, Nr. 3

<sup>5</sup> Top 200 Prescription Drugs of 2006. [http://www.pharmacytimes.com/articles/2007-05\\_4629.asp](http://www.pharmacytimes.com/articles/2007-05_4629.asp) (Vistada el 19 julio 2008)

<sup>6</sup> Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, Bassett K, Lechin J, Kazanjian M, Evans RG, Pan R, Marion SA. How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *CMAJ (Canadian Medical Association Journal)* 2003; 169: 405-12.

<sup>7</sup> Kravitz RL, Epstein RM, Feldman MD, Franz CE, Azari R, Wilkes MS, Hilton L, Franks P. Influence of Patients' Requests for Direct-to-Consumer Advertised Antidepressants. A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293: 1995-2002.

<sup>8</sup> Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Product for Human Use. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pmf/2001-83-EC.pdf> (Visitada 12.12.08)

- 
- <sup>9</sup> Pharma marketing under attack. *Scrip* 2002 (May 3rd); 2743: 2.
- <sup>10</sup> (Editorial) Europe on the brink of direct-to-consumer drug advertising. *Lancet* 2002; 359: 1709.
- <sup>11</sup> French group wants radical change to EC review. *Scrip* 2002 (May 29<sup>th</sup>); 2750: 3.
- <sup>12</sup> Hough L, Campebel L. Pharmaceutical industry-based medical information in Canada. *Drug Inf J* 2000; 34: 1081-7.
- <sup>13</sup> E-drug: HAI Europe Press release: EC Pharma Package Article 100b: Opening the door to advertising. <http://www.haiweb.org/10122008/Issue%20Quick%20Sheet%20DTCA.pdf> - <http://www.haiweb.org/10122008/DTCA%20Chronology%20Document.pdf> (Visitada 12.12.08)
- <sup>14</sup> Formigós JA, Alloza JL. Farmacología social de la información sobre medicamentos de prescripción en Internet. *Med Clín (Bar)* 2007; 128: 504-7.
- <sup>15</sup> <http://www.socialaudit.org.uk/Default.htm> (Visitada 30 junio 2008)
- <sup>16</sup> Guidance for Industry: Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices (Draft Guidance). February 2008. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html> (Visitada 9 diciembre 2008).
- <sup>17</sup> Waters R. Bloomberg (25-12-08). Harvard Teaching Hospital Reviewing J&J Ties to Psychiatry Unit. <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=20601103&sid=atN6Se0NVbp0> (Visitada 25 noviembre 2008).
- <sup>18</sup> Kroes N. European Commissioner for Competition Policy. Antitrust: preliminary report of sector inquiry into pharmaceuticals. Opening remarks at press conference. Brussels, 28<sup>th</sup> November 2008. <http://ec.europa.eu/comm/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html> (Visitada 30 noviembre 2008).
- <sup>19</sup> Antitrust: El informe preliminar sobre la investigación del Sector Farmacéutico pone de relieve el coste de las estrategias de demora de las empresas farmacéuticas. Sanifax, 1 diciembre 2008.
- <sup>20</sup> Kanter J. Europe Accuses Drug Makers of Padding Health Care Costs. *The New York Times*, November 28, 2008.
- <sup>21</sup> Arnés H. (Piek KI, periodista). El informe de la CE denota desconocimiento del Sector. *Diario Médico* 2008, 2 diciembre, p. 4.
- <sup>22</sup> WHO Model List of Essential Medicines for Children. Second List, October 2008. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html> (Visitada 1 diciembre 2008)
- <sup>23</sup> Kapogiannis BG, Mattison DR. Adolescents in Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 655-659.
- <sup>24</sup> Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004. <http://europa.eu/scadplus/leg/es/lvb/l22148.htm#AMENDINGACT> (Visitada 10 diciembre 2008)
- <sup>25</sup> La I+D en pediátricos, "responsabilidad público-privada compartida". [http://www.correofarmaceutico.com/edicion/correo\\_farmaceutico/farmacologia/es](http://www.correofarmaceutico.com/edicion/correo_farmaceutico/farmacologia/es) (Vistada 2 junio 2008)
- <sup>26</sup> Radley D, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021-1026
- <sup>27</sup> Chen H, Reeves J, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label Use of Antidepressant, Anticonvulsant, and Antipsychotic Medications Among Georgia Medicaid Enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 972-82.
- <sup>28</sup> Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, Alexander GC, Meltzer D, Stafford R S. Prioritizing Future Research on Off-Label Prescribing: Results of a Quantitative Evaluation. *Pharmacotherapy* 2008; 28/12: 1443-1452.

- <sup>29</sup> Rubin R. USA Today. 24-11-08. Study: Off-label drugs should be researched for safety. [http://www.usatoday.com/news/health/2008-11-24-off-label-drugs\\_N.htm](http://www.usatoday.com/news/health/2008-11-24-off-label-drugs_N.htm) (Visitado 25 noviembre 2008).
- <sup>30</sup> Wang SS. Wall Street Journal. 24-11-08. Scientists Pinpoint Research Priorities for 14 Drugs Used 'Off-Label'. <http://blogs.wsj.com/health/2008/11/24/scientists-pinpoint-research-priorities-for-14-drugs-used-off-label/>; (Visitada 25 noviembre 2008)
- <sup>31</sup> Boyles S. WebMD Health News. 24-11-08. 'Off-Label' Drug Use Is Common. Report ID's 14 Drugs Prescribed for Conditions for Which They Are Not Approved by the FDA. <http://www.webmd.com/news/20081124/off-label-drug-use-common>. (Visitada 25 noviembre 2008)
- <sup>32</sup> Reinberg S. Health Day. 24-11-08. Study Calls for Greater Scrutiny of "Off-Label" Drug Use. Doctors often prescribe medicines for conditions that haven't been studied thoroughly. <http://healththay.com/Article.asp?AID=621683> (Visitada 25 noviembre 2008).
- <sup>33</sup> Kos M, Wertheimer AI, Mrhar A. Satisfaction with Pharmacotherapy for Approved and Off-Label Indications—A Delphi Study. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 649-654.
- <sup>34</sup> Rueda LG. Antidepresivos, el atajo equivocado ante los problemas. *La Razón* 2008. Sociedad, p. 30
- <sup>35</sup> Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52. Suppl: 28-34.
- <sup>36</sup> Ngoundo Mbongue TB, Sommet A, Pathak A, Montastruc JL. "Medicamentation" of society, non-diseases and non-medications: a point of view from social pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61; 309-13
- <sup>37</sup> Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forcica MA, Owens DK. Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians (Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians). *Ann Intern Med* 2008; 149: 725-33.
- <sup>38</sup> Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149: 734-750.
- <sup>39</sup> Market Insight. Nov. 14<sup>th</sup> 2008. [www.scripnews.com](http://www.scripnews.com)
- <sup>40</sup> Harris G. The New York Times. Research Center Tied to Drug Company (24-11-08). <http://www.nytimes.com/2008/11/25/health/25psych.html> (Visitada 25 noviembre 2008).
- <sup>41</sup> Radley D, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021-1026.
- <sup>42</sup> Chen H, Reeves J, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label Use of Antidepressant, Anticonvulsant, and Antipsychotic Medications Among Georgia Medicaid Enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 972-82.
- <sup>43</sup> Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios.- Ref: 2008/19.- 28 de noviembre de 2008.
- <sup>44</sup> Martin RM, May M, Gunnell D. Did intense adverse media publicity impact on prescribing of paroxetine and the notification of suspected adverse drug reactions? Analysis of routine databases, 2001-2004. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61; 224-8.
- <sup>45</sup> Wall Street Journal. Antipsychotics Will Display Drug Warning <http://online.wsj.com/article/SB121364689582978543.html.html#articleTabs%3Darticle> (Visitado 15 diciembre 2008)
- <sup>46</sup> Sood N, Vries H, Gutierrez I. The Effect Of Regulation On Pharmaceutical Revenues: Experience In Nineteen Countries. *Health Affairs* 2008 (Dec 16). <http://content.healthaffairs.org/cgi/content/full/hlthaff.28.1.w125/DC1> (Visitada el 20 diciembre 2008)
- <sup>47</sup> Health Affairs, December 16. <http://content.healthaffairs.org/cgi/content/full/hlthaff.28.1.w125/DC3> (Visitada el 27 diciembre 2008)