Centro Universitario de Farmacología (CUFAR) – Centro Colaborador OPS/OMS
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de La Plata Argentina

Manual de Procedimientos para los comités de farmacoterapéutica y selección de medicamentos

1ª edición-marzo de 2009
2ª ed. revisada y actualizada en noviembre de 2013

C.U.F.A.R.

Autores:
Dra Perla Mordujovich-Buschiazzo
Dr Martín Cañás

Colaboración: Dra Soledad Carlson

Colaboraron en la revisión y actualización (noviembre 2013): Dr. Héctor O. Buschiazzo
Cristian M. Dorati

Copyright © CUFAR. La Plata, Universidad Nacional de La Plata, 2015

Mordujovich de Buschiazzo, Perla
Manual de procedimientos para los comités de farmacoterapéutica y selección de medicamentos / Perla Mordujovich de Buschiazzo y Martín Cañas ; con colaboración de Soledad Carlson ; Héctor Omar Buschiazzo ; Cristian Dorati. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2015.
E-Book.

ISBN 978-950-34-1212-1

1. Medicamentos. 2. Farmacología. 3. Manual. I. Cañas, Martín II. Carlson, Soledad, colab. III. Buschiazzo, Héctor Omar , colab. IV. Dorati, Cristian , colab. V. Título
CDD 615.1

Mordujovich de Buschiazzo, Perla
Manual de procedimientos para los comités de farmacoterapéutica y selección de medicamentos / Perla Mordujovich de Buschiazzo y Martín Cañas ; con colaboración de Soledad Carlson ; Héctor Omar Buschiazzo ; Cristian Dorati. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2015.
115 p. ; 20x30 cm.

ISBN 978-950-34-1211-4

1. Medicamentos. 2. Farmacología. 3. Manual. I. Cañas, Martín II. Carlson, Soledad, colab. III. Buschiazzo, Héctor Omar , colab. IV. Dorati, Cristian , colab. V. Título
CDD 615.1

C.U.F.A.R.

INDICE

1. Introducción…… 3

2. Fundamentos…… 4

3. Metas y Objetivos…… 6

4. Estructura y Organización…….. 6
4.1. Principios Generales……. 6
4.2. Requisitos y características de los integrantes de la Comisión de Medicamentos…
4.3. Integración multidisciplinaria…… 7
4.4. Determinación de las fuentes de financiamiento…… 7
8

5. Funcionamiento…… 8
5.1. Asesoría a los profesionales de la salud y seguridad social…….. 8
5.2. Elaboración de políticas de medicamentos…… 9
5.3. Evaluación y selección de medicamentos para la Lsta de medicamentos esenciales. (LME)…… 9
5.4. Dinámica de funcionamiento…… 10
5.5. Evaluación de la actividad y funcionamiento…… 11

6. Procedimiento para la elaboración y actualización de la LME…….. 12
6.1. Elaboración y aplicación de una LME……. 14
6.2. Procedimiento para la inclusión y exclusión de medicamentos…… 14
6.3. Procedimiento para la elaboración y actualización de la LME…… 14
6.4. Requisitos para solicitar inclusión o exclusión de la LME……... 16
6.5. Análisis de la información…… 17

7. Validación de la LME y publicación…… 21

8. Difusión, implementación, monitoreo y evaluación de la LME…….. 22

9. LME, Formulario y Guías Terapéuticas…… 22
- *Formulario Terapéutico Nacional*…….. 22
- *Guías terapéuticas*…….. 23

Anexo 1. Declaración de conflictos de interés. …… 25
- *Formulario de declaración de conflictos de interés*…….. 27

Anexo 2. Información a aportar por las instituciones que presentan una solicitud para el ingreso o supresión de un medicamento en la LME…… 28

Anexo 3. Matriz para la evaluación de medicamentos para su inclusión en una LME….. 30

Anexo 4. Instrucciones para completar la matriz para la evaluación de medicamentos para su inclusión en una LME …… 36

Anexo 5. Interpretación de los ensayos clínicos y cálculos de NNT (uso de las calculadoras CASPe)…… 59

Anexo 6. Tutorial PubMed…… 65

Anexo 7. Tutorial Cochrane…… 91

C.U.F.A.R.

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LOS COMITÉS DE FARMACOTERAPEUTICA y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos constituyen una de las estrategias disponibles para optimizar la calidad de la atención de la salud. Su adquisición (local o por importación), producción, distribución, almacenamiento, dispensación y un uso adecuado en el paciente constituyen eslabones de una cadena de gestión que contribuyen positiva y significativamente en la mejor calidad de la atención.

Es importante considerar que si el medicamento disponible y necesario no puede ser adquirido, se invalida cualquier otra consideración acerca de su uso. Por lo tanto la accesibilidad es un importante aspecto a tener en cuenta.

Un medicamento puede ser seguro, eficaz y de calidad pero pierde todos estos atributos si no es accesible. Los medicamentos, cuando son necesarios, contribuyen a la recuperación y rehabilitación de la salud, constituyendo una herramienta importante en la práctica médica, siempre que se los use racionalmente.

Se define el Uso Racional de los Medicamentos como: “La aplicación del conjunto de conocimientos avalados científicamente y por evidencias basadas en calidad, eficacia, eficiencia y seguridad, que permitan seleccionar, prescribir, dispensar y utilizar un determinado medicamento en el momento preciso y problema de salud apropiado, con la participación activa del paciente posibilitando su adhesión y el seguimiento del tratamiento”. En esta definición se incluye todo el proceso relacionado con el acto de la prescripción, ya que existe un conjunto de acciones que requiere de conocimientos científicos, a fin de seleccionar el mejor medicamento para la patología indicada, y en donde el paciente se transforma en una persona activamente participante en su relación con el médico y su problema de salud[1].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su definición de Uso Racional de Medicamentos pone énfasis en aquellos aspectos relacionados con los pacientes,

[1] Fraguela J, Touloupas C, Farina O, Soulages G, Cañás M, Buschiazzo P de, Buschiazzo H. Informe de coyuntura. ”Mercado y Equidad en Salud”. Mayo-Junio 1998. n 74: 64-72.

tales como: “cuando los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad”[2]

Por lo tanto, en todas las situaciones en las que los cuatro requisitos anteriormente mencionados no se cumplen, se produce un uso irracional del medicamento, que ocurre en más del 50% de las situaciones de la práctica médica[3]

Los costos crecientes y la escasez de recursos a menudo limitan la compra por los sistemas de salud pública, de medicamentos suficientes para satisfacer las necesidades de la población. No obstante, con frecuencia los medicamentos se gestionan y utilizan de forma ineficiente e irracional, debido a numerosos factores, como capacitación inadecuada del personal de salud, inexistencia de programas de actualización de conocimientos y supervisión permanente, o la ausencia de **información farmacológica actual, confiable y no sesgada.**

Por otra parte, existen en general dos problemas diferentes en relación con los medicamentos: 1- utilización excesiva e irracional por parte de grupos de nuestra sociedad de altos ingresos y 2- subutilización de medicamentos, por parte de grupos poblacionales de bajo ingreso económico.

Está comprobado que un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales[4]. Tanto el proceso de selección de medicamentos como su uso racional aumentan el acceso[5] a los mismos, ya que la utilización de los

[2] OMS. Medicamentos: uso racional de los medicamentos. Nota descriptiva N.° 338. Mayo de 2010. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/

[3] OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Septiembre de 2002. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf

[4] Acceso equitativo a los medicamentos esenciales: un marco para la acción colectiva. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Marzo 2004. http://archives.who.int/tbs/ndp/s4964s.pdf

[5] Selección de medicamentos esenciales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. N° 4. Junio 2002. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.2_spa.pdf

medicamentos más costo-efectivos, permite se puede brindar cobertura a una mayor proporción de la población[6].

2. FUNDAMENTOS

Según la Organización Mundial de la Salud, el acceso a los medicamentos constituye un elemento fundamental del derecho a la salud y este a su vez, es considerado como uno de los derechos humanos inalienables que el Estado tiene la obligación de garantizar para toda la población[7]

El acceso a los medicamentos esenciales puede asegurarse garantizando principalmente cuatro componentes de la política de medicamentos: selección y uso racional, precios asequibles, financiamiento sostenible y sistemas de salud confiables.

Una Lista de Medicamentos Esenciales acorde a las características epidemiológicas del país, acompañada por información para su utilización racional provista por intermedio del Formulario Terapéutico Nacional (FTN)[8] y Guías Terapéuticas son indispensables para la aplicación de una política nacional de medicamentos orientada a promover acceso y equidad en la atención de la salud.

Es necesario destacar que cuando en algunos países se habla de "Cuadro Básico de Medicamentos (CBM)", los profesionales pueden interpretar que se trata de una lista mínima y cerrada destinada solamente al

En todos los países las autoridades sanitarias deberán disponer medidas que permitan asegurar la disponibilidad de medicamentos esenciales para garantizar acceso y equidad.
El mismo instrumento legal deberá disponer una estrategia de medicamentos genéricos y un aprovisionamiento bajo la utilización de la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LME) resguardando calidad, seguridad y eficacia.
Dentro de la Política Nacional de Medicamentos (PNM), la utilización de una LME en todas las instituciones sanitarias, constituye una efectiva estrategia para favorecer el acceso con equidad, a través de su utilización racional en toda la cadena del medicamento, desde la adquisición, producción, importación, almacenaje, distribución, dispensación, prescripción y utilización por el paciente
La PNM debe disponer que la revisión de la LME y del FTN que acompaña a la LME con información para su uso adecuado , debe efectuarse con una periodicidad no menor a dos años, y que la inclusión o exclusión de medicamentos se hará considerando la mejor evidencia disponible analizando: eficacia, seguridad, necesidades sanitarias, disponibilidad y costo/efectividad.

[6] Propuesta regional para la implementación de una estrategia nacional de uso racional de medicamentos. 2009 – 2011.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1268&Itemid=1180&lang=es
[7] Hans Hogerzeil. Essential medicines and human rights: what can they learn from each other?. Bulletin of the World Health Organization. May 2006, 84 (5): 371-375.
[8] FTN. Formulario Terapéutico Nacional 11 Ed. COMRA. 2010.

primer nivel de atención. Por este motivo se recomienda remplazar ésta designación por la de "Lista de Medicamentos esenciales (LME) o Lista Nacional de Medicamentos esenciales (LNME), donde el concepto de esencial involucra que responde a las necesidades prioritarias de la población en todos los niveles de atención, y con impacto positivo en la salud pública. Este concepto contempla el costo en su evaluación sin ser éste un factor limitante.

Un formulario terapéutico se diferencia de una Lista de medicamentos El primero posee, aunque en forma resumida, información básica sobre los medicamentos incluidos: nombre genérico, indicaciones terapéuticas, dosis, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones, y su clasificación terapéutica; siendo opcional los nombres comerciales y los respectivos precios[9].

En cambio, una lista de medicamentos posee solamente su denominación por nombre genérico (DCI: denominación común internacional), su ubicación o clasificación terapéutica o ATC (anatómica, terapéutica y química) y datos sobre su presentación y vías de administración. Ejemplos de ambos son el Formulario Modelo de la OMS[9],[10] y la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS[11],[12]. Ambas herramientas, la Lista y el Formulario, son instrumentos básicos e indispensables para la política de medicamentos de los países. Se puede disponer de excelentes medicamentos pero estos requieren información que permita a prescriptores y dispensadores su uso adecuado

3. METAS Y OBJETIVOS DEL COMITÉ DE FARMACOTERAPÉUTICA (CFT)

Metas

Contribuir a optimizar la calidad de la atención de la salud de la población a través del uso costo-efectivo de los medicamentos, cuando ellos son necesarios[13, 14]

[9] WHO Model Formulary 2008. http://www.who.int/selection_medicines/list/en/
[10] WHO Model Formulary for Children 2010 . http://www.who.int/selection_medicines/list/en/
[11] WHO Model List of Essential Medicines. 18th List (April 2013). http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf
[12] WHO Model List of Essential Medicines for Children. 4° List (April 2013. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/4th_EMLc_FINAL_web_8Jul13.pdf
[13] Comités de farmacoterapia Guía práctica. OMS 2003. http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf
[14] Jaume Puig Junoy, Salvador Peiró. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Revista Española de Salud Pública, 2009; 83: 59-70. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17083105

Objetivos

- Elaborar , implementar y mantener actualizado un sistema de formulario que comprende una Lista de medicamentos esenciales (LME), un formulario terapéutico nacional (FTN) y guías terapéuticas (GT) basados en evidencia y en las necesidades sanitarias de la población
- Garantizar por medio de las LME, FTN y GT que los profesionales de la salud puedan usar adecuadamente medicamentos seguros, costo- efectivos y de buena calidad para resolver los problemas de salud de la población
- Monitorear la aplicación práctica, seguimiento y evaluación del uso de la LME, FTN y GT en el país
- Contribuir a monitorear el uso de los medicamentos a través de vínculos de investigación con Universidades, centros de investigación y centros de Farmacovigilancia (FVG)
- Contribuir a optimizar el uso de los medicamentos en el país a través de la elaboración y realización de estrategias dirigidas a los prescriptores, dispensadores, enfermos y la comunidad

4. ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DE UN COMITÉ DE FARMACOTERAPÉUTICA

4.1. Principios generales de la creación de un CFT

En los distintos niveles de atención de la salud en los que se utilicen medicamentos, para el tratamiento de los problemas que se consultan, es necesario contar con comités de farmacoterapéutica encargados de seleccionar los medicamentos necesarios y desarrollar actividades destinadas a su uso racional. Así es que en los hospitales, ministerios de salud provinciales y nacionales, centros de salud distritales se requiere el funcionamiento de un CFT. Ellos deben contar con el apoyo total de las autoridades sanitarias para que puedan desempeñarse en beneficio de la comunidad[15].

[15] OMS. Comités de farmacoterapia - Guía práctica. 2003. http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/

4.2. Requisitos y características de los integrantes del Comité de Farmacoterapéutica

Los integrantes del CFT deberán:

- Tener competencia técnica para la tarea a efectuar. Se debe asegurar la realización de actividades de capacitación destinadas a optimizar su desempeño, contribuyendo así a la construcción de la capacidad intrínseca de los equipos de trabajo de cada país.
- Poseer una trayectoria científica y ética reconocida, con la competencia y el perfil profesional requerido, conocido por su integridad, honestidad y dedicación y sin relación directa o indirecta con fabri cantes o distribuidores de medicamentos.

Requisitos para los Comités de Farmacoterapéutica

- **Competencia técnica**
- **Trayectoria científica y técnica reconocida**
- **Integridad, honestidad y dedicación**
- **Perfil profesional multidisciplinario: Médico clínico, infectólogo, pediatra, farmacólogo, epidemiólogo, farmacéutico y profesional con experiencia en manejo de programas de medicamentos.**
- **Declaración anual de " conflictos de interés" para garantizar independencia de fabricantes o distribuidores de medicamentos**
- **Designación formal y con duración definida por las autoridades sanitarias**

- Tener una designación formal por la autoridad sanitaria correspondiente, por un periodo de dos años, en los términos establecidos por la legislación del país.
- Presentar en forma anual una "Declaración de conflicto de intereses" con la finalidad de garantizar su independencia de los fabricantes o distribuidores de medicamentos. **(ver Anexo 1)**

4.3. Integración multidisciplinaria Se requiere contar con profesionales provenientes de áreas multidisciplinarias involucradas en la salud de la población, como por ejemplo: un internista, un infectólogo, un pediatra, un farmacólogo, representantes de enfermería, un farmacéutico, representantes de la dirección de la institución, un médico clínico, un médico sanitarista, un especialista en búsquedas sistemáticas de información sobre medicamentos y tratamientos, un especialista en análisis y evaluación crítica de estudios de investigación y un profesional con

experiencia o formación en administración de programas de medicamentos e insumos. Se podrá invitar, en sesiones especiales, a representantes de Programas de control de enfermedades (malaria, TBC, HIV-Sida) u otras áreas de la salud para tratar temas específicos (ej. oncólogos).

4.4. Determinación de las fuentes de financiamiento

EN los casos en que los comités de farmacoterapéutica pertenecen al organigrama de los Ministerios de salud o de instituciones de la Seguridad Social, los honorarios de sus miembros provendrán de las instituciones en las que desarrollan sus actividades

De lo contrario, los CFT deben ser capaces de determinar fuentes de financiación para costear sus propias actividades, como las reuniones o los honorarios para sus miembros, así como las actividades que recomienda poner en práctica: programas de formación, elaboración de protocolos terapéuticos normalizados, o examen y supervisión de la utilización de fármacos.

Se debe garantizar que el financiamiento no provenga de fuentes relacionadas con la adquisición, importación, producción, venta y/o distribución de medicamentos

5. FUNCIONAMIENTO DEL COMITÉ DE FARMACOTERAPÉUTICA (CFT)

Se designará un presidente o coordinador y un secretario del Comité de Farmacoterapéutica a dos miembros del mismo relacionados con la salud pública, profesionales responsables, conocidos y respetados a los que se asignará horas de trabajo suficientes para el desempeño de sus funciones en el CFT y para desempeñar otras tareas relacionadas con las reuniones.

Esta designación estará en manos de la autoridad sanitaria correspondiente de acuerdo al CFT de que se trate

Un comité de farmacoterapéutica puede asumir muchas funciones, debiendo decidir cuáles adoptará como prioritarias. Esta decisión puede estar condicionada por las capacidades y la estructura existentes en su ámbito de actuación.

5.1 Asesoría a los profesionales de salud y seguridad social

El CFT puede asesorar sobre todas las cuestiones, políticas y directrices relativas a la selección, distribución y utilización de los medicamentos, realizando

C.U.F.A.R.

recomendaciones que luego podrán ser implementadas en posteriores instancias decisorias

5.2 Elaboración de políticas del medicamento

El CFT es el organismo adecuado que con mayor experiencia y formación en farmacoterapia y gestión de los medicamentos puede contribuir en la elaboración de las políticas de medicamentos y de los instrumentos y procedimientos para dicha política. Estas normativas servirán de base para otras recomendaciones que el CFT pueda realizar posteriormente. Las políticas farmacéuticas pueden variar de unos países a otros, pero todos deberían contar con políticas específicas relativas a los aspectos siguientes:

- Criterios para la selección de medicamentos del listado de medicamentos esenciales (LME);
- Criterios y normas para la utilización ocasional o de excepción de medicamentos no incluidos en el listado
- Definiciones de niveles de prescripción principalmente para medicamentos de alto costo y/o de uso restringido, para garantizar un uso adecuado por parte de especialistas (como antibióticos de tercera generación o medicamentos oncológicos)

5.3 Evaluación y selección de medicamentos para la lista de medicamentos esenciales

La selección para la Lista de medicamentos Esenciales (LME) se sustenta en las necesidades sanitarias de la población y en segundo lugar, que estos medicamentos cumplan determinados requisitos: poseer pruebas de eficacia, efectividad, seguridad y calidad adecuadas. Cumplimentados estos, se seleccionará el de menor costo posible.

La función más importante de un CFT es la evaluación y selección de medicamentos con los criterios antes mencionados para conformar la lista de medicamentos esenciales. La evaluación de medicamentos exige conocimientos específicos en el tema y una dedicación de tiempo considerable, así como un enfoque riguroso e independiente. Deben examinarse las pruebas documentadas

acerca de la eficacia, seguridad, calidad y costo de todos los fármacos propuestos para su inclusión en la LME. Debe realizarse una revisión periódica de los mismos ya que los costos y las indicaciones sufren modificaciones, surge información nueva sobre seguridad y se comercializan medicamentos nuevos. El tipo de documentos que examinará el comité para la toma de decisiones será función de los conocimientos de sus miembros. Ellos pueden incluir: publicaciones primarias sobre medicamentos (estudios experimentales u observacionales) y tratamientos, o secundarias y terciarias como revisiones sistemáticas y meta análisis, guías terapéuticas, formularios publicados basados en evidencia, boletines independientes y libros de texto reconocidos y actualizados para los temas en los que la información de los libros es relevante y confiable[16],[17],[18].

5.4 Dinámica de funcionamiento del CFT

- Se reunirá en forma periódica y con una frecuencia definida por sus integrantes y el coordinador, considerándose optimo que no sea menor a una reunión mensual. Se establecerán mecanismos para garantizar la presencia de la mayoría de sus miembros en todas las reuniones. Es deseable que se lleven a cabo las gestiones necesarias para que las instituciones representadas en el CFT brinden apoyo y facilidades para que sus representantes participen en forma continua. Un mecanismo aceptable para esta finalidad es que exista un titular y un suplente en representación de cada institución sanitaria. Se exigirá un % de presencia en las reuniones y se permitirán no más de 2 ausencias consecutivas para poder participar de las decisiones.
- El Presidente del Comité de Farmacoterapéutica coordinará el desarrollo de las reuniones y a través de una secretaría administrativa, será el encargado de la convocatoria a sus integrantes y en los casos en que sea necesario de ampliar la misma a especialistas en áreas determinadas sobre temas específicos. Cada convocatoria deberá incluir la agenda de trabajo, los documentos

[16] Uso de fuentes de información sobre medicamentos. Unidad 3. http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/urm_modulo1_unidad3_remediar.pdf

[17] J. González de Dios. Búsqueda bibliográfica en Biomedicina y Ciencias de la Salud: estrategias para optimizar la gestión del conocimiento. http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/TS_busqueda_bibliografica_biomedicina_ciencias_salud.pdf

[18] OMS. Guía de la Buena Prescripción. Manual práctico. 1998. http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s/

complementarios y las actas de la reunión anterior. Estos materiales se pondrán a disposición de los integrantes con suficiente antelación para permitir su evaluación antes de la reunión. Estos documentos deben ser conservados en forma permanente en la sede del CFT.

- El Secretario del CFT será el encargado de llevar un libro de actas de las reuniones, quedando además registrados y archivados en el Comité de FT, los informes presentados por los miembros del mismo correspondientes a las evaluaciones de las solicitudes de inclusión/exclusión de medicamentos. Estos deberán incluir las razones de las decisiones y la evidencia científica en la que se basaron, con la finalidad de garantizar la transparencia del funcionamiento del comité.
- Se efectuará un seguimiento (reevaluación) de los medicamentos incluidos en la última lista. A través de este procedimiento se pretende rectificar o ratificar las decisiones tomadas (inclusiones y/o exclusiones) en la edición precedente.
- Se procederá a la formación de subcomités para abordar problemas específicos cuando se considere necesario Un ejemplo de ello son los subcomités designados para tomar decisiones en el capítulo de antimicrobianos (patologías infectológicas). Estos subcomités deberán presentar sus informes que serán considerados por el CFT para su toma de decisiones.
- Desarrollará sus actividades en forma coordinada con el sistema de gestión de suministros del país y/o con los organismos encargados de las compras, bajo los mismos principios, criterios y metodología. Es recomendable que los responsables de los sistemas de gestión designen un representante para la integración de este Comité (CFT)
- La LME, se tomará como base para la realización de estudios de investigación (EUM) y para los programas de capacitación para el uso racional de los mismos, para lo cual se deberán establecer vínculos con las universidades y centros de investigación que estén desarrollando dichas actividades.
- Se efectuará una revisión bianual de la LME iintercalando esta actividad con la de su implementación, incluyendo difusión, monitoreo y evaluación de la misma. Esta revisión se nutrirá de las solicitudes que reciba el CFT hasta el período designado a tal efecto y de las propuestas que vayan realizando los

propios miembros del comité. El Presidente del Comité asignará responsabilidades específicas a los integrantes del Comité para desarrollar las diferentes actividades del Comité: Revisión y actualización de la LME, programas para su implementación, difusión, monitoreo y evaluación. La implementación se refiere a las estrategias destinadas a la aplicación de la LME en los distintos escenarios sanitarios y que deberá estar garantizada por las reglamentaciones existentes en cada país.

5.5 Evaluación de la actividad y funcionamiento del CFT

Se establecerá una instancia para evaluación del trabajo del CFT, relevante para mejorar su actuación e impacto. Es importante que se utilicen indicadores en la evaluación del impacto del CFT, de modo que éste pueda comprobar si está alcanzando sus metas y objetivos y pueda justificar ante la administración la necesidad de obtener un apoyo continuado.

Algunos indicadores básicos que puede utilizar el CFT para su autoevaluación surgen a través de las siguientes preguntas:

- ¿Dispone el CFT de un documento que señale sus atribuciones, así como sus metas, objetivos, funciones y composición?
- ¿Está el CFT incluido en el organigrama de la autoridad sanitaria?
- ¿Se ha asignado una partida presupuestaria a las funciones del CFT?
- ¿Dispone el CFT de criterios establecidos y autoridad para la selección de medicamentos?
- ¿El CFT conoce cuántos medicamentos contiene la LME del país?
- ¿Existen criterios reglamentados para la inclusión o eliminación de medicamentos de la lista y para la solicitud del uso de medicamentos no incluidos en la lista?
- ¿Ha organizado el CFT actividades de formación sobre farmacología?
- ¿Se han realizado actividades de capacitación organizadas y conferencias para el personal de atención de la salud?
- ¿Existe una biblioteca establecida y tiene el personal acceso a la misma?
- ¿Se realizan normalmente actividades de formación para la actualización de los conocimientos médicos?
- ¿Dispone el personal de un servicio de información farmacológica?

C.U.F.A.R.

Otros indicadores de procesos

- Nº de reuniones realizadas
- % de asistencia promedio
- Nº de solicitudes evaluadas y respondidas
- Nº de medicamentos incluidos
- Nº de medicamentos excluidos
- % de medicamentos incluidos
- Tiempo promedio de evaluación de cada medicamento
- % de decisiones basadas en resultados de ECCA y/o meta-análisis?
- Promedio de estudios evaluados en los medicamentos incluidos

Otros indicadores de resultados

- Nº de instituciones sanitarias que usan la lista
- Nº de actividades de difusión de la lista
- Utilización por la seguridad social
- Nº de EUM publicados, que incluyen medicamentos de la LME
- Nº de instituciones académicas que utilicen como referencia el LME
- Nº de menciones o referencias a la LME en los periódicos nacionales

6. CRITERIOS Y PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA LME

La OMS define a los Medicamentos Esenciales como aquellos que satisfacen las necesidades de asistencia sanitaria de la población y que por lo tanto deben estar disponibles en todo momento, en cantidades adecuadas, en las formas farmacéuticas y dosis apropiadas. Estos medicamentos se deben seleccionar teniendo en cuenta pruebas científicas de eficacia, seguridad y la mejor relación costo/efectividad[19]

Este concepto de medicamentos esenciales se vincula con la Declaración de Alma Ata (1978). En ella se planteaba la estrategia de la Atención Primaria de la Salud como

[19] Jaume Puig Junoy, Salvador Peiró. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Revista Española de Salud Pública, 2009; 83: 59-70. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17083105

instrumento para llegar a la ansiada meta de "Salud para Todos" en el año 2000 y a los medicamentos esenciales y a su uso racional como un instrumento para ese fin[20].

A partir de 1977, la Organización Mundial de la Salud propuso una Lista Modelo de medicamentos esenciales, elaborada por un comité de expertos de nivel internacional, para ser utilizada por los distintos países como Listado de referencia para cubrir las necesidades sanitarias de la mayoría de la población. La Lista Modelo de la OMS fue resistida al comienzo por muchos médicos que se sintieron amenazados en su "libertad de prescripción", y se la consideró despreciativamente como una lista para el tercer mundo. Lamentablemente la meta de salud para todos en el 2000 no se ha cumplido y confluyeron para ello numerosos factores, muchos de los cuales dependen de otras políticas públicas y de situaciones socioeconómicas en los países. En la década del 90 y ante la crisis económica que comenzaron a sufrir algunos países de altos ingresos, se extendió a ellos también el uso del concepto de medicamentos esenciales, ya que se reconoció la validez científica de su aplicación. Desde entonces se ha difundido a nivel mundial en forma conjunta la Lista de OMS y el concepto de medicamentos esenciales, con su valor asociado al uso racional de los medicamentos.

La existencia y utilización de una Lista Modelo de Medicamentos Esenciales garantiza contar con los medicamentos más seguros y eficaces para tratar las patologías de la mayoría de la población.
En los sistemas de salud operativos, debe existir disponibilidad permanente de los medicamentos esenciales en cantidades y formas farmacéuticas adecuadas, con calidad garantizada, con información suficiente para su correcto uso y a un precio asequible para los particulares y la comunidad. Se pretende que la aplicación del concepto de medicamentos esenciales sea flexible y adaptable a muchas situaciones distintas. Es una responsabilidad de cada país determinar cuáles son los medicamentos concretos que se consideran esenciales para el mismo[14].

[20] OMS. Declaración de ALMA-ATA. 1978. http://www1.paho.org/spanish/dd/pin/alma-ata_declaracion.htm

6.1. Elaboración y aplicación de una LME

La LME será útil para la salud pública cuando esté acompañada de políticas y Guías clínico terapéuticas basadas en evidencia que aseguren su correcta aplicación.

¿Cuáles son los aspectos más importantes que deben contemplarse para su elaboración?

- Definición clara de los destinatarios de la LME: los prescriptores, dispensadores y el departamento de adquisiciones de medicamentos del escenario sanitario en el que se aplicara la lista.
- Metodología y criterio para la revisión y actualización de la LME
- Metodología y criterio para la selección de medicamentos
- Procedimiento claro, independiente y transparente para la toma de decisiones respecto a la inclusión y/o exclusión de medicamentos de la lista
- Procedimiento explícito para la solicitud de medicamentos no incluidos en la lista, en situaciones excepcionales o de emergencia (Instituciones públicas, Seguridad Social o Profesionales de Salud)

6.2. Procedimiento para la inclusión y exclusión de medicamentos

La Lista de Medicamentos Esenciales requiere su revisión periódica a fin de actualizar su contenido, respondiendo a variaciones en las necesidades sanitarias y/o a la posible aparición en el mercado farmacéutico de medicamentos innovadores, es decir, de medicamentos que ofrecen beneficios terapéuticos a la población (mayor efectividad y/o menor riesgo). Esto es válido para cualquier escenario sanitario al que esta destinada.

Las instituciones de salud del sector público solicitan la inclusión o exclusión de medicamentos de la LME nacional conforme a los requisitos necesarios de acuerdo al formulario elaborado para tal efecto **(Anexo 2).** También se habilitará la solicitud para su presentación por médicos particulares, que deberán cumplir idénticos requisitos**.**

Con la finalidad de que el comité pueda organizar sus actividades es fundamental que no trabaje "a demanda", es decir, que en todo momento puedan ingresar solicitudes de inclusión a la Lista para su evaluación. Se recomienda fijar un período de tres semanas, con la frecuencia anual o bianual en que la Lista es revisada y actualizada por el comité.

Las solicitudes tienen que estar completas para que puedan pasar a la fase de evaluación por el comité.

Se ofrecerá una extensión de tiempo de 30 días para recibir aquellas solicitudes que fueron devueltas para ser completadas.

6.3. Criterios para la elaboración y actualización de la LME

En el proceso de elaboración de la lista de medicamentos esenciales de cada país los criterios para la selección de los medicamentos incluirán numerosos factores, tales como los patrones epidemiológicos, la infraestructura y recursos económicos disponibles, la capacitación y experiencia del personal disponibles y otros elementos relacionados con la población en la que se aplicarán (factores genéticos, demográficos y ambientales)

Las Listas de medicamentos pueden estar destinadas al sistema público o privado, y dentro del público, pueden ser para los niveles nacional, provincial, municipal o para unidades de atención primaria, así como también pueden ser listas para instituciones de la seguridad social o para programas especiales. Estos últimos pueden estar dirigidos a problemas de salud específicos tales como: Tuberculosis, VIH-SIDA, oncológicos, malaria, etc.

Los criterios y metodología que se describen a continuación, son válidos con muy pequeñas modificaciones, en los distintos escenarios sanitarios mencionados.

La selección de los medicamentos debe estar sustentada en evidencias que incluyan información sobre determinados parámetros básicos que se definen a continuación[21],[22]: Cada uno de ellos podría ameritar un análisis más exhaustivo.

- **Necesidad sanitaria del medicamento**: se requiere relevar la prevalencia/ incidencia de la enfermedad para la que se indica el medicamento, dato que amerita la búsqueda de la información epidemiológica correspondiente. Esto es válido para las listas requeridas en todos los escenarios sanitarios arriba mencionados.
- **Eficacia**: grado en que una determinada intervención produce un resultado beneficioso en ciertas condiciones y medido en el contexto experimental de un

[21] J. R. Laporte, G. Tognonni. Principios de epidemiología del medicamento. 2° Edi, 2010. http://www.icf.uab.es/pem/libro.htm

[22] J. R. Laporte. Principios básicos de investigación clínica. Astra Zeneca, Barcelona 2001. http://www.icf.uab.es/llibre/pdf/Pbic.pdf

ensayo clínico controlado (ECC). Es necesario diferenciar eficacia para variables clínicas subrogadas (ej. glucemia, presión arterial, etc.) y para variables clínicamente relevantes (ej morbimortalidad)[23, 24].

- **Efectividad**: Grado en que un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se administra bajo las condiciones habituales de la atención clínica a un grupo de pacientes y es capaz de modificar positivamente el desarrollo de la enfermedad en los grupos poblacionales de estudio (estudios pragmáticos) La efectividad de un medicamento es influenciada por las características especiales de cada población (genética, alimentación, factores ambientales) y por la forma en que el mismo es utilizado por el paciente.
- **Seguridad**: parámetro que representa un concepto inverso al de riesgo y que está relacionado con la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos y la gravedad de los mismos. Cuando se evalúa un medicamento no alcanza con conocer su eficacia sino que la misma debe ser balanceada con el riesgo al que se expone a los pacientes. Ningún medicamento es inocuo. Cuando los medicamentos son aprobados para su comercialización se conoce parcialmente la seguridad de los mismos, conocimiento que se completa con su uso (Fase IV ó de post comercialización)
- **Conveniencia**: parámetro en el que se analizan diferentes aspectos relacionados con los probables pacientes a los que se indicará el medicamento y que pueden modificar el efecto del tratamiento con el mismo, como son tener en cuenta las probables contraindicaciones, co-morbilidades, o posibilidad de interacción con otros medicamentos que esté tomando el paciente así como también las formas farmacéuticas a elegir y la posibilidad de pautas de administración, que aseguren una mejor adhesión al tratamiento.
- **Costo**: se considera, en principio el precio del medicamento teniendo en cuenta la forma farmacéutica y pauta de dosificación seleccionada, expresándose el tratamiento en precio por unidad de tiempo (por día, por semana, por mes). Es deseable contar con estudios de costo-efectividad del medicamento para la

[23] Variables subrogadas en investigación y en la práctica clínica. E-butlletigroc. 08/04/09. http://w3.icf.uab.es/notibg/item/713

[24] Ignacio Ferreira-Gonzáleza, Pablo Alonso-Coellob, Ivan Solàb, Valeria Pacheco-Huergoc, Antònia Domingo-Salvanyd, Jordi Alonsod, Víctor Montorie, Gaietà Permanyer-Miraldaa. Variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos. Rev Esp Cardiol. 2008;61:283-90. http://www.revespcardiol.org/es/composite-endpoints-in-clinical-trials/articulo/13116656/

indicación correspondiente realizados en el país en el que el medicamento se va a utilizar. Estudios realizados en otros países pueden ser orientadores, cuando falten los estudios locales.

- **Adecuada relación costo/efectividad**: cuando se dispone de medicamentos que tienen similar relación entre su eficacia y seguridad, la elección debe basarse en la costo/efectividad del tratamiento. Esta evaluación incluye no sólo los costos directos sino también los indirectos ((otras intervenciones terapéuticas necesarias, enfermería, internación, ausencia al trabajo o a la escuela, etc.)

En función de la definición de estos criterios básicos la OMS (1999) ha elaborado los siguientes criterios de selección:

- Sólo se deben seleccionar los medicamentos de los que existe información sólida y suficiente sobre su eficacia y seguridad obtenida en estudios clínicos, y de los que existen datos objetivos sobre el uso general en diversos ámbitos sanitarios.
- Cada medicamento seleccionado debe estar disponible en una forma que permita asegurar que su calidad, incluida su biodisponibilidad, sea la adecuada; debe comprobarse además su estabilidad en las condiciones de almacenamiento y uso previstas.
- Cuando dos o más medicamentos son aparentemente similares en lo que se refiere a los criterios anteriores, la elección de uno u otro debe hacerse teniendo en cuenta las características farmacocinéticas del medicamento, su adecuación a la situación clínica del paciente y para asegurar la mejor adhesión al tratamiento.
- En algunos casos, pueden influir también en la elección otros factores, como son las consideraciones en el ámbito local de disponibilidad de fabricantes o de instalaciones de almacenamiento.
- La mayoría de los medicamentos esenciales deben estar formulados con un solo principio activo. Los productos formulados como combinación a dosis fijas de principios activos, son aceptables sólo cuando la dosis de cada ingrediente se ajusta a las necesidades de una población determinada y cuando se ha comprobado que la combinación es preferible, en términos de

C.U.F.A.R.

efecto terapéutico, seguridad o adhesión al tratamiento, a la administración independiente de cada principio activo.

- Los fármacos se identifican en la Lista mediante la denominación común internacional (DCI) o nombre genérico, sin referencia a marcas comerciales o fabricantes específicos.

Todos los CFT deben acordar de forma explícita sus propios criterios, teniendo en cuenta los principios enunciados por OMS, para la selección de medicamentos, de modo que el proceso sea objetivo y basado en pruebas de evidencia científica. Los criterios de selección de fármacos y el procedimiento para proponer nuevas inclusiones a la LME deben publicarse. Es necesario destacar que no todas las pruebas científicas tienen la misma validez, debiéndose utilizar las que posean un nivel probatorio más alto de evidencia disponible

C.U.F.A.R.

Criterios de selección de medicamentos para la elaboración y/o actualización de una Lista

1-Requerimientos básicos.

- Necesidad sanitaria
- Eficacia
- Efectividad
- Seguridad
- Costo-efectividad

} basados en evidencias

2- Otros requerimientos

- Conveniencia (contraindicaciones, interacciones, co-morbilidades, pautas de dosificación)
- Calidad
- Biodisponibilidad
- Estabilidad
- Disponibilidad de fabricantes o de instalaciones de almacenamiento
- Formulaciones con un solo principios activo (excepto cuando las CDF ofrecen beneficios terapéuticos)
- Expresados con su denominación genérica o Denominación Común Internacional(DCI)

1 - Eficacia (en condiciones ideales), efectividad (eficacia en condiciones reales) y seguridad del medicamento.

Para seleccionar un medicamento, o al recomendar su utilización para un grupo de pacientes, deben evaluarse en forma conjunta eficacia y seguridad, de modo tal que pueda observarse si existe un beneficio neto favorable al medicamento frente a las otras opciones de tratamiento. La eficacia y la seguridad son criterios fundamentales, centrados en la capacidad de los fármacos para conseguir una mejora de salud y definir su relación beneficio-riesgo. Se trata de determinar qué fármaco presenta una mejor relación **beneficio-riesgo** para una indicación o problema de salud específico. La elección de un fármaco para una indicación dada se basará en identificar el que demuestre, **comparativamente,** un balance

beneficio-riesgo superior al del resto de alternativas terapéuticas o, en caso de que no haya ensayos clínicos comparativos directos, que disponga de una mayor evidencia en el balance eficacia-riesgo, habiendo medido la eficacia en forma de variables o desenlaces que valoren la relevancia clínica y que hagan referencia a la morbimortalidad (variables duras).

En el caso que el medicamento propuesto carezca de evidencias sobre eficacia para variables clínicas relevantes (morbi-mortalidad) de la enfermedad para la cual se propone, habiendo ya disponibles en el mercado medicamentos para la misma indicación que ya han demostrado eficacia sobre dichas variables, se rechazará la inclusión del mismo explicándose las razones. En el caso que el medicamento presente dichas pruebas se continuará la evaluación revisando la información relativa a riesgo y riesgo comparativo con placebo o medicamentos alternativos, y luego su costo efectividad.

2- Una estimación del costo del tratamiento (y de los ahorros potenciales) si se autoriza el fármaco debe incluir los costos del medicamento y su tratamiento. Y dentro de lo posible contar con estudios de costo-efectividad.

3- La calidad del fármaco que puede considerarse adecuada si está registrado por el organismo de regulación nacional y quien asegura la calidad de la cadena de suministro (en lo relacionado a la producción, almacenamiento y transporte). Los medicamentos seleccionados deberán estar disponibles en el país en forma que permita asegurar su calidad y biodisponibilidad adecuadas. Deberá considerarse también su estabilidad en las condiciones de almacenamiento y uso previstas.

4- la disponibilidad comercial del fármaco, si bien es deseable no es indispensable, ya que ante la necesidad de un principio activo que no tiene formulación comercial en el mercado, su inclusión en la LME está destinada al solo hecho de incentivar a los fabricantes de dicho medicamento para su futura producción.

En este punto es necesario tener en cuenta el grado de certeza o nivel de evidencia con el que conocemos el balance beneficio-riesgo del medicamento.

C.U.F.A.R.

Existen numerosas propuestas elaboradas por distintas instituciones con la finalidad de la realizar la evaluación de la calidad de las evidencias disponible y la fuerza de las recomendaciones que se deriven de las mismas. En los últimos años una de las propuestas que ha sido aceptada por un número muy grande de instituciones de salud es la del grupo GRADE.

A continuación presentamos como modelo dos enfoques para evaluar la calidad de la evidencia: la de **SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network)** y la del grupo **GRADE**

Niveles de SIGN[25],[26]

1++	Metaanálisis **de alta calidad**, revisiones sistemáticas de ensayos clìnicos aleatorizados o ensayos clìnicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis correctamente **realizados**, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo **riesgo de sesgo**
1-	Metaanálisis; revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto **riesgo de sesgo**
2++	Revisiones sistemáticas de **alta calidad** de estudios de casos y controiles o de cohortes, o estudios de casos y controles o de cohortes con un riesgo **muy bajo** de influencia de factores de confusión, sesgo o azar y una **probabilidad alta** de que la relación sea causal.
2+	Estudios de control de casos y controles o de cohortes correctamente realizados, con un **riesgo bajo** de influencia de factores de confusión, sesgo, o azar y una **probabilidad moderada** de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto **riesgo** de influencia de factores de confusión, sesgo, o azar y un **riesgo significativo** de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (Observaciones clínicas y series de casos)
4	Opiniones de expertos.

[25] J. Primo. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Enfermedad Intestinal al dìa. 2003: 39-41. http://dianacuesta.files.wordpress.com/2009/07/niveles-de-evidencia-y-grados-de-recomendacion1.pdf
[26] Sing Published Guidelines. http://www.sign.ac.uk/guidelines/

Categorías GRADE: (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GRADE –Calidad de la evidencia-I

Calidad de la Evidencia	Definición
Alta	Nueva investigación es muy probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto
Moderada	Nueva investigación es probable que tenga impacto sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y pueda cambiar esa estimación.
Baja	Nueva investigación es muy probable que tenga impacto sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y pueda cambiar esa estimación.
Muy Baja	Cualquier estimación de efecto es incierta

GRADE – Calidad de la evidencia-II

Calidad Evidencia	Diseño Estudio	Más baja si…	Más alta si…
ALTA	ECC	• Limitaciones en estudios - 1 serias - 2 muy serias • Inconsistencias - 1 serias - 2 muy serias • Relación indirecta - 1 serias - 2 muy serias • Imprecisión - 1 serias - 2 muy serias • Sesgo de publicación - 1 serias - 2 muy serias	• Efecto más grande + 1 grande +2 muy grande • Dosis - Respuesta + 1 evidencia de gradiente • Sesgos plausibles • Sugiere un resultado espúreo si no hay efecto
MODERADA			
BAJA	Estudio observacional		
MUY BAJA			

GRADE – Calidad de la evidencia-III

Recomendaciones FUERTES	- Métodos fuertes - Efectos grandes y precisos - Pocos aspectos negativos
Recomendaciones DEBILES	- Métodos débiles - Efectos pequeños - Sustanciales aspectos negativos

- Los medicamentos seleccionados deberán estar disponibles en el país en una forma que permita asegurar que su calidad y biodisponibilidad sean adecuadas. Deberá considerarse también su estabilidad en las condiciones de almacenamiento y uso previstas.
- Se priorizará la selección de medicamentos formulados con un solo principio activo. Las formulaciones con combinaciones a dosis fijas se aceptarán sólo cuando se garantice mayor eficacia, seguridad u observancia que la administración independiente de sus principios activos.

Cuando dos o más medicamentos son similares en los criterios anteriores, la elección de uno u otro deberá tener en cuenta las características farmacocinéticas y pautas de dosificación que garanticen mejor adhesión al tratamiento por parte del paciente.

En la comparación de costos deberá considerarse el costo del tratamiento completo y no sólo el costo por unidad. Se priorizará la selección de medicamentos formulados con un solo principio activo. Las formulaciones con combinaciones a dosis fijas se aceptarán sólo cuando se garantice mayor eficacia, seguridad u observancia que la administración independiente de sus principios activos.

Cuando el informe esta preparado se envía por vía electrónica a todos los miembros del comité una copia del mismo para su lectura y corrección.

C.U.F.A.R

7. PROCEDIMIENTO PARA LA EXCLUSION DE UN MEDICAMENTO DE LA LME

Si se ha añadido a la lista un nuevo medicamento por su mayor eficacia, mayor seguridad o mejor costo-efectividad, se deberá considerar seriamente la exclusión del fármaco presente previamente en la lista del formulario para la misma indicación. Si el medicamento nuevo es mejor, no es razonable seguir manteniendo en la lista un medicamento antiguo y peor. Por otra parte, es razonable estudiar la exclusión de medicamentos de la lista en la revisión periódica de la misma, con la finalidad de que ésta no crezca en forma irracional y permanezcan en los mismos medicamentos que no son la mejor opción de tratamiento en términos de su beneficio/riesgo y costo/efectividad

La exclusión de un medicamento se efectuará en base a la consideración de la información existente sobre su relevancia sanitaria y la relación beneficio/riesgo y/o costo-efectividad del mismo. La solicitud puede ser presentada por un profesional/Institución sanitaria o más habitualmente proviene de los mismos miembros del CFT ante nueva información de seguridad del fármaco o en la revisión bianual de la LME.

8. PROCEDIMIENTO DE INCLUSION DE MEDICAMENTOS A LA LME

- **Requisitos para solicitar inclusiones a la LME**

Las solicitudes de inclusión de medicamentos deben ser presentadas en un formulario estándar **(ver anexo 2).** El personal administrativo del CFT será el encargado de revisar si las solicitudes de inclusión de un nuevo medicamento están ó no completas. En el caso en que no lo estén, desde el área administrativa se devolverán a los solicitantes para que sean completadas. Solo las solicitudes completas ingresarán al CFT para su consideración.

- **Flujo de la solicitud cuando ingresa al CFT**

Cuando termina el plazo de recepción de solicitudes de incorporación y/o de exclusión de la Lista, se convoca a una reunión del CFT en el que se va a entregar cada pedido para su análisis a un miembro del comité. Los tiempos de que se dispone para la

evaluación de los medicamentos son acordados de común acuerdo con el comité, ya que los mismos son variables, dependiendo de cada caso en particular.
Teniendo en cuenta estos criterios generales se procederá a desarrollar la siguiente sistemática para evaluar un medicamento para su inclusión en una Lista:

- Se utilizará una matriz para incorporar información sobre los estudios clínicos que se analizan **(Anexo 3)**
- En primer lugar se deberá formular la pregunta clínica que permita identificar estudios que documenten los efectos del tratamiento que se evalúa, estableciéndose en ella los desenlaces (outcomes) elegidos
- Se realizará una búsqueda sistemática y revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia y eficacia comparada del medicamento para la indicación solicitada, ampliando la búsqueda provista en el formulario de solicitud de inclusión. Se utilizarán herramientas de apoyo para la evaluación de la información. **(Anexos 4 , 5, 6 y 7)**
- Al explicitar los criterios y decisiones en relación a la selección de medicamentos, se deberá indicar el tipo de pruebas en las cuales se basan. La categorización del grupo GRADE es el método más aceptado por instituciones de salud internacionales
- En el caso de que el medicamento propuesto carezca de evidencias sobre eficacia para variables clínicas relevantes (morbi-mortalidad) de la enfermedad para la cual se propone el medicamento, patología par la cual ya existen otros medicamentos con pruebas de eficacia para dichas variables, se rechazará la petición de inclusión del mismo explicándose las razones.
- En el caso en que el medicamento presente dichas pruebas se continuará la evaluación revisando la información relativa a riesgo y riesgo comparativo con placebo o medicamentos alternativos y luego su costo efectividad siguiendo los criterios ya explicados (ver análisis de información).
- Cuando dos o más medicamentos son similares en los criterios anteriores, se elegirá el que presente mejor costo efectividad.

C.U.F.A.R.

- En un segundo paso se elegirá el que presente las características farmacocinéticas y pautas de dosificación que garanticen mejor adhesión al tratamiento por parte del paciente.
- Las decisiones serán tomadas luego de haberse discutido los argumentos científicos basados en evidencia presentados a la comisión y por consenso de sus integrantes, con la presencia de por lo menos el 75% de sus miembros.
- Si se ha añadido a la lista un nuevo medicamento por su mayor eficacia, mayor seguridad o menor precio, se deberá considerar seriamente la eliminación del fármaco presente previamente en la lista del formulario para la misma indicación, por los siguientes motivos: a-Si el medicamento nuevo es mejor, no es razonable seguir manteniendo en la lista un medicamento antiguo y peor; b- por otra parte, es razonable estudiar la exclusión de medicamentos de la lista con la finalidad de que ésta no crezca en forma irracional y permanezcan en la misma, medicamentos que no son la mejor opción de tratamiento en términos de su beneficio/riesgo y costo/efectividad
- La exclusión de un medicamento se efectuará en base a la consideración de la información existente sobre su relevancia sanitaria y la relación beneficio/riesgo y/o costo-efectividad del mismo
- Se elaborará un informe resumiendo las conclusiones en base a la evidencia disponible sobre relevancia sanitaria del medicamento, eficacia, , eficacia comparativa, efectividad, riesgo, riesgo comparativo y costo efectividad del medicamento propuesto, concluyendo con la recomendación acerca de la aceptación o rechazo de la propuesta. Este informe quedará registrado en la Comisión y se enviará con una nota de respuesta a la institución sanitaria que solicitó la inclusión o exclusión de la LNME, garantizando así la transparencia del proceso.

C.U.F.A.R.

9. VALIDACIÓN DE LA LME Y PUBLICACIÓN

- La LME se presentará para su aprobación ante las autoridades sanitarias correspondientes
- Una vez aprobada por las mismas se efectuará la edición, publicación oficial y evento de lanzamiento de la nueva edición de la LME en acto público con presencia de las autoridades sanitarias y profesionales de la salud
- Se implementarán las estrategias de distribución, difusión, monitoreo y evaluación de la nueva edición de la LME

10. DIFUSIÓN, IMPLEMENTACIÓN, MONITOREO Y EVALUACIÓN DE LA LME.

Con la finalidad de que la LME constituya una herramienta en la promoción del uso racional del medicamento, el CFT deberá garantizar su adecuada difusión y distribución a los profesionales de la salud y a otros comités de medicamentos de instituciones sanitarias, garantizando la articulación de acciones comunes con el Ministerio de Salud, a través de un plan de acción conjunto y sostenible en el tiempo. En este sentido, se planteará la necesidad de realización de reuniones de sensibilización a niveles institucional, regional y nacional con la participación activa de autoridades sanitarias y de profesionales de la salud de los distintos niveles de atención. Se implementará un programa de difusión de los conceptos de medicamentos esenciales, uso racional de medicamentos, importancia de la Lista de medicamentos seleccionada en base a evidencias de la mejor relación beneficio/riesgo/costo y de contar con un Formulario terapéutico nacional que provea al prescriptor de información necesaria para un uso adecuado de los medicamentos elegidos.

EL CFT programará un programa de seguimiento de los nuevos medicamentos incorporados a la Lista con el objeto de realizar una farmacovigilancia dirigida de los mismos.

C.U.F.A.R.

11. LME, FORMULARIO Y GUÍAS TERAPÉUTICAS

Se coordinarán las actividades de los CFT con los equipos de trabajo que elaborarán el Formulario Terapéutico Nacional (FTN) y las Guías terapéuticas nacionales que son dos instrumentos de la política de medicamentos basados en evidencia que garantizan un uso racional de los medicamentos y una optimización de la calidad de la atención farmacéutica de los problemas de salud de la población

Formulario Terapéutico Nacional

El formulario terapéutico nacional (FTN) es una publicación que reúne toda la información importante sobre los medicamentos de la lista de medicamentos esenciales, necesaria para un uso adecuado de los mismos. Siguiendo el modelo del Formulario de la OMS, el FTN contiene una lista ordenada alfabéticamente y por categorías terapéuticas de todos los fármacos de la LME y una sección sobre el uso de los fármacos, que incluye las indicaciones, basadas en la información sobre eficacia documentada en los estudios clínicos, las dosis, contraindicaciones, efectos secundarios y adversos, las interacciones medicamentosas y el precio. Se pueden incluir apartados sobre su uso en poblaciones especiales (adultos mayores, niños, mujer gestante y lactante), y una Guía de interacciones. Idealmente, el manual debería incluir una sección en la que se indiquen qué medicamentos son los de primera elección y cuales se pueden usar en segunda elección para tratar las enfermedades más frecuentes en la región.

El CFT puede decidir qué información se ofrece para cada medicamento, en función de lo que se haya aprobado para uso en el lugar; por ejemplo, la inclusión de algunas, pero no todas, las formas farmacéuticas, potencias, indicaciones de uso, etc. Un formulario correcto y completo ofrecerá excelente información sobre los medicamentos incluidos para su adecuado uso por el personal sanitario, Para que el FTN se utilice realmente por los prescriptores en su actividad cotidiana, se sugiere que su tamaño no sea muy voluminoso, (de bolsillo), tiene que distribuirse ampliamente (idealmente a todos los prescriptores), actualizarse periódicamente y haber sido elaborado de un modo transparente y participativo. El Formulario modelo de la OMS disponible en formato electrónico, puede ser un buen punto de partida para desarrollar un formulario local.

Guías Terapéuticas

Junto con las LNM y el FTN las Guías Clínico terapéuticas constituyen otro instrumento de la política de medicamentos que permite optimizar el uso de los mismos.

Las Guías terapéuticas (GT) y los protocolos terapéuticos constituyen instrumentos que utilizados conjuntamente con estrategias formativas destinadas a promover su uso adecuado, han demostrado su eficacia para impulsar las prácticas correctas de prescripción.

En los últimos años se ha modificado la definición de qué son las Guías, y a partir de 2011, el Instituto de Medicina de EE UU, planteó la siguiente definición:[27]"Son documentos informativos que incluyen recomendaciones que pretenden optimizar la atención a los pacientes, que están basados en una revisión sistemática de la evidencia y una evaluación de los beneficios y riesgos de las diferentes opciones alternativas de atención"

Los protocolos son enunciados rígidos que establecen una secuencia de actividades para el manejo de una condición clínica específica. Existe una secuencia lógica y precisa de las actividades listadas[28] deben contener información sobre las características clínicas, criterios de diagnóstico, tratamientos sin fármacos y con fármacos (de primera, segunda y tercera elección) y criterios de remisión.

Al contrario de lo que suele argumentarse, las GT no limitan a los prescriptores; les sirven como orientación, pero sigue siendo responsabilidad de éstos decidir los tratamientos adecuados.

LA GT deben estar basadas en evidencia confiable relacionada a efectividad clínica, seguridad y costo-efectividad y todas las recomendaciones de la guía tienen que estar vinculadas a la evidencia y con referencias y explicitando el grado de fuerza de la recomendación.

El único problema que hay que tener presente cuando se preparan Guías basadas en evidencia está resumido en dos frases brillantes que han sido destacadas en un excelente boletín independiente, el de Navarra[29] que dicen

[27] IOM. Institute of medicine. Finding what Works in Keath Care: Standards for Systematic Reviews. Wash-Ington, DC: The National Academies Press, 2011
[28] Joughin C. Clinical Guidelines and Protocols. Luton and Dunstable Hospital NHS Trust,1997)
[29] Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Volumen 20, n° 1, Enero – febrero, 2012

…"Lo primero y más importante es que las guías no pueden ser mejores que la evidencia que las sustenta"[30]…

…El verdadero problema – insiste David Healy-, es que la industria farmacéutica controla la evidencia científica en la que se basa la práctica médica"[31]…

La mera introducción de las GT no garantiza un tratamiento adecuado de los pacientes. Se requiere promover una intervención educativa activa para la diseminación efectiva de las GT

Las GT son muy útiles para:

- Disminuir la inaceptable variabilidad en la práctica médica.
- Permitir a los profesionales de distintas disciplinas llegar a un acuerdo acerca del tratamiento e idear un marco de calidad contra el cual se puede medir la práctica.
- Orientar a los profesionales de la salud sobre el diagnóstico y el tratamiento de determinados cuadros clínicos.
- Ofrecer a los prescriptores una justificación para las decisiones de prescripción que adoptan de conformidad con las GT.
- Ofrecer un punto de referencia para juzgar la calidad de las prescripciones;
- Ayudar a estimar de forma eficiente las necesidades de fármacos y a establecer prioridades para su adquisición y almacenamiento.

Las GT plantean los problemas siguientes:

- Su elaboración es una labor lenta y difícil, y consume recursos humanos y financieros
- Puede existir dificultad para contar con un equipo interdisciplinario que evite que las recomendaciones estén influidas por la experiencia de los que elaboran la GT. (cuando no es interdisciplinaria)
- Puede existir dificultad para contar con integrantes del grupo elaborador que acepten declarar su carencia de conflictos de interés (elemento fundamental para contar con la transparencia necesaria de las GT)
- Puede existir dificultad para conseguir la participación de profesionales con conocimiento, habilidades, tiempo y recursos para realizar una adecuada búsqueda de información y posterior análisis crítico de la misma.
- La falta de actualización periódica conduce a la obsolescencia de la Guía
- Puede existir provisión de información errónea a los prescriptores, lo que es perjudicial cuando la misma es inexacta, incompleta o no se basa en las mejores evidencias científicas.
- Las GT tienen que tener como objetivo prioritario ofrecer el mejor tratamiento disponible para los pacientes

[30] Wright JD, Pawar N, Gonzalez JSR, Lewin SN, Burke WM, Simpson LL et al. Scientific Evidence Underlyng the American College of Obstetricians and Gynecologists `Practice Bulletins. Obstet Gyneco 2011; 118 (3): 505-512
[31] Elliot C. White Coat, Black Hat: Adventures on the Dark Side of Medicine Boston: Beacon Press, 2010

EN todo el mundo ha existido una gran preocupación por la calidad de las GT lo que ha generado un proceso de evaluación de éstas conforme a criterios definidos. El primero que se utilizó fue el establecido por la red SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) (SIGN 1999)

Un grupo de profesionales que se dedicaban a desarrollar guías junto con investigadores se reunieron con el objetivo de mejorar la evaluación de las guías que redundaría en una mejoría de su calidad. Ellos constituyeron una colaboración llamada "Appraisal of Guidelines Research & Evaluation," ó, AGREE**.** y luego surgió en Europa otra metodología denominada Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe, (AGREE) (Biomed 2000).

Dada la gran importancia de las GT para el control y el fomento de un uso más racional de los medicamentos, un CFT debe estar muy interesado en su elaboración y en la promoción de su uso. Cuando el CFT está decidido a iniciar este tipo de trabajo. se aconseja centrarse inicialmente en las enfermedades más prevalentes, de mayor importancia clínica ,más costosas o en aquellas enfermedades cuyo tratamiento sea frecuentemente sub óptimo o suponga un uso ineficiente de los recursos económicos.

C.U.F.A.R.

ANEXO 1

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los conflictos de interés surgen cuando una persona con un interés primario, se encuentra indebidamente influenciado por un interés secundario, que puede ser económico o personal[32]
Supongamos que nos ofrecen participar, de alguna manera, en un Congreso Internacional en París, Chicago o Atenas y nos pagan honorarios, inscripción, viaje, estadía y lucro cesante ¿Mantendríamos la ecuanimidad al juzgar los resultados de una prueba terapéutica o el valor de una técnica diagnóstica si los proveedores del fármaco en prueba o de los reactivos o aparatos de la técnica diagnóstica son quienes tuvieron la atención de facilitarnos la participación en el Congreso? Por supuesto que seríamos ecuánimes. Somos, creemos o nos vemos íntegros. Pero, si publicamos los resultados de la prueba terapéutica o la técnica diagnóstica en un trabajo original, revisión, comentario, editorial o carta y no aclaramos que recibimos las atenciones antes enumeradas y alguien nos lo recuerda ¿No nos sentiríamos incómodos y hasta sospechados de parcialidad? ¿Qué pensaríamos –lectores íntegros– de la revista que publicó ese trabajo, revisión, comentario, editorial o carta sin pedirle a los autores que declaren esas atenciones? Porque "para que una revista sea de valor debe publicar información con autoridad, al día y libre de influencia comercial". Este ejemplo de un conflicto de intereses es extremo y casi ridículo, pero la realidad supera la exageración

Las consideraciones de salud pública tienen una importancia primaria en todo el trabajo técnico de las **Comisiones de Medicamentos e Insumos de los países latinoamericanos y del Caribe.** Es necesario que se tomen los recaudos necesarios para asegurar que se alcanza la mejor evaluación posible de la evidencia científica, con el fin de tomar una decisión, en una atmósfera independiente y libre de presiones directas o indirectas. Así, para asegurar la integridad e imparcialidad técnicas del trabajo de esta Comisión, es necesario evitar situaciones en las cuales intereses financieros u otros pudieran afectar el resultado final del trabajo.

¿Qué es un conflicto de interés?
El conflicto de interés significa que el experto o algún familiar cercano, o la unidad administrativa con la cual el experto tiene una relación de dependencia, tiene interés financiero u otro que podría influir indebidamente la posición de los expertos en relación al tema que se esta considerando. Un conflicto potencial de interés sería cuando existe un interés que puede afectar o puede ser percibido que afecta la objetividad e independencia del experto.

Diversos tipos de intereses financieros u otros, personales o con la unidad o la institución con la cual el experto tiene una relación de dependencia, pueden ser considerados y la siguiente lista, que no es exhaustiva, se proporciona como una guía

[32] Understanding Financial Conflicts of Interest. NEJM 1993; 329 (8): 573 – 576.
http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199308193290812

de análisis de diferentes tipos de conflictos de interés. Por ejemplo, los siguientes tipos de situaciones deben ser declarados:

1. Ser propietario actual de una sustancia, una tecnología o un proceso (ej. propiedad de una patente), que será considerado dentro - o relacionado de otra manera con el tema de - la reunión o trabajo;

2. Poseer un interés financiero actual, ej. partes o acciones, en una entidad comercial con un interés en el tema de la reunión o del trabajo.

3. Poseer un empleo, consultoría, u otra posición durante los últimos 4 años, sea pago o no, en cualquier entidad comercial que tenga un interés en el tema de la reunión/trabajo, o una negociación en curso, en relación a un empleo futuro u otra asociación con dicha entidad comercial;

4. Estar involucrado en la realización de cualquier trabajo o investigación pago durante los últimos 4 años comisionados por una entidad comercial con intereses en el tema de las reuniones o trabajo;

5. Recibir o haber recibido pago u otro apoyo durante el período que cubre los últimos 4 años, o expectativa de ayuda financiera en el futuro, de una entidad comercial con un interés en el tema de la reunión o trabajo, aún si no comportara ningún beneficio al experto en forma personal pero que beneficia su posición o la de su unidad institucional, ej. una concesión o beca u otro pago, o financiación de una consultoría.

Cómo completar esta declaración:
Ver Formulario anexo.
Cualquier interés financiero u otro que podría constituir un conflicto de interés verdadero, potencial o evidente se debe declarar (1) con respecto a Ud. mismo o a su familiar más cercano a con respecto a la unidad institucional con la cual usted tiene una relación de dependencia.
Solo se necesita informar el nombre de la entidad comercial y la naturaleza del interés, no es necesario especificar cantidades (aunque si usted considera esta información relevante para determinar el conflicto de interés, puede incluirla).
En relación a los artículos 1 y 2 en la lista anterior, el interés debe ser declarado solo si es actual. Con respecto a los artículos 3, 4 y 5, debe ser declarado cualquier interés durante los últimos 4 años. Si el interés no sigue vigente, indique por favor el año en que terminó. Con respecto al artículo 5, el interés cesa cuando un puesto o una beca financiada no siguen siendo ocupados, o cuando finaliza el apoyo para una actividad.

CUFAR

Evaluación y resultado:

La información remitida por usted será utilizada para determinar si los intereses declarados constituyen un conflicto de interés verdadero, potencial o evidente.

Tal conflicto de interés podrá, dependiendo de la situación, dar lugar a (i) que se le pida su no participación en la parte de la discusión o trabajo que afecta dicho interés, (ii) que se le pida que no participe en la reunión o el trabajo.

La información contenida en este formulario puede ponerse a disposición de personas que no pertenecen a la Comisión de medicamentos e Insumos sólo cuando sea cuestionada la objetividad de la reunión o del trabajo, de manera tal que las autoridades sanitarias consideren que brindar la información va a favor de los mejores intereses de la Institución y sólo después de haberlo consultado con usted.

C.U.F.A.R.

FORMULARIO DE DECLARACION DE INTERESES

Nombre ……
Cargo:……

¿Tiene usted o alguien de su familia algún interés financiero u otro tipo en cualquier fabricante o proveedor de productos farmacéuticos, que pueda ser considerado un conflicto de interés real, potencial o aparente?

Sí: □ No: □ Si es sí, por favor brinde detalles en los casilleros abajo.

Tiene o ha tenido, durante los últimos 4 años, un empleo u otra relación profesional con alguna entidad directamente involucrada en la producción, manufactura, distribución o venta de medicamentos, o directamente ha representado los intereses de una entidad semejante?

Sí: □ No: □ Si es sí, por favor brinde detalles en los casilleros abajo.

Tipo de interés; por ejemplo, patentes, acciones, empleo, asociación, pagos	Nombre de la entidad comercial	Es propiedad suya, de su familia o de su unidad de trabajo?	Se trata de un Interés en vigor? (En caso contrario, señale el año en que dejó de tener vigencia)

Existe algo más que pudiera afectar su objetividad o independencia en la reunión o trabajo, o sobre la percepción por otros de su objetividad o independencia?

_____
_____

Declaro que la información brindada es correcta y que no se me conoce ninguna otra situación de conflicto de interés real, potencial o aparente. Me comprometo a informarlo de cualquier cambio en estas circunstancias, incluyendo si surge algún tema durante la reunión o el trabajo mismo.

_____ _____
Firma Fecha

_____ _____
Nombre Apellido

ANEXO 2

INFORMACIÓN A APORTAR POR LA INSTITUCIÓN O PROFESIONAL QUE PRESENTA UNA SOLICITUD PARA EL INGRESO O EXCLUSION DE UN MEDICAMENTO A LA LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES (del País)

1. Resumen de la propuesta de inclusión, exclusión o modificación.
2. Nombre de la Institución sanitaria y profesional responsable que efectúa la propuesta.
3. Denominación Común Internacional (DCI), nombre genérico del medicamento. Clasificación ATC.
4. Estructura química, formas farmacéuticas cualitativas y cuantitativas registradas en el país y el país de origen.
5. Países en que está autorizada su venta
6. Marcas registradas en el país.
7. Información respecto de la relevancia de la patología (prevalencia) en el marco de la Salud Pública.(información epidemiológica sobre la carga de morbilidad y población destinataria)
8. Detalles del tratamiento (indicación para la que se propone en el país y en el país de origen, régimen de dosificación, duración; referencia a guías terapéuticas de la OMS y a otras guías terapéuticas del país u otros países (NICE; US, etc.) explicitar necesidad de servicios o conocimientos prácticos especiales para el diagnóstico o tratamiento)
9. Descripción de beneficios y características farmacocinéticas, farmacodinámicas y fármaco-económicas respecto de otros medicamentos de la LME incluidos para la misma patología.
10. Existencia de estudios de beneficio/riesgo y costo/efectividad. Adjuntar especialmente estudios comparativos respecto de otros medicamentos del mismo grupo farmacológico ya incluídos en la lista.
11. Resumen de la eficacia comparada en diversas situaciones clínicas:
    - Evidencia clínica hallada (estrategia de búsqueda, identificación de exámenes sistemáticos, razones para seleccionar o excluir determinados datos)
    - Resumen de los datos disponibles (evaluación de la calidad, estimación de la magnitud del efecto, resumen de los resultados)
    - Resumen de las evidencias disponibles de la eficacia comparada
12. Resumen de la evidencia comparada respecto al riesgo:
    - Estimación de la exposición total de pacientes hasta el momento
    - Descripción de los efectos secundarios y reacciones adversas
    - Identificación de las diferencias en materia de riesgo atribuibles a los sistemas de salud y a factores relacionados con los pacientes
    - Resumen del riesgo comparativo frente a otros compuestos

13. Resumen de los datos disponibles sobre la identificación de costo comparativos dentro de la clase farmacológica o grupo terapéutico en cuestión[33]:
    • Espectro de precios en el país del medicamento propuesto
    • Costo comparado por resultado habitual (p. ej. costo por caso, costo por curación, costo por mes de tratamiento, costo por caso prevenido, costo por evento clínico prevenido o, si es posible y oportuno, costo por año de vida ajustado en función de la calidad de vida ganado)
14. Contraindicaciones absolutas y relativas e interacciones
15. Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos.
16. Limitaciones de uso en otros países y alertas disponibles.
17. Resumen del estado de regulación del medicamento (en el país de origen, y preferiblemente en otros países también)
18. Condiciones de almacenamiento y período de vida útil.
19. Disponibilidad en el mercado.
20. Adjuntar prospectos y material de difusión en el país y el país de origen.
21. Disponibilidad de normas de farmacopea (Internacional y Nacional)

C.U.F.A.R.

[33] La información relativa al costo y al costo-eficacia debe referirse preferiblemente a los precios medios en el mercado del pais y/o al precio medio internacional de medicamentos genéricos, según aparecen en la guía *International Drug Price Indicator Guide*, servicio de fijación de precios de los medicamentos esenciales facilitado por la OMS y por Management Sciences for Health. Si no es posible obtener esta información, pueden emplearse otras fuentes internacionales, como OMS, UNICEF y *Médecins sans Frontières*. En todos los análisis de costos se debe especificar la fuente de la información sobre los precios.

ANEXO 3

MATRIZ PARA LA EVALUACION E INFORME DE MEDICAMENTOS*
(Comité de Farmacoterapéutica)

A. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

- Denominación común internacional (DCI)
- Forma farmacéutica y concentración

B- NECESIDAD SANITARIA E INDICACIÓN PARA LA QUE SE SOLICITA

- Perfil epidemiológico de la enfermedad para la que se solicita la indicación en su país: ……..
- Indicación clínica para la que se solicita:……...

C- OTROS DATOS

- Nombre/s comercial/es: ……
- En caso de sales o prodrogas especificar:……..
- Laboratorio/s: ……
- Grupo terapéutico: ……..

D. CARACTERISTICAS FARMACODINAMICAS. INDICACIONES CLINICAS APROBADAS.

- Mecanismo de acción: ……
- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas
  - EMA……
  - FDA……
  - Ministerio de salud del país……
  - Otras Agencias Reguladoras …… ……

E. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Cada uno de los modelos de tablas presentes será completado con información sobre:

- **EFICACIA**
- **SEGURIDAD**
- **CONVENIENCIA**
- **COSTO DEL TRATAMIENTO**

ANALISIS RELACION BENEFICIO/RIESGO/ COSTO

COMPLETAR LAS TABLAS I, II, III y IV QUE CONSTITUYEN EL ANEXO 3 y LUEGO INCORPORAR ESA INFORMACION EN LOS ITEMS E Y F DE LA PRESENTE PLANILLA

* Adaptado de GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) por Soledad Carlson, Martín Cañas y Perla M. Buschiazzo. CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de la Plata. Prohibida su reproducción total o parcial sin autorización correspondiente.

F. RESUMEN DE EFICACIA PARA VARIABLES SUBROGADAS Y/O PARA VARIABLES CLINICAS RELEVANTES

……
……
……
……
……
……
……
……
……
……
……
……
……

G. RESUMEN DE RIESGO CONSIDERANDO LOS EFECTOS ADVERSOS CLINICAMENTE RELEVANTES

Descripción de los efectos adversos clínicamente relevantes (por su frecuencia o gravedad)

Más frecuentes ……
Más graves ……

H. EVALUACION DE LA CONVENIENCIA.

Consideraciones farmacocinéticas

1. Absorción……
2. Metabolismo……
3. Distribución t½……
4. Excreción……

- Posología, forma de preparación y administración:……
- Vía de administración: ……
- Contraindicaciones……..
- Principales interacciones……

Presentaciones disponibles en el mercado farmacéutico y precios			
Forma farmacéutica	Potencia	Envase x unidades	Costo por unidad precio de venta al público

Fuente del costo y fecha del mismo ……

I. EVALUACIÓN ECONOMICA

- Costo tratamiento / día y costo del tratamiento completo

Costo de tratamiento	
Precio unitario	
Posología	
DDD*	
Costo día	
Costo tratamiento completo o tratamiento/año	

*Dosis diaria definida (OMS): disponible en http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

- Información sobre estudios de costo/efectividad, preferentemente estudios locales. Ante su ausencia referir estudios de otros países

J. DISPONIBILIDAD DEL MEDICAMENTO EN EL MERCADO DEL PAÍS

……

K. CONCLUSIONES.

- Resumen de los aspectos más significativos de la eficacia, seguridad y costo/beneficio, para la indicación clínica solicitada, adjuntando las referencias bibliográficas, especialmente revisiones sistemáticas y/ o meta-análisis.
  ……
  ……

- Comparación con otras opciones disponibles, si las hubiere, para la misma patología.
  ……
  ……

- Recomendación, basada en los puntos anteriores, respecto a la inclusión o no del medicamento para la indicación clínica propuesta en la lista
  ……
  ……

L. BIBLIOGRAFÍA

• Referencias empleadas para la evaluación del medicamento propuesto y para redactar el informe.

• Adjuntar carpeta electrónica con los trabajos analizados (dentro de lo posibles full text)

M. AUTORES / REVISORES/ FECHA DEL INFORME

- Nombre y Apellido
- Fecha del informe:……/……/……
- Declaración de Conflicto de Intereses de los autores:

CUFAR

ANEXO 3 (continuación)

Ejemplo de Pregunta clínica: EN pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular, puede la administración de aspirina en concentraciones bajas , comparada con sin tratamiento prevenir la aparición de infarto, ACV y muerte?

Tabla I- Revisiones sistemáticas/meta- análisis publicados y sus conclusiones.

MODELO DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN CADA ESTUDIO						
Meta-análisis/ revisión sistemática (autor/año)	Nº de estudios	Nº y tipo de pacientes +	Trat grupo activo vs Trat grupo control	Medida de resultado (variables estudiadas)	Impacto del tratamiento (OR/RR, con IC)*	
					Eficacia (RR, RAR, NNT)*	Seguridad**
			Aspirina 100 mg vs placebo			

Tabla II- Ensayos clínicos controlados randomizados (ECCR) disponibles para la indicación clínica evaluada.
Análisis de los resultados sobre Eficacia y Seguridad

MODELO GENERAL DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS										
Ensayo (Autor/año)	Nº y tipo de ptes	Duración	Criterios de inclusión			Trat grupo activo vs Trat grupo control	Impacto del tratamiento RR*			Seguridad **
			Edad	Variable/s	otros		v 1♦	v2♦	v3♦	

* Se expresa en Riesgo relativo (RR), acompañado por el intervalo de confianza (IC) 95 % y la significación estadística (*: p< 0.05; **: p< 0.01; *** p< 0.001)
** Principales efectos adversos notificados en el/ los estudios correspondientes.
♦ Distintas variables (ejemplo: reducción de la mortalidad, disminución de la presión arterial, reducción de la retinopatía, etc)
+ Cantidad de pacientes evaluados en el metaanálisis y tipo de pacientes (especificar características especiales ej: niños, ancianos, obesos, pacientes internados, con un factor de riesgo, etc)

Tabla III-Estudios en los que se recoge información sobre Riesgo o Seguridad

INFORMACION MAS DETALLADA SOBRE LOS RESULTADOS de SEGURIDAD														
Estudio (Autor/año)	Nº Ptes	Trat grupo activo vs Trat grupo control	Variables evaluadas en los estudios											
			Variable 1				Variable 2				Variable 3			
			Eventos/ N° ptes	RRA	RR*	NND	Eventos/ N° ptes	RRA	RR*	NND	Eventos/ N° ptes	RRA	RR*	NND

Riesgo relativo (RR): Responde la pregunta: ¿cuántas veces más probable (o menos probable en estudios de tratamientos efectivos) es la ocurrencia del evento en los expuestos comparado con el grupo control? (Riesgo absoluto del evento en los expuestos / Riesgo absoluto en los no expuestos). Si el riesgo de sufrir el evento es igual en ambos grupos, el RR = 1 (no diferencia), si es mayor en el grupo expuesto es > 1 y si es menor es < 1.
RR = RA en tratados / RA en no tratados = 0.12 / 0.20 = 0.6. En este caso al ser el RR menor que 1 significa que el efecto del tratamiento es protector. Es decir que por cada ACV registrado en el grupo control se registraron 0,6 en el grupo tratado (o por cada 100 ACV en el control se registraron 60 en el tratado).
Reducción del Riesgo Relativo (RRR): Es una de las formas más comunes de informar los resultados de estudios terapéuticos en la literatura. Informa el porcentaje de reducción de riesgo del evento en el grupo tratado. RRR = (1 - RR) x 100 o [(riesgo en expuestos - riesgo en no expuestos) / riesgo en no expuestos] x 100. Se mide en porcentaje de reducción. En el ejemplo, la RRR = (1 - 0.6) x 100 = 40 % o (12% - 20%) / 20% x 100= 40%. De esta forma la conclusión del estudio será: " En los pacientes con hipertensión moderada a severa que recibieron tratamiento durante 5 años se redujo en un 40 % la incidencia (o el riesgo) de ACV".
Reducción de riesgo absoluto (RRA): Nos responde la pregunta: cuál es, en términos absolutos, la reducción del riesgo de sufrir el evento que se le atribuye al tratamiento (o el aumento del riesgo, en caso de un factor nocivo). Se obtiene calculando la diferencia de los riesgos absolutos en una y otra población. RRA= Riesgo en no tratados - Riesgo en tratados RRA = 0.20 - 0.12 = 0.08 = 8%. La reducción del riesgo en este estudio significa que de cada 20 ACV que ocurren en esta población de hipertensos moderados a severos, 8 pueden ser prevenidos con el tratamiento antihipertensivo o, lo que es lo mismo, el beneficio atribuible al tratamiento es del 8 %.
Número de Pacientes Necesario para Tratar (NNT): Es el número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento: a cuántos pacientes hay que someter al tratamiento para obtener un beneficio? Cuando una intervención es costosa, invasiva o está acompañada de muchos efectos colaterales que comprometen la calidad de vida, habrá que evaluarla muy cuidadosamente para justificar su implementación. Al igual que el riesgo atribuible, el NNT incorpora el concepto de cuán frecuente es el evento en la población que no recibe la intervención. NNT = es la inversa del RRA = 1 / RRA. NNT = 1 / 0.08 = 12.5 Es decir que se necesita tratar a 12.5 pacientes hipertensos moderados a severos para prevenir un ACV o, lo que es lo mismo, de cada 125 pacientes tratados se van a prevenir 10 ACV.
Número de Pacientes Necesario para Dañar (NND): Se utiliza cuando una intervención aumenta el riesgo de un evento adverso. Similar al concepto de NNT pero cuando el tratamiento experimental provoca efectos adversos. Es el número de pacientes que necesitamos tratar para 'provocar' un evento: a cuántos pacientes sometidos al tratamiento experimental hay que tratar (comparado con el tratamiento control) para provocar un evento adverso. Se calcula como la inversa del aumento de riesgo absoluto: 1 / (incidencia de evento adverso en el grupo experimental - incidencia del evento adverso en el grupo control

Tabla IV- EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN FUENTES SECUNDARIAS O TERCIARIAS

- Guías de Práctica clínica basadas en evidencia……
  ……
- Boletines independientes. Pertenecientes a la International Society Drugs Bulletin ISDB (http://www.isdbweb.org)
  ……

C.U.F.A.R.

ANEXO 4

INSTRUCCIONES PARA COMPLETAR LA "MATRIZ PARA LA EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA SU INCLUSIÓN EN UNA LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES"

Este documento brindará algunos aspectos de utilidad práctica, no explicados acabadamente en la matriz de datos

En primer lugar y como mencionábamos hay que considerar que muchos datos ya vendrán incluidos en el "Formulario de solicitud," por lo cual en los primeros ítems se deberán volcar los datos en la matriz

Una vez aclarado esto iremos punto por punto tratando de cumplimentar la matriz teniendo en mente que constituye un elemento de comunicación entre los miembros del CFT y un registro resumido de las evidencias científicas analizadas para la toma de decisiones final sobre el medicamento en cuestión

Recordar que se analizan solicitudes de inclusión de medicamentos a la LME, pero estos medicamentos no se evalúan en abstracto sino que deben ser evaluados para la indicación propuesta.

ANEXO 3

Matriz para la Evaluación de Medicamentos para su inclusión en una Lista de Medicamentos Esenciales

A. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

- Denominación común internacional (DCI):
- Indicación clínica solicitada:

……

En el punto A., luego de colocar el nombre genérico o denominación común internacional (DCI), se deberá adicionar la forma farmacéutica y concentración que está solicitando

B- NECESIDAD SANITARIA E INDICACIÓN PARA LA QUE SE SOLICITA

- Perfil epidemiológico de la enfermedad para la que se solicita la indicación en su país:
  ……
- Indicación clínica para la que se solicita: ……

Es necesario realizar un relevamiento de la importancia sanitaria del problema de salud para la cual se propone el tratamiento. Se deberá identificar la información en las fuentes de estadísticas sanitarias del país. Posteriormente se procederá a describir el beneficio adicional de incorporar este fármaco en relación con la prevalencia de la patología correspondiente y su morbimortalidad.

También se deberá esbozar el lugar en el tratamiento frente a otras alternativas ya disponibles en la lista. Este ítem pretende establecer el futuro lugar terapéutico del medicamento propuesto en función de la información brindada por el patrocinante (el que propone el medicamento: médico, industria, grupo de pacientes, etc.) y la información obtenida por la comisión.

Es necesario verificar que la indicación propuesta debe estar incluida en las indicaciones aprobadas por el Registro Sanitario correspondiente del país.

D- OTROS DATOS DEL MEDICAMENTO

- Grupo terapéutico... .
- Grupo farmacológico... .
- Mecanismo de acción: ...
- Alternativas existentes en la Lista de medicamentos... ...
- Nombre/s comercial/es: ...
- En caso de sales o prodrogas especificar:... ..
- Laboratorio/s: ...

Estos datos servirán para identificar los principios activos analizados y sometidos a discusión, incluidos o no, en la base de datos que el CFT deberá crear como registro de la actividad del mismo y para potenciales consultas ulteriores.

C.U.F.A.R.

C- EL MEDICAMENTO EN EL CONTEXTO DE LA ENFERMEDAD Y SU CURSO NATURAL

El mecanismo de acción deberá expresarse en pocas líneas. Si es complejo, brinde una cita que esté disponible para el resto de los miembros de la comisión

En los demás apartados se deberá especificar la indicación que incluyen los informes oficiales que pueden obtenerse en las siguientes direcciones

1. Agencia de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (Food and Drug Administration -FDA):
   FDA En FDA ver índice por nombre comercial en la dirección http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm o http://www.fda.gov/cber/products.htm
2. Agencia Europea del Medicamento (EMA): http://www.ema.eu.int/htms/human/epar/epar.htm
   (ver apartado "All Summary of Product Characteristics " en castellano)

Se aconseja no incluir medicamentos cuyas indicaciones no estén aprobadas por la autoridad sanitaria local. Quedará a consideración del comité esta decisión.

Si hay en la LME otros medicamentos con la misma indicación se deben utilizar como comparadores del mecanismo de acción del medicamento que aspira a ser incluido en la LME para identificar sus potenciales ventajas por su farmacodinamia

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Como se planteó en los puntos anteriores, es necesario disponer de información, para poner en contexto sanitario, sobre la disponibilidad o no de un fármaco o fármacos de referencia para la indicación propuesta. La existencia de éste determinará su función como comparador o comparadores para el análisis de las ventajas que ofrece el medicamento nuevo y su posible incorporación o no al listado.

La existencia de alternativas terapéuticas para la misma indicación podrá ser o no un medicamento de la misma familia terapéutica. Se deberá proceder a evaluar someramente si la información disponible para dichos comparadores esta basada en la evidencia.

En caso negativo o cuando no existiera alternativa terapéutica se procederá solamente al análisis de la información disponible para el medicamento solicitado.

E. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Ejemplo de Pregunta clínica: En pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular, puede la administración de aspirina en concentraciones bajas , comparada con placebo prevenir la aparición de infarto, ACV y muerte?

Revisiones sistemáticas/metanálisis publicados y sus conclusiones.

- **Eficacia y seguridad**

MODELO DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN CADA ESTUDIO						
Ej: Aspirina en prevención primaria						
Metanálisis/ revisión sistemática (autor/año)[i]	Trat grupo activo vs Trat grupo control[ii]	Medida de resultado i[ii]	Nº de estudios[iv]	Nº de pacientes [v]	Impacto del efecto (OR/RR/otros con IC)[vi]	
					EFICACIA	SEGURIDAD

Búsqueda de información

Se realizará una búsqueda sistemática de información de acuerdo a la pregunta clínica planteada. En el Anexo correspondiente puede revisar las fuentes de información que se utiliza. Deberá recabar información sobre la eficacia de dicho tratamiento en un primer paso en revisiones sistemática y/o meta análisis. Volcara los principales datos de los estudios en la matriz, lo que le será útil para analizar y comparar la información que identifico para la indicación solicitada, ampliando la búsqueda provista en el formulario de solicitud de inclusión. Se utilizarán herramientas de apoyo para la evaluación de la información. (Anexos 4,5,6 y7)

Generalmente la solicitud de inclusión de un medicamento nuevo involucra información que se encuentra en las fuentes primarias, esencialmente en ensayos clínicos. Es más difícil que uno encuentre revisiones sistemáticas o meta análisis

Cuando el fármaco es de reciente comercialización generalmente existen pocos datos publicados en las fuentes primarias, Y se puede encontrar el ensayo clínico que dio justificación a la aprobación para su comercialización por parte de las agencias reguladoras (el llamado ensayo clínico “base”) Este ensayo suele ser multicéntrico, con participación de investigadores de varios países. En muchas ocasiones se dispone de un único ensayo clínico base. Algunas veces se encuentra el trabajo publicado en revistas periódicas.

Otras veces dependeremos de la publicación de los datos este ensayo en las agencias reguladoras como la FDA o la EMA. Es decir no se trata del la publicación en una revista con revisión por pares, sino de las conclusiones a la que llegan los funcionarios de las agencias

luego de la evaluación de la información presentada por el fabricante. Estos datos se encuentran en la sección de evaluación clínica: allí están los datos originales del ensayo clínico "base" y los aspectos más relevantes en relación con eficacia, seguridad y riesgo-beneficio. En ocasiones esta información se presenta de forma más ampliada que la publicación en revista y también incluye un apartado final de discusión con la opinión de los expertos de la agencia, lo que nos permite contrastar la información original en caso de que ésta esté publicada o bien disponer de una fuente informativa alternativa en caso de que no lo esté (Ver en el apartado "D" las direcciones de agencias reguladoras de referencia)

Sistemática de Búsqueda de información

La búsqueda de información deberá ser estructurada a través de criterios explícitos en las bases de datos y repertorios bibliográficos disponibles (Medline, Embase, Cochrane, LILACS, Scielo, etc)

Siguiendo las indicaciones analizadas se procederá a establecer una estrategia de búsqueda. Comenzaremos por buscar los descriptores (términos MeSH) por el medicamento y la indicación solicitada

Seleccionaremos un repertorio bibliográfico en primer término y por la amplitud de registros podremos buscar en **MEDLINE** (o EMBASE si se dispone del mismo), a través del motor Pub Med, en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/

Ya seleccionada la base de datos, tenemos dos alternativas: búsqueda exhaustiva o utilización de filtros metodológicos

- **filtros metodológicos**

Es el "Clinical Queries" disponible en la barra de herramientas a la izquierda en el segundo recuadro de "Systematic Reviews" (que incluye revisiones y metanálisis) se introducen los términos MeSH con el conector "AND" o solo el nombre del medicamento.

Si estamos buscando información sobre ensayos clínicos utilizaremos el primer recuadro "Clinical study category" y dentro de este la opción "therapy"

C.U.F.A.R.

- **búsqueda exhaustiva**

Otra vez introducimos los términos Mesh (medicamento y condición de salud) en el cajón de búsqueda principal y agregamos los límites que consideremos necesario de acuerdo a la estrategia planteada. En este caso deberán incluirse los límites en "Publication types": "Meta-analysis" o ""Systematic Review"" en el caso de las revisiones sistemáticas y metanálisis y: "Randomized Controlled Trial" en el caso de los ensayos clínicos.

La segunda fuente en donde debemos buscar información relativa a revisiones sistemáticas y metanálisis es la **Biblioteca Cochrane**

La base Cochrane de Revisiones Sistemáticas (The Cochrane Database Systematic Reviews-CDSR) recoge el texto completo de todas las revisiones Cochrane preparadas y actualizadas por los Grupos Colaboradores de Revisión. Se actualiza trimestralmente. Se describe la metodología para buscar información

Exponer estrategia de búsqueda al final del informe

Inclusión de los datos bibliográficos en la Matriz

Análisis crítico de la información

En la evaluación de un nuevo medicamento para su inclusión en la LME, se estudian las evidencias aportadas por los ensayos clínicos de referencia para una determinada indicación clínica.

C.U.F.A.R.

➢ Definiciones necesarias

Brevemente se definirán los conceptos más relevantes. Se dispone de un glosario como fuente de información (ver al final del documento).

Eficacia.
Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. .// Grado en que un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se valora bajo las condiciones ideales de investigación. Se evalúa por medio de Ensayos clínicos controlados (ECC). Cuando se evalua eficacia es necesario especificar eficacia para que outcome o desenlace, ya que no es lo mismo, porejemplo para un tratamiento de uina dianbetico que el mismo disminuya la glucemia (variable intermedia) que si previene las complicaciones micro o macrovasculares (variable clínicamente relevante)

Efectividad.
Grado en que un tratamiento produce un efecto beneficioso cuando se administra bajo las condiciones habituales de la atención clínica a un grupo concreto de pacientes. En principio la efectividad sólo puede medirse con ensayos clínicos de orientación totalmente pragmática

Seguridad
Parámetro relacionado con la frecuencia con la que aparecen los efectos adversos y la gravedad de los mismos. Es fundamental conocerlos para realizar un balance entre la eficacia demostrada y el riesgo al que se somete a los pacientes. Ningún medicamento es inocuo. Cuando los medicamentos son aprobados para su comercialización se conoce parcialmente la seguridad de los mismos, conocimiento que se completa con su uso (Fase IV)

Metanálisis
Integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios sobre un problema determinado. Consiste en realizar un análisis estadístico de los resultados de los estudios incluidos. Es sinónimo de revisión sistemática cuantitativa. Un metanálisis tiene poder estadístico superior al de los ensayos clínicos que incluye.

Revisiones sistemáticas
Es una revisión cualitativa de estudios ya publicados en la literatura. Tiene una metodología de búsqueda con criterios explícitos (protocolo). Se diferencia del metanálisis porque no realiza un análisis estadístico de los resultados de los distintos estudios incluidos.

Ensayos clínicos controlados aleatorizados
Es un diseño de estudio prospectivo en el que los sujetos son asignados aleatoriamente a dos grupos, uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento alternativo. Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.(sinónimos: ensayo clínico aleatorio, Randomised controlled trial-RCT).

➢ Validez interna

Para decir que un ensayo clínico es válido se deberá evaluar si permite asegurar que el efecto observado es debido a la diferente intervención que han recibido el grupo intervención y el grupo control y no a otros factores que puedan haber conducido a una falsa conclusión. LA validez interna de un estudio depende de la carencia de error sistemático.

La validez interna y calidad del ensayo clínico es un punto clave para determinar el beneficio/riesgo y decidir sobre su incorporación debido a que existen diferentes metodologías para su análisis.

Como analizábamos en el módulo 3 para evaluar los aspecto más relevantes sobre la validez interna del ensayo se puede aplicar la escala de Jadad que valúa aspectos básicos como: asignación aleatoria; seguimiento de los pacientes, pérdidas (abandonos y exclusiones) y análisis por intención de tratar y otros aspectos de segundo orden como enmascaramiento y mantenimiento del ciego; comparabilidad inicial de los grupos. La escala de Jadad es muy simple y permite descartar los ensayos de baja calidad.

ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS (JADAD)	**PUNTUACIÓN**
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	
TOTAL	
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 **Rango de puntuación:** 0-5 **Estudio de baja calidad:** Puntuación < 3	

-Asignación aleatoria. Al intervenir solamente el azar en la asignación, se tiende a asegurar que se produce una distribución equilibrada de todas las variables, tanto conocidas como desconocidas.
Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos. Aquí se evaluará si se ha tenido en cuenta a todos los pacientes en los resultados, y se ha realizado un seguimiento completo de los pacientes. Todos los pacientes que los componen deben ser seguidos y tenidos en cuenta al finalizar el estudio. Si esto no sucede, los sujetos que finalizan el estudio pueden formar grupos que no sean similares, de forma que la comparación de las respuestas observadas no sea imparcial. De todas formas en la práctica siempre existe un número de pacientes que no pueden ser seguidos.
Es importante que en la publicación del ensayo clínico se proporcione información sobre los abandonos (dropouts) o pacientes que interrumpen el seguimiento y sobre las retiradas (withdrawals) o sujetos que deben abandonar por la aparición de reacciones adversas u otros sucesos que obligan a su exclusión.

-Análisis por la intención de tratar. Los investigadores pueden estar tentados de excluir determinados sujetos del análisis porque no han recibido el tratamiento previsto, han tenido un mal cumplimiento o no han seguido la pauta de visitas u otros aspectos del protocolo del estudio. Sin embargo, dado que los motivos por los que se han producido estos hechos pueden estar relacionados con el pronóstico de los sujetos, su exclusión podría introducir un sesgo de comparación. Para evitarlo, debe utilizarse la estrategia del **análisis por intención de tratar**, según la cual los sujetos se incluyen en el grupo al que han sido asignados independientemente de que si han recibido o no correctamente la intervención, seguimiento y evaluación

➢ Validez externa

La validez externa se refiere al grado de aplicabilidad que tienen los resultados del estudio analizado en las condiciones de nuestra práctica médica. Para evaluarla se pueden completar los ítems de la siguiente tabla

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI /NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		¿es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

➢ Herramientas de evaluación

Para valorar el aporte que supone el nuevo medicamento y mantener una referencia estándar entre los miembros del Comité revisores de las pruebas clínicas, se utilizan las listas-guía CONSORT (que establecen los requisitos de calidad para la publicación de los ensayos clínicos en las revistas biomédicas) y la Lista QUORUM (quality of reporting of meta-analyses) para la evaluación de los meta análisis. Para evaluar GUIAS clínico terapéuticas se utiliza el instrumento AGREE

Las dos primeras están destinadas a evaluar la calidad de los estudios, siendo la CONSORT la que permite evaluar la calidad de los ensayos clínicos y la Quorum para evaluar los meta-análisis. Ambas nos permitirán realizar un análisis estructurado de los datos que brinda cada estudio, facilitando la tarea de volcar los datos en la matriz. En los últimos tiempos se ha desarrollado otra metodología: PRISMA que es útil para desarrollar y para evaluar revisiones sistemáticas y meta análisis.

C.U.F.A.R.

➢ Criterios *CONSORT* (Consolidated Standards of Reporting Trials)

Sección	Item	Descripción. Debe constar:
TITULO Y RESUMEN		
	1	¿ Cómo fueron los participantes asignados a la intervención ? (ej: "adjudicación aleatoria", "aleatorizados", "asignados aleatoriamente")
INTRODUCCION		
Antecedentes	2	Antecedentes científicos y explicación racional
METODOS		
Participantes	3	Criterios de elección de los participantes y forma de recoger los datos
Intervenciones	4	Detalles precisos de la intervención a realizar en cada grupo y como y cuando será aplicada
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis
Resultados	6	Definición clara de las medidas de los resultados primarios y secundarios, y cuando sea aplicable métodos usados para garantizar la calidad de las medidas (Ej: observaciones múltiples, formación de los asesores).
Tamaño de la muestra	7	Cómo fue calculado el tamaño de la muestra y, cuando sean aplicables, exposición de análisis intermedios y criterios de suspensión del ensayo
Aleatorización: generación de la secuencia	8	Método usado para generar la secuencia de aleatorización , incluyendo detalles de cualquier restricción (Rje:bloqueo, estratificación, ...)
Aleatorización: asignación oculta	9	Método usado para ocultar la asignación aleatoria. (Ej: sobres numerados, teléfono central), especificando si la secuencia es oculta hasta que la intervención es asignada.
Aleatorización: aplicación	10	Quién genera la secuencia de la asignación, quién incorpora a los participantes, y quién asigna los participantes a sus grupos.
Ciego (enmascaramiento)	11	Si aquellos que administran las intervenciones y evalúan los resultados son ciegos respecto a la asignación de grupos. Si ello es así cómo se evaluó el proceso y éxito de cegar.
Los métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos usados para comparar grupos en los resultados primarios. Métodos para los análisis adicionales, tales como análisis del subgrupo y análisis ajustados.
RESULTADOS		
Flujo de los particpantes	13	Flujo de los participantes a través de cada etapa (se recomienda un **diagrama**). Específicamente, para cada grupo estudiado, comunicar el número de participantes asignados aleatoriamente, los que han recibido el tratamiento previsto, los que han terminando el protocolo del estudio, y los analizados para el resultado primario. Descripción de las desviaciones del protocolo del estudio previsto, junto con las razones de dichas desviaciones.
El reclutamiento	14	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.
Datos base	15	Características demográficas y clínicas cada grupo.
Números analizados	16	Los números de participantes (denominador) en cada grupo incluidos en cada análisis y especificar si el análisis se ha realizado "por intención de tratar". Indique los resultados en números absolutos cuando es factible (Ej: 10/20, no 50%).
Resultados y estimación	17	Para cada resultado primario y secundario, un resumen de los resultados para cada grupo, y del tamaño estimado del efecto y su precisión (Ej:., intervalo de la confianza del 95%).
Análisis auxiliares	18	Comunicar cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupo y análisis ajustados, indicando aquellos que se han pre-especificado y aquellos que son exploratorios.
Efectos adversos	19	Todos los acontecimientos adversos importantes o efectos secundarios en cada grupo de la intervención.
DISCUSIÓN		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, considerando la hipótesis del estudio, fuentes de sesgos potenciales o de imprecisión, así como los peligros asociados con la multiplicidad de análisis y resultados.

CUFAR

Generalización	21	Generalización (validez externa) de los resultados de ensayo.
Evidencia general	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual.

- **Lista *QUOROM* (Quality of Reporting of Meta-analyses). para evaluar la "Calidad de los Informes de los Metanálisis"**

Categoría	Subcategoría	Descripción del ítem	¿Incluido en informe? (Si/No)	N° de página
Título		Se identifica el trabajo como un meta-análisis [o revisión sistemática] de ECC		
Resumen		Utiliza un formato estructurado		
		Describir:		
	Objetivos	Se explicita la pregunta clínica		
	Fuente de datos	Bases de datos y otras fuentes de información		
	Métodos de la Revisión	Los criterios de selección (es decir, población, intervención, resultado y diseño del estudio); los métodos de valoración de la validez, análisis de datos y características del estudio, y síntesis de datos cuantitativos suficientemente detallada para permitir la repetición.		
	Resultados	Características de los ECC incluidos y excluidos: hallazgos cualitativos y cuantitativos (estimaciones puntuales e intervalos de confianza); y análisis de subgrupo		
	Conclusión	Resultados principales		
Introducción		Describe el problema clínico concreto; los fundamentos biológicos de la intervención y los fundamentos de la revisión		
Métodos	Búsqueda	Fuentes de información en detalle (bases de datos, registros, archivos personales, información de expertos, agencias, búsqueda manual) y las limitaciones (año, status de publicación, idioma de publicación)		
	Selección	Criterios de inclusión y exclusión (definición de población, intervención, resultados principales, y diseño del estudio)		
	Evaluación de la validez	Criterios y proceso utilizados (e.j. condiciones encubiertas, valoración de la calidad y sus hallazgos)		
	Extracción de datos	Proceso o procesos utilizados (ej. completados independientemente, en duplicado)		
	Características de los estudios	Tipo de diseño del estudio, características de los participantes, detalles de la intervención, definiciones de los resultados, etc y como se valoró la heterogeneidad.		

C.U.F.A.R.

	Síntesis de datos cuantitativos	Principales medidas de efecto [ej.. riesgo relativo(RR)], método de combinación de los resultados (pruebas estadísticas e intervalos de confianza), tratamiento de los datos faltantes (*missing)*; evaluación de la heterogeneidad; fundamento del análisis de sensibilidad y de subgrupos a priori; y evaluación del sesgo de publicación		
Resultados	Flujo de ECC	Ofrece un perfil del meta-análisis que resuma el flujo de resultados (ej.. diagrama)		
	Características de los estudios	Descripción de cada ECC (edad, tamaño de la muestra, intervención, dosis, duración, período de seguimiento)		
	Síntesis de datos cuantitativos	Informe de acuerdo en la selección y evaluación de la validez; presentar un resumen sencillo de los resultados (para cada grupo en cada resultado, para cada resultado primario); presentar los datos necesarios para calcular los tamaños del efecto y los intervalos de confianza en los análisis por intención de tratar (ej.. tablas 2x2, medias y DE, proporciones)		
Discusión		Resume hallazgos claves, discute las inferencias clínicas basadas en la validez interna y externa; interpreta los resultados a la luz de la totalidad de las pruebas disponibles, describe sesgos potenciales (ej..: de publicación) en el proceso de revisión; y sugiere investigaciones futuras		

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999; 354: 1896-1900.

Procedimiento de evaluación de la información

En las Tablas subsiguientes se deberán volcar los detalles que se consideran importantes sobre los medicamentos, provenientes de los estudios que la Comisión ha identificado a través de las búsquedas bibliográficas pertinentes. El objetivo es realizar una evaluación comparativa de la información proveniente de dichos estudios.

Los ensayos presentan sus resultados en diferentes formatos, de modo que una función de la comisión es volcar en la tabla tratando de homogeneizar los mismos para su evaluación comparativa.

En primer lugar se analizará la información proveniente de revisiones sistemáticas y meta-análisis

Aproximadamente la mitad de los nuevos medicamentos vienen apoyados por más de un ensayo clínico. Algunas veces se trata de dos ensayos formalmente diferentes pero realizados exactamente con la misma metodología (indicación, criterios de inclusión, seguimiento, etc). En otras, existen ensayos para diferentes indicaciones. Si se dispone de revisiones

C.U.F.A.R.

sistemáticas o meta análisis publicados, sus resultados expresan las diferencias entre grupo intervención y control de forma más significativa, al ampliar el tamaño muestral total. Ello es de interés para determinar los datos de eficacia pero sobre todo los de seguridad. El objetivo de los ensayos suele ser la búsqueda de diferencias en eficacia entre las opciones estudiadas y el tamaño muestral se calcula para ello. Cuando la incidencia de un efecto es baja, no suelen aparecer diferencias estadísticas significativas en un ensayo individual, y en cambio es posible que se muestren en las revisiones sistemáticas o l meta análisis.

LA tabla que sigue abajo hay que reemplazarla por la que apareció en el Anexo 3 continuación tabla I

E. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Revisiones sistemáticas/metanálisis publicados y sus conclusiones.

- **Eficacia y seguridad**

MODELO DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN CADA ESTUDIO						
Ej: Aspirina en prevención primaria						
Metanálisis/ revisión sistemática (autor/año)[i]	Trat grupo activo vs Trat grupo control[ii]	Medida de resultado i[ii]	Nº de estudios[iv]	Nº de pacientes [v]	Impacto del efecto (OR/RR/otros con IC)[vi]	
					EFICACIA	SEGURIDAD

Las indicaciones para completar esta tabla son las siguientes:

[i] Incluya autor y año de la publicación. Se pone cita y al final del documento o a pie de página se coloca la cita bibliográfica completa Cuando es un Meta análisis se identifica con la letra M y la revisión sistemática con las letras RS

ii Exprese claramente TODOS los tratamientos experimentales y comparativos en la revisión(medicamentos, dosis, tiempo)

iii Se pone la magnitud del efecto sólo para la variable principal del estudio (es decir aquella para cual se calcularon el tamaño de la muestra y el poder estadístico)

iv Se refiere a el número total de estudios incluidos para el análisis de la revisión

v Número de pacientes en cada revisión sistemática.

vi En este apartado se incluirán los resultados obtenidos de acuerdo a los estimadores estadísticos de la fuerza de la asociación de cada estudio.

En los casos en que al analizar una revisión sistemática o meta análisis, pueden aparecer datos dudosos o confusos, se puede requerir la búsqueda y análisis de los ensayos clínicos originales

SI el medicamento no presenta ninguna revisión sistemática o metaanalisis hay que pasar a la segunda etapa: analizar ensayos clínicos controlados

- **Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) disponibles para la indicación clínica evaluada. Análisis de los resultados sobre eficacia y seguridad**

MODELO GENERAL DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS

Indicación clínica evaluada: sitagliptina

Ensayo (Autor/año)	Criterios de inclusión		Trat grupo activo vs Trat grupo control:	N° ptes	Duración	Impacto del tratamiento RR* u otros			Seguridad/ Riesgo**
	Edad	Otros				v 1*	v2*	v3*	

Para el llenado de la tabla seguir los mismos principios que en las revisiones sistemáticas. Deberá tenerse en cuenta las diferencias metodológicas que se expresan a continuación
* Se expresa en Riesgo relativo (RR), acompañado por la significación estadística (*: p< 0.05; **: p< 0.01; *** p< 0.001)
** Principales efectos adversos
* Descripción de distintas variables

Hay que identificar los resultados principales que dan respuesta al objetivo previamente definido como tal en el método y para el cual se ha diseñado el estudio y calculado el tamaño de la muestra. Se recomienda tomar los datos de la sección RESULTADOS del trabajo. Este resultado suele puede ser un desenlace o outcome clínicamente relevante (mortalidad, curación); en otros casos el resultado principal es una variable intermedia. En ambos casos incluiremos en el informe cual es la definición de dicha variable.

Además del resultado principal, deberemos identificar qué resultados secundarios y qué resultados de análisis de subgrupos nos pueden ser de utilidad.

C.U.F.A.R.

Estimación de la magnitud del efecto del tratamiento

- **Impacto del tratamiento**

Esta tabla pretende analizar con mayor profundidad los resultados sobre eficacia del tratamiento. Para ello se incorporan los conceptos de reducción del riesgo absoluto, Riesgo Relativo y del Número Necesario para Tratar.

INFORMACION MAS DETALLADA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA												
ECCA (autor/año)	Variables evaluadas en los estudios											
	variable 1				variable 2				Variable 3			
	Tasa de eventos/ N° ptes	RR*	RAR**	NNT***	Tasa de eventos/ N° ptes	RAR	RR	NNT	Tasa de eventos/ N° ptes	RAR	RR	NNT
1.												

* RR= Reducción absoluta de riesgo; ** RR= Riesgo relativo ; *** NNT= numero de pacientes que se necesitan tratar

Para estimar la magnitud del efecto del tratamiento utilizamos términos que permiten establecer una asociación entre el tratamiento estudiado y la magnitud del efecto producido. Ellos son: reducción del riesgo absoluto, Riesgo Relativo y Número Necesario para Tratar.
El NNT, número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad adicional de eficacia, nos orienta tanto sobre la eficacia del fármaco como acerca de la cantidad de recursos necesarios que tenemos que invertir para conseguir un resultado positivo en un paciente. El NNT, es un dato fácil de obtener de los resultados de los ensayos clínicos, siempre y cuando la medida de eficacia esté expresada en forma de una variable categórica, forma que es cada vez más habitual en la presentación de resultados de los ensayos clínicos publicados

➢ Definiciones necesarias

A continuación se brindan definiciones breves .Para mayor detalle remitirse al glosario al final del documento

Riesgo o Beneficio Atribuible (Reducción del Riesgo Absoluto (RRA) o Diferencia de riesgo
Responde a la pregunta: cuál es, en términos absolutos, la reducción del riesgo de sufrir el evento que se le atribuye al tratamiento (o el aumento del riesgo, en caso de un factor nocivo). Se obtiene calculando la diferencia de los riesgos absolutos en una y otra población.
RRA= Riesgo en no tratados - Riesgo en tratados

Riesgo relativo (RR)
Responde a la pregunta: ¿cuántas veces más probable (o menos probable en estudios de tratamientos efectivos) es la ocurrencia del evento en los expuestos comparado con el grupo control?
Riesgo absoluto del evento en los expuestos / Riesgo absoluto en los no expuestos
. Si el riesgo de sufrir el evento es igual en ambos grupos, el RR = 1 (no diferencia), si es mayor en el grupo expuesto es > 1 y si es menor es < 1.

Número de Pacientes Necesario para Tratar (NNT): **Es el número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento**
¿Cuantos pacientes deben ser sometidos al tratamiento para obtener un beneficio? .
Al igual que el riesgo atribuible, el NNT incorpora el concepto de cuán frecuente es el evento en la población que no recibe la intervención.
NNT = es la inversa del RRA = 1 / RRA.

Seguridad

La seguridad debe evaluarse a partir de la información generada en los ensayos clínicos, en los estudios observacionales bien diseñados, y en revisiones sistemáticas y meta análisis, así como también en los boletines independientes que publican este tipo de información. (Esto se ampliará más adelante)

Se tendrán en cuenta principalmente las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más importantes ya sea por su frecuencia o por su gravedad.

Aquí conviene recordar que los ensayos clínicos sólo detectan las RAM de alta incidencia (en general >1 %). Únicamente el amplio uso y los programas específicos de comunicación voluntaria, estudios de registros, algunos estudios observacionales, revisiones sistemáticas y meta-análisis permiten identificar estos problemas de seguridad poco frecuentes, aunque en ocasiones graves. Con relativa frecuencia los datos iniciales de beneficio/riesgo aportados por un ensayo clínico, son posteriormente modificados al obtenerse nueva información de reacciones adversas. De hecho, el retiro del mercado de medicamentos por problemas de seguridad o el establecimiento de nuevas precauciones o advertencias se uso, es un tema relativamente frecuente y de gran importancia para la salud pública.

Otro aspecto a tener en cuenta en relación a la seguridad, es que el diseño y el cálculo del tamaño de la muestra de un ensayo clínico se realiza según su objetivo principal, que en la mayor parte de los casos es demostrar una mayor eficacia. El tamaño de la muestra no se define, en la mayoría de los estudios, para determinar diferencias en efectos adversos. En relación a estos últimos, mucha veces en los ensayos clínicos publicados se presenta una simple tabla de porcentajes de incidencia comparada del medicamento estudiado y del medicamento de referencia (o placebo) de tipo descriptivo y de la que únicamente podemos extraer indicios sobre diferencias de seguridad.

Por todo ello, recordemos que en dos medicamentos de igual eficacia, se deberá seleccionar el medicamento más seguro y en caso de no disponer de información exhaustiva sobre seguridad, se seleccionará el fármaco con el que haya más experiencia clínica.

C.U.F.A.R.

- **Seguridad**

Número de Pacientes Necesario para Dañar (NND): Se utiliza cuando una intervención aumenta el riesgo de un evento adverso. Similar al concepto de NNT pero cuando el tratamiento experimental provoca efectos adversos. Es el número de pacientes que necesitamos tratar para 'provocar' un evento: a cuántos pacientes sometidos al tratamiento experimental hay que tratar (comparado con el tratamiento control) para provocar un evento adverso. Se calcula como la inversa del aumento de riesgo absoluto: 1 / (incidencia de evento adverso en el grupo experimental - incidencia del evento adverso en el grupo control)

INFORMACION MAS DETALLADA SOBRE LOS RESULTADOS de SEGURIDAD/RIESGO												
ECCA (Autor/año)	Variables evaluadas en los estudios											
	Variable 1				Variable 2				Variable 3			
	Eventos/ N° ptes	RR	RAR	NND	Eventos/ N° ptes	RAR	RR	NND	Eventos/ N° ptes	RAR	RR	NND

Número de Pacientes Necesario para Dañar (NND)

Es el número de pacientes que necesitamos tratar para 'provocar' el daño en 1 paciente

¿Cuántos pacientes sometidos al tratamiento experimental hay que tratar (comparado con el tratamiento control) para provocar un evento adverso?

Se utiliza cuando una intervención aumenta el riesgo de un evento adverso. Es un concepto similar al de NNT pero cuando el tratamiento experimental provoca efectos adversos.

NND = 1 / aumento del riesgo absoluto (incidencia de evento adverso en el grupo experimental - incidencia del evento adverso en el grupo control)

F. EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN FUENTES SECUNDARIAS

- **Guías de Práctica clínica**
  ……
  ……

Evaluaciones previas por organismos independientes

……..

- Otras fuentes: **Centros de Farmacovigilancia**, Alertas
  ……
- Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase……
  ……
- Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)
  - Más frecuentes …
  - Más graves ……

La evaluación de otras fuentes de información puede ser de utilidad

- Las Guías de Práctica clínica son directrices elaboradas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria adecuada para problemas clínicos específicos**.** Solamente se deberán considerar aquellas basadas en evidencias científicas y validadas, Pueden orientarnos y auxiliarnos para ubicar el lugar en la terapéutica de un medicamento al enfocar las diferentes alternativas desde un problema de salud. Rara vez aportan nueva información que sea definitoria en la evaluación de la relación beneficio/riesgo

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network	http://www.sign.ac.uk/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guidelines.gov/index.asp
CPG Infobase (Canadá)	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
Health Services/Technology Assessment (USA)	http://text.nlm.nih.gov/ftrs/dbaccess/ahcpr
New Zealand Guidelines Group	http://www.nzgg.org.nz/
Primary Care Clinical Practice Guidelines	
http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines/index.html	
ICSI Health Care Guidelines & Technology Assessments	http://www.icsi.org/pubs.htm

- **Evaluaciones previas por organismos independientes.** Estos incluyen las Agencias de Evaluación de tecnologías sanitarias y agencias reguladoras que ya hemos revisado y los boletines independientes de medicamentos

- **Las Agencias de Evaluación de tecnologías sanitarias**

  Evalúan los efectos de diferentes tecnologías sobre la salud (equipamientos médicos, dispositivos, fármacos y procedimientos médicos y quirúrgicos utilizados en la atención sanitaria). Su aportación en el campo del medicamento es, en general y hasta ahora, limitada,

salvo por algunas excepciones como es el National Institute for Clinical Ecellence (NICE) del Reino Unido, cuyos informes están disponibles en http//:wwww.nice.org.uk

- **Agencias Reguladoras de medicamentos**

  Como mencionábamos los informes de la agencias revisan y discuten los ensayos clínicos "pivotales" o de "registro".

  Agencia española del medicamento. Acceso libre internet. http://www.msc.es/agemed o en http://www.msc.es/agemed/Princip.htm

  -EMEA Agencia europea de evaluación. Contiene los informes de evaluación nuevos medicamentos. Informes técnicos nuevos productos Acceso libre internet. Página principal: http://www.emea.eu.int/. Informes EPAR. Apartado "scientific discusión". http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

  -FDA. Food and Drug Administration. EEUU. Página principal: http://www.fda.gov/ Contiene tanta información que es fácil perderse. Para asuntos de farmacovigilancia: http://www.fda.gov/medwatch/index.html. Informes de evaluación de medicamentos: http://www.fda.gov/cder/ y en la dirección http://www.fda.gov/cber/products.htm

- **Boletines farmacoterapéuticos**

Medicamentos y Salud	GAPURMED	http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/medicamentos_y_salud.htm
Butlletí Groc	Fundació Institut Català de Farmacologia	http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp
Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra	Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea	http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/inicio.htm
Boletín Fármacos	Salud y Fármacos	http://www.boletinfarmacos.org/boletines.htm
INFAC.	CEVIME-SEBEIZ	http://www.euskadi.net/sanidad/cevime/infac_c.htm
CADIME	Centro Andaluz de	http://www.easp.es/web/cadime/index.asp?idS

	Documentación e Información de Medicamentos (EASP)	ub=303&idSec=303&idCab=303
boletín AIS	Ais Nicaragua	http://www.aisnicaragua.org/
Australian prescriber	National Prescribing Service	http://www.australianprescriber.com/
Therapeutic Letter	Theprapeutics initiative Canada	http://www.ti.ubc.ca/index.html
MEREC Bulletin	National Prescribing Centre (National Health System)	http://www.npc.co.uk/merec_index.htm
Worst Pills Best Pills News	Public Citizen. EEUU	http://www.worstpills.org/
La Revue Prescrire	The Association Mieux Precrire. NO es gratis	http://www.prescrire.org/

- **Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia, Alertas**

Valen las mismas consideraciones con el agregado de que pueden aportar datos recientes de seguridad que no hayan estado en las publicaciones de metanálisis o ensayos clínicos u otros estudios observacionales publicados

Boletines de farmacovigilancia Cuba	Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiolo-gía (CDF) Cuba.	http://www.cdf.sld.cu/farmacov.htm
Boletín farmacovigilancia Colombia	INVIMA / Universidad Nacional	http://www.ciencias.unal.edu.co/farmacia/cimun/
Canadian Adverse Reaction Newsletter	Health Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index-eng.php
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin ADRAC	(Australia)	http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm
Drug Safety Update	MHRA and the Commission on Human Medicines. Reino Unido	http://www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate
WHO Pharmaceuticals Newsletter	OMS	http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/en/index.html

C.U.F.A.R.

I. EVALUACION DE LA CONVENIENCIA

- Consideraciones farmacocinéticas
  - Absorción……
  - Metabolismo ……
  - Distribución……
  - T ½……
  - Excreción ……
- Posología, forma de preparación y administración.
  - Vía de administración: ……

Luego que se han seleccionado medicamentos en base a la relación beneficio/riesgo y costo/efectividad, es necesario considerar aspectos relacionados con lo que se puede llamar "conveniencia", que es el parámetro relacionado con información de los medicamentos relativa a tener en cuenta en que situaciones el medicamento puede estar contraindicado, o cuáles son las posibles interacciones con relevancia clínica cuando el medicamento va a ser usado en forma simultánea con otros medicamentos. Adicionalmente es necesario revisar sus características farmacocinéticas, para poder elegir el medicamento que facilite la mejor adhesión al tratamiento por parte de los pacientes.

I. EVALUACIÓN ECONOMICA

- Costo tratamiento / día y costo del tratamiento completo
  - **Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.**

Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario			
Posología			
Costo día			
Costo tratamiento completo o tratamiento/año			

Esta evaluación consignará el costo del tratamiento/mes (ej patologías crónicas) o costo del tratamiento por ciclo (ej infecciones agudas)

Esta evaluación solo será indicativa y comparativa ya que solo se analizará el precio del tratamiento con ese medicamento. Otra información a buscar en las fuentes es la presencia de estudios de costo-efectividad, que preferentemente deben haber sido realizados en el mismo país. Tener en cuenta en el análisis de estos estudios, cual es la fuente de información que utilizaron los autores para analizar tanto la efectividad del tratamiento como

sus costos. Esto es importante ya que es necesario saber de qué tipo y calidad eran dichos estudios, así como confirmar que fueron utilizados para los resultados desenlaces con relevancia clínica. Respecto al costo, en todos los países, el precio del medicamento no es un valor fijo y éste depende en gran medida de la capacidad de negociación de las personas a cargo en el lugar en que se utilizan los medicamentos.

J. DISPONIBILIDAD EN EL MERCADO

……
……

En el caso en que el medicamento no este disponible y sea necesario su incorporación a la LME será un incentivo para que las compañías farmacéuticas lo produzcan.

K. CONCLUSIONES.

- **Resumen de los aspectos más significativos y propuesta**
  - Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad/Riesgo. Costo
  - Resumen de beneficio/riesgo/costo
    - Evaluación de las principales mejoras en la relación beneficio/riesgo/costo respecto a las alternativas preexistentes para el conjunto de la población estudiada
    - Evaluación de la relación beneficio/riesgo/costo para subgrupos de pacientes.
    - Evaluación de la utilidad/necesidad

- Lugar en la terapéutica. Condiciones de uso.
  - Lugar en la terapéutica
  - Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción
- Indicaciones y niveles de uso aprobados
  ……
- Contraindicaciones y/o precauciones
  ……
- Almacenamiento y condiciones especiales de preparación
  ……
- Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de baja de algún otro fármaco NO ☐ SI ☐ CUAL ……

Como se especifica en la matriz, solo se realizará un resumen de los aspectos más significativos en cada uno de los aspectos analizados.

En cuanto sea posible se deberá consignar su lugar en la terapéutica y si tuviera alguna restricción o condición especial de uso. Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de baja de algún otro fármaco de la Lista al que reemplazaría.

L. BIBLIOGRAFÍA

Referencias empleadas para la evaluación del medicamento propuesto y para redactar el informe.

M. AUTORES / REVISORES/FECHA DEL INFORME

- **Nombres y Apellidos**
- **Fecha del informe:...../...../.....**

Declaración de Conflicto de Intereses de los autores:

:

C.U.F.A.

ANEXO 5

Análisis crítico de LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Existen numerosa escalas y Lista de chequeo que se utilizan para evaluar la validez y la calidad de los ensayos clínicos controlados aletaorizados. Estas escalas difieren en el número de elementos que incluyen. Casi todos los elementos han sido generalmente aceptados y se mencionan en todos los libros de texto sobre ensayos clínicos.

Una de las escalas más utilizada es la de JADAD (Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the qualityof reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.)

La escala de Jadad, puntúa los ensayos clínicos de 0 a 5 en función de que cumplan cada uno de los siguientes criterios:

- Si el estudio fue aleatorizado.
- Si el estudio fue doble ciego
- Si están descriptas las pérdidas y retiros.
- Si se describió y es adecuado el método para generar la secuencia de aleatorización.
- Si las condiciones de enmascaramiento son adecuadas.

Se considera que el ensayo es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.
Muchos de los instrumentos de medida de la calidad tienden a confundir la calidad de los informes con la validez del diseño y la realización de un ensayo clínico.
Se observa con relativa freciuencia que durante la lectura del informe o publicación de un ensayo clínico encontramos falta de información relevante para valorar tanto la calidad metodológica como la importancia de los resultados.

La declaración CONSORT es un conjunto de recomendaciones que pretende uniformar la información
Que deben incluir todas las publicaciones de ensayos clínicos. Las Recomendaciones de las Normas
Consolidadas para los Informes de los Ensayos Clínicos (CONSORT) incluyen una lista de comprobación y un diagrama de flujo. La lista de comprobación incluye 21 puntos que se refieren principalmente a los métodos, resultados y discusión del informe de un ensayo clínico, identificando
los elementos claves de la información necesaria para poder evaluar la validez interna y externa del estudio.
El diagrama de flujos del ensayo clínico permite extraer información sobre el progreso de los pacientes que participaron en el mismo

C.U.F.A.R.

Folia Doc Nº 3 Medicina Basada En evidencias
http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/foliadoc3febrero2000.pdf

¿Qué debemos considerar para realizar una evaluación crítica de la literatura científica? El caso de los ensayos clínicos

1a. Se asignaron a los pacientes a los tratamiento aleatorizados?	
Que es lo mejor?	Donde encontrar información?
Aleatorizacion centralizada en computadora es lo ideal y se usa frecuentemente en los ensayos multicéntricos En estudios más pequeños se puede designar una persona independiente para conducir la aleatorización	En metodología se debe encontrar como fueron asignados los grupos y si la aleatorización fue enmascarada o no.
En este trabajo: Si □ No □ No es claro □ Comentario:	
1b. R- Were the groups similar at the start of the trial?	
What is best?	Where do I find the information?
If the randomisation process worked (that is, achieved comparable groups) the groups should be similar. The more similar the groups the better it is. There should be some indication of whether differences between groups are statistically significant (ie. p values).	The ***Results*** should have a table of "Baseline Characteristics" comparing the randomized groups on a number of variables that could affect the outcome (ie. age, risk factors etc). If not, there may be a description of group similarity in the first paragraphs of the ***Results*** section.
This paper: Yes □ No □ Unclear □ Comment:	
2a. A – Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?	
What is best?	Where do I find the information?
Apart from the intervention the patients in the different groups should be treated the same, eg., additional treatments or tests.	Look in the ***Methods*** section for the follow-up schedule, and permitted additional treatments, etc and in ***Results*** for actual use.
This paper: Yes □ No □ Unclear □ Comment:	

C.U.F.A.R.

2b. A – Were all patients who entered the trial accounted for? – and were they analysed in the groups to which they were randomised?	
What is best?	Where do I find the information?
Losses to follow-up should be minimal – preferably less than 20%. However, if few patients have the outcome of interest, then even small losses to follow-up can bias the results. Patients should also be analysed in the groups to which they were randomised – '*intention-to-treat analysis'*.	The ***Results*** section should say how many patients were □andomised (eg., Baseline Characteristics table) and how many patients were actually included in the analysis. You will need to read the results section to clarify the number and reason for losses to follow-up.
This paper: Yes □ No □ Unclear □ Comment:	
3. M - Were measures <u>objective</u> or were the patients and clinicians kept "<u>blind</u>" to which treatment was being received?	
What is best?	Where do I find the information?
It is ideal if the study is 'double-blinded' – that is, both patients and investigators are unaware of treatment allocation. If the outcome is *objective* (eg., death) then blinding is less critical. If the outcome is *subjective* (eg., symptoms or function) then blinding of the outcome assessor is critical.	First, look in the ***Methods*** section to see if there is some mention of masking of treatments, eg., placebos with the same appearance or sham therapy. Second, the ***Methods*** section should describe how the outcome was assessed and whether the assessor/s were aware of the patients' treatment.
This paper: Yes □ No □ Unclear □ Comment:	

C.U.F.A.R.

What were the results?

1. How large was the treatment effect?	
Most often results are presented as dichotomous outcomes (yes or not outcomes that happen or don't happen) and can include such outcomes as cancer recurrence, myocardial infarction and death. Consider a study in which 15% (0.15) of the control group died and 10% (0.10) of the treatment group died after 2 years of treatment. The results can be expressed in many ways as shown below.	
What is the measure?	**What does it mean?**
Relative Risk (RR) = risk of the outcome in the treatment group / risk of the outcome in the control group.	The relative risk tells us **how many times more likely** it is that an event will occur in the treatment group relative to the control group. An **RR** of **1** means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had **no effect**. An RR < 1 means that the treatment decreases the risk of the outcome. An RR > 1 means that the treatment increased the risk of the outcome.
In our example, the RR = 0.10/0.15 = 0.67	Since the RR < 1, the treatment decreases the risk of death.
Absolute Risk Reduction (ARR) = risk of the outcome in the control group - risk of the outcome in the treatment group. This is also known as the **absolute risk difference.**	The absolute risk reduction tells us the absolute difference in the rates of events between the two groups and gives an indication of the baseline risk and treatment effect. An **ARR** of **0** means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had **no effect**.
In our example, the ARR = 0.15 - 0.10 = 0.05 or 5%	The absolute benefit of treatment is a 5% reduction in the death rate.
Relative Risk Reduction (RRR) = absolute risk reduction / risk of the outcome in the control group. An alternative way to calculate the RRR is to subtract the RR from 1 (eg. RRR = 1 - RR)	The relative risk reduction is the complement of the RR and is probably the most commonly reported measure of treatment effects. It tells us the reduction in the rate of the outcome in the treatment group relative to that in the control group.
In our example, the RRR = 0.05/0.15 = 0.33 or 33% Or RRR = 1 - 0.67 = 0.33 or 33%	The treatment reduced the risk of death by 33% relative to that occurring in the control group.
Number Needed to Treat (NNT) = inverse of the ARR and is calculated as 1 / ARR.	The number needed to treat represents the number of patients we need to treat with the experimental therapy in order to prevent 1 bad outcome and incorporates the duration of

CUFAR

	treatment. Clinical significance can be determined to some extent by looking at the NNTs, but also by weighing the NNTs against any harms or adverse effects (NNHs) of therapy.
In our example, the NNT = 1/ 0.05 = 20	We would need to treat 20 people for 2 years in order to prevent 1 death.
2. How precise was the estimate of the treatment effect?	
The true risk of the outcome in the population is not known and the best we can do is estimate the true risk based on the sample of patients in the trial. This estimate is called the **point estimate**. We can gauge how close this estimate is to the true value by looking at the confidence intervals (CI) for each estimate. If the confidence interval is fairly narrow then we can be confident that our point estimate is a precise reflection of the population value. The confidence interval also provides us with information about the statistical significance of the result. If the value corresponding to **no effect** falls outside the 95% confidence interval then the result is statistically significant at the 0.05 level. If the confidence interval includes the value corresponding to **no effect** then the results are not statistically significant.	

Will the results help me in caring for my patient? (ExternalValidity/Applicability)

The questions that you should ask before you decide to apply the results of the study to your patient are:

- Is my patient so different to those in the study that the results cannot apply?
- Is the treatment feasible in my setting?
- Will the potential benefits of treatment outweigh the potential harms of treatment for my patient?

El objetivo de la evaluación crítica es la identificación de los puntos fuertes y débiles de los estudios publicados, de modo que puedan garantizarse que los pacientes se diagnostican y se tratan sobre la base de la mejor evidencia disponible.
Los siguientes pasos que se presentan no pretenden ser exhaustivos, sino estimular al lector para que investigue el tema en su totalidad por sí mismo.

El *ensayo clínico randomizado y controlado* publicado en una revista con arbitraje por pares, es considerado el estándar de oro o prototipo, como fuente de información, acerca de la eficacia y seguridad de un tratamiento.

Sin embargo se requiere un análisis crítico de tales estudios para juzgar primero sus resultados, su validez y segundo como aplicarlos.

¿Qué factores deben considerarse para su análisis crítico?
El primer punto a considerar cuando se lee un ensayo clínico son los objetivos y el diseño del estudio.
Hay que verificar si tiene una descripción precisa del objetivo, en el título y en la introducción, y

si el diseño es el apropiado para dar respuesta al objetivo planteado.
También es interesante ver el tipo y forma de apoyo recibido para la realización del trabajo y lugar de trabajo del autor, ya que los dos pueden directa o indirectamente afectar la seriedad de los resultados.

¿Cómo se hizo el estudio?
La sección más importante a tener en cuenta, de cualquier ensayo clínico y no siempre considerada por los lectores, es la ***de materiales y métodos***. Esta debe relatar en detalle cómo se desarrollo el estudio total o parcialmente para permitir a otros investigadores repetir el protocolo experimental.
Uno de los objetivos más importantes que se debe tener en cuenta en el diseño del protocolo de trabajo es la eliminación al máximo de fuentes de sesgos o errores. La sección de métodos debería identificar qué medidas se tomaron para disminuir los sesgos, tales como selección aleatoria de los sujetos de la población de pacientes, doble ciego, y la inclusión de un período de "lavado" antes del estudio.

Las variables elegidas para el ensayo deben estar claramente definidas y en el caso que se utilicen variables subrogadas (o medidas indirectas de la acción de la droga), estas deben estar ampliamente reconocidas como marcadores válidos de la respuesta.

Por ejemplo, la reducción de la presión sanguínea con cualquier fármaco es aceptada frecuentemente como responsable de la disminución en la incidencia de ACV y otras complicaciones de la hipertensión. En contraste, la evidencia que un antibiótico penetre mejor en el esputo comparado con otro, no necesariamente da por resultado una respuesta clínica superior.

¿Qué son los resultados?
Los *resultados* de una determinada variable deben ser lo suficientemente revisados para asegurar que todos los pacientes que entraron en el estudio son contabilizados. Algunos pacientes pueden abandonar el estudio por razones relacionadas con el tratamiento, tales como efectos adversos. Por esta razón los estudios estadísticos se consideran más fuertes si se hacen sobre la base de la "intención de tratar", donde los datos incluidos son de todos los pacientes, aún de aquellos que no finalizaron el estudio. Esto se acerca más a la vida real, donde muchos pacientes no cumplen con el tratamiento.

También es importante considerar cómo los resultados presentados responden a la pregunta u objetivo formulado por el protocolo. Ocasionalmente, una variable secundaria se transforma en el foco principal del análisis y de discusión porque ha mostrado un efecto favorable de la droga en estudio. Sin embargo, tales resultados deben ser observados con precaución, ya que pueden ser de menor valor que los relacionados con la variable principal para lo cual el protocolo fue específicamente diseñado.

Similar juicio crítico debe aplicarse para el análisis de subgrupos no planificados originalmente en el estudio. Si un conjunto de datos se analiza en una suficiente variedad de formas existen mayores probabilidades de arribar a un resultado positivo, que no implican una relación causal.

Estos datos encontrados deben señalar la necesidad de investigaciones futuras en un subgrupo de pacientes, pero no deben tomarse por reales en otro contexto.

¿Cómo se presentan los resultados?
Las pruebas estadísticas pueden resultar muy complicadas e intimidatorias para aquellos que no están familiarizados con dicha metodología.

Una revisión de los principios en los cuales se fundamentan pueden llevarnos a comprender que no existe una prueba definitiva que pueda probar con certeza total el resultado de una intervención; todo lo que puede hacer es cuantificar la probabilidad de que los resultados observados son efectos reales y no debidos al azar.

Estas pruebas están sujetas a dos tipos de errores.

El *error tipo I o alfa (falso positivo)* ocurre cuando los resultados de la prueba sugieren que existe una diferencia entre dos tratamientos, cuando en realidad esta diferencia no existe. Esto puede ocurrir por azar o porque la muestra de la población total de pacientes elegibles tuvo algún sesgo.

Por otra parte el *error tipo II o beta (falso negativo)* ocurre cuando los resultados de la prueba fallan en la detección de una diferencia, cuando en realidad dicha diferencia existe. Una razón importante para esto podría ser el tamaño de la muestra sea demasiado pequeña.

Prueba de significación

Las pruebas de significación (pruebas de hipótesis) se llevan a cabo para verificar que las diferencias observadas entre los tratamientos puedan haberse debido puramente o atribuirse al azar (error de tipo I). Esto debe verificarse probando los resultados contra la hipótesis nula, **no diferencia entre tratamientos**.

El resultado se expresa como una probabilidad, el valor “p”, de los datos observados consistentes con la hipótesis nula. Por convención, un valor “p” por debajo de 0,05 (el cual representa una probabilidad en 20 de que ocurra un error de tipo I) se acepta como índice de una diferencia verdadera y se describe como significativa. Inversamente un valor encima de 0,05 se considera como no significativo.

Este análisis tiene dos inconvenientes obvios; primero puede verse fácilmente que una “p” de 0,051 y otra p de 0,049 son esencialmente similares, pero una es considerada estadísticamente significativa y la otra no significativa. Las pruebas de significación estadística no indican la magnitud de la diferencia observada entre los tratamientos que podría ser importante.

CUFAR

Intervalos de Confianza

Los intervalos de confianza (IC) de 95%, alrededor de los resultados observados en la muestra en estudio, son el rango de valores dentro del cual es probablemente cierto (95%) que se encuentre el valor real. El cálculo de este valor brinda información más útil que la simple clasificación en significativo o no significativo. Si el intervalo de confianza de un efecto de dos drogas se superpone, el estudio ha fallado en demostrar diferencias entre los tratamientos, sin embargo
si no hay superposición es factible una diferencia real. El intervalo de confianza alrededor de la diferencia observada entre dos tratamientos también puede calcularse:
si esta incluye al valor cero, entonces la prueba ha fallado en demostrar las diferencias entre los tratamientos, mientras que si el valor cero no está incluido en el IC, es factible una diferencia.

Se puede obtener mayor información considerando la amplitud de los intervalos de confianza. Centrándose en la magnitud de la diferencia entre los grupos, el IC permite establecer la significación clínica y estadística de los resultados.

Por ejemplo, si el intervalo de confianza de la diferencia incluye el cero y es muy amplio en ambas direcciones, entonces el estudio era muy pequeño y poco informativo.

Si el IC incluye el cero pero es muy estrecho, entonces el estudio es informativo, y en términos de la variable en estudio, ha mostrado equivalencia de los tratamientos. Finalmente si el IC se va completamente fuera de cero entonces la diferencia entre los tratamientos es estadística y clínicamente significativa.

¿Cómo medimos la reducción del riesgo?

Algunos ensayos clínicos se llevan a cabo para verificar el efecto de un tratamiento preventivo frente al riesgo de experimentar un suceso adverso, como un infarto de miocardio o la muerte. La forma de describir las diferencias en la reducción de riesgos afecta la percepción de tales diferencias. Los resultados de los estudios habitualmente se presentan en términos de la reducción del riesgo relativo, el cual no indica la incidencia subyacente del evento que se previene, y puede dar al lector la falsa impresión de la magnitud del beneficio del tratamiento.
Por ejemplo, si se informa una reducción del riesgo relativo del 50%, no sabemos si se previenen 50 eventos de 100 predichos por 1000 o si solo son 5 de 10.

Dependiendo de cuán difícil, costoso o riesgoso sea implementar una determinada intervención, no sería justificable tratar 1000 pacientes para prevenir 5 eventos adversos. Las reducciones de los riesgos relativos deben ser brindadas en el contexto de la incidencia subyacente al evento para que tenga significado.

La interpretación de los resultados que se expresan como una reducción absoluta de los riesgos, también puede ser dificultosa. La expresión de los resultados en términos del **número necesario para tratar (NNT)** puede ser más útil en la práctica. Este es el número de pacientes que deberían tratarse para prevenir un evento clínico, y es la reciproca de la reducción absoluta de riesgo.

C.U.F.A.R

Es útil conocer cómo utilizar el NNT. Los resultados luego se ponen en un contexto más significativo, permitiendo comparaciones entre diferentes intervenciones. En el ejemplo anterior el NNT es 20 pacientes en el primer caso y 200 en el segundo, aunque la reducción en el riesgo relativo es la
misma en ambos casos.

Formas de expresar la diferencia entre tratamientos preventivos

Reducción absoluta de riesgo(%) = (tasa del evento en el grupo control - tasa del evento en el grupo tratado x 100

Reducción del Riesgo Relativo(%) = Tasa del evento en el grupo control - Tasa del evento en el grupo tratado x 100
Tasa del evento en el grupo control

Número Necesario para Tratar =

$$\frac{1}{\text{Reducción del riesgo absoluto}} \quad \text{o} \quad \frac{100}{\text{Reducción del riesgo absoluto(100\%)}}$$

Imagine que Ud descubre que tiene un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (colesterol LDL elevado).

Está disponible un fármaco que reduce este factor de riesgo y tiene baja incidencia de efectos adversos.
Considere a
hora tres situaciones. Ud tomará este medicamento diariamente durante los próximos 5 años si los resultados de los ensayos clínicos controlados muestran que:

1- los pacientes que toman el fármaco durante 5 años tienen 34% menos ataques cardíacos que los pacientes que tomaban placebo; o

2- 2,7% de los pacientes que tomaron esta droga durante 5 años tuvieron un ataque cardíaco comparado con 4,1% de los pacientes que tomaban placebo, una diferencia de 1,4%; o

3- si 71 pacientes toman esta droga durante 5 años uno de ellos no tendrá un ataque cardíaco. No hay forma de saber o predecir cual paciente será.

Ha tomado la misma decisión en las tres situaciones?

Si la respuesta es no, Ud. se ha confundido con los números porque las tres situaciones representan los mismos datos de un mismo ensayo clínico presentados en forma diferente (reducción del riesgo relativo en el primer caso, reducción de riesgo absoluto en el segundo y número necesario de tratar en el último).

¿Cuáles son las conclusiones?

La sección de discusión de un ensayo clínico debe ser una revisión metódica de los resultados que conducen lógicamente a las conclusiones de los autores. Debe dar cuenta de cualquier inconsistencia observada o explicar el ensayo de forma satisfactoria. Las conclusiones deben reflejar qué demostró el estudio, más que lo que a los autores les hubiera gustado demostrar. Una vez que se han considerado
estos puntos, puede hacerse una conclusión final de la utilidad del estudio. Los resultados del análisis estadístico deben tenerse en cuenta dentro de un juicio clínico, así como también en que medida la diferencia entre dos tratamientos es útil.

Leer el seguimiento de la correspondencia luego de la publicación de un estudio puede brindar una visión de cómo otros han interpretado sus conclusiones, y de cómo el autor puede defenderse de cualquier crítica satisfactoriamente.

Bibliografía

1. Anón. Evidence Based medicine. Evaluating clinical trials. MeReC Bulletin. 1995; 6(12):1-3

- Anón. Evidence based drug therapy. What do the numbers mean? Ther Lett. 1996; 15:1-5
- http://www.ti.ubc.ca/PDF/15.PDF
- Anon. Reading between the lines of clinical trials. I: Design. DTB 1985; 23: 1-3
- Anon. Reading between the lines of clinical trials. II: Analysis. DTB 1985; 23: 5-7
- Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results effect on physicians
- willingness to prescribe. Lancet 1994;343: 1209-1211
- Sacristán J A, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de los ensayos clinicos. Med Clin (Barc) 1993; 100:780-787.
- Anón. La medicina basada en proves. Butlletí d'informació terapèutica.1998; 10(7):37-40

C.U.F.A.R.

ANEXO 6

TUTORIAL PUBMED

ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE INFORMACION EN LAS BASES DE DATOS SELECCIONADAS

OBJETIVO GENERAL
Adquirir estrategias para la búsqueda de información en las bases de datos Medline y Cochrane

INDICE

Introducción

Utilidad y estructura de las Bases de datos

Aspectos básicos del funcionamiento de las bases de datos

a- Palabras claves

b- Operadores Booleanos

c- Truncamiento de términos

d- Anidación de términos

e- Entrecomillado

Parte I. Nociones de búsqueda en la base de datos Medline

MEDLINE

PUBMED

Cuáles son las ventajas de PubMed como motor de búsqueda de Medline

Comenzando la Búsqueda

Primera búsqueda. Búsqueda Básica

Búsqueda avanzada. Utilización del vocabulario controlado y limites

C.U.F.A.R.

Vocabulario Controlado

Límites ("limits")

Posibilidades de "Limits"

Filtros metodológicos ("clinical Queries")

Vista Previa/Indice
askMEDLINE
MEDLINE via PICO

Otras herramientas y servicios útiles de PUBMED

Artículos relacionados ("Related Articles")

"My NCBI"

Historial ("History")
Portapapeles ("Clipboard")
Guardar
Journal Browser
Single Citation Matcher

Bath Citation Matcher

Parte II. Nociones de búsqueda en la base de datos de la Biblioteca Cochrane

¿Qué es la Biblioteca Cochrane?

Secciones

Comenzando la Búsqueda

1. Búsqueda Libre

2. Búsqueda avanzada y Límites

a- Límites: Restringir la búsqueda
Período de fechas

C.U.F.A.R.

Otras opciones

Limites por Campo (Restricto a)

b. Búsqueda Avanzada por vocabulario controlado

Refinamiento de la búsqueda

3. Búsqueda por temas

Búsqueda en otras bases de datos de la Biblioteca Cochrane

C.U.F.A.R.

Introducción

En los últimos tiempos la búsqueda de información biomédica (y en particular sobre medicamentos) se ha trasladado en gran medida a los recursos disponibles en Internet.

Como cualquier otro medio tecnológico su acceso es desigual según los distintos países y dentro de cada país según las distintas regiones. Este anexo está destinado a los profesionales de salud que tienen acceso a Internet.

Así como las fuentes de información disponibles poseen distinto valor, este concepto es válido también para los distintos sitios en la red de Internet.

Para sistematizar el acceso a las fuentes de información de medicamentos en Internet se pueden clasificar en:

INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS EN INTERNET	
A. Páginas que dan acceso a consultas "en línea" de la base de datos Medline	*PUBMED* Internet Grateful Med
B. Otras bases de datos bibliográficas y documentales	**Biblioteca Cochrane (vía Bireme)** Cochrane Library Plus (España) LILACS Sietes TRIPS EMBASE Micromedex http://www.micromedex.com/
C. Otras bases de datos, directorios de información sanitaria, buscadores generales, revistas y otras fuentes de interés.	1. Revistas Médicas. 2. Directorios de textos completos 3. Revistas secundarias y bases prefiltradas 4. Bancos de Valoración Crítica de Temas 5. Guías de Práctica Clínica 6. Boletines independientes 7. Listas de correo, otros buscadores

C.U.F.A.R.

Utilidad y estructura de las Bases de datos

Las bases de datos son estructuras que almacenan la información como un conjunto de datos homogéneos y ordenados, que se refieren a un tema determinado y de este modo son accesibles en forma rápida y eficaz desde cualquier punto geográfico.

Proporcionan más información que los antiguos repertorios impresos, permiten el acceso a la información a través de más campos y resultan mucho más rápidas de revisar, ahorrando al profesional una gran cantidad de tiempo.

Gracias a su sistema de interrogación preciso y a su contenido altamente especializado, las bases de datos permiten obtener resultados pertinentes evitando así la presencia de registros no deseados.

La información contenida en todas las bases de datos documentales se divide en registros, que presentan una estructura interna dividida en campos indizados y combinables entre sí, que facilitan la búsqueda.

Los registros se pueden definir como el conjunto de datos relativos al documento y cada uno de los cuales representa una sola unidad de información. Dentro del registro o referencia, la información se agrupa en varios campos: título del documento, nombre de los autores, título de la revista, resumen del documento, año de edición, palabras claves.

Algunas veces el tipo de registro depende de la base de datos que analicemos. En las dos bases que analizaremos encontramos como diferencia que_

Medline suministra exclusivamente datos necesarios para localizar el artículo en una biblioteca, es decir los datos bibliográficos,

L*a base de datos Cochrane brinda la posibilidad de poder acceder al texto completo de los documentos*.

A pesar de todas las ventajas de las bases de datos informatizadas, éstas no consiguen la localización de todos los trabajos publicados. Se estima que Medline identifica solo el 50% de los trabajos existentes.

Aspectos básicos del funcionamiento de las bases de datos

La mayoría de las bases de datos permiten realizar dos tipos de consulta: en lenguaje natural (consulta en texto libre) y en lenguaje controlado (consulta por vocabulario controlado o tesauro).

Otras herramientas comunes a muchas bases de datos incluyen la utilización de operadores booleanos, el truncamiento de términos, el entrecomillado y la anidación.

A- Palabras claves

Un concepto de vital importancia es comprender cómo la información es clasificada y almacenada en las bases de datos. Para ese efecto los documentalistas utilizan lo que se denomina **descriptores o palabras claves**, que representan por medio de una o más palabras únicas, los conceptos principales de los cuales trata el documento. Estos permiten tanto la indización de los documentos como facilitar su recuperación en forma más eficiente, ya que su utilización en el momento de realizar la búsqueda nos permite resolver problemas como la sinonimia, la polisemia y otros.

El **tesauro** es una relación de todos los descriptores o palabras clave que se utilizan para indizar una base de datos. Constituye el diccionario de la base de datos.

En el tesauro hay una lista alfabética de los términos elegidos o descriptores, que se pueden utilizar para la recuperación de artículos mediante el campo de palabras clave, junto a una lista de términos que siendo similares a los descriptores, no se usan y a los que sigue la palabra clave a utilizar.

B- Operadores Boleanos

Los operadores booleanos son enlaces lógicos utilizados en la mayoría de los sistemas de recuperación de la información para establecer las relaciones sintácticas entre los términos de la consulta (palabras clave o descriptores).

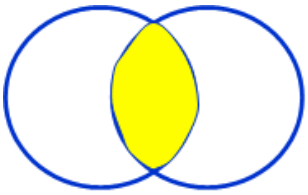
La mayor parte de las bases de datos reconocen tres operadores principales: (Figura 1)

- ***Operador de intersección:*** **AND**: sólo se obtendrán artículos o documentos que contengan las dos palabras especificadas. En muchas bases de datos, como PubMed y Cochrane el operador AND está por defecto en la búsqueda y en las búsquedas a texto libre será considerado automáticamente si no se especifica otra orden.

- ***Operador de unión o suma:*** **OR** recuperará aquellos artículos que contengan al menos una de las palabras especificadas. Hace una suma de registros que contengan una u otra palabra.

- ***Operador de exclusión:*** **NOT** recuperará solo aquellos artículos que contengan el primer término pero no el segundo. En el caso de la Biblioteca Cochrane se utiliza AND NOT

C.U.F.A.R.

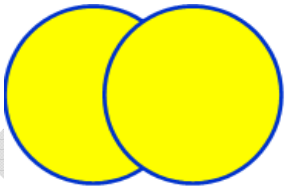


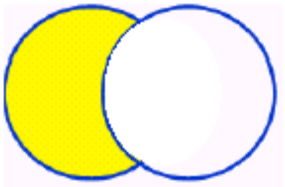
Cinnarizine **AND** Memory

Sólo obtendrá un conjunto de documentos que contengan las palabras cinnarizine y memory, representado por el área amarilla central

Cinnarizine **OR** Memory

Localizará documentos que contengan cualquiera de las palabras cinnarizine o memory como se ve en los dos círculos amarillos





Cinnarizine **NOT** Memory

Sólo obtendrá documentos que contengan la palabra cinnarizine pero no memory como se ve representado por el círculo amarillo

C.U.F.A.R.

C- Truncamiento de términos

Esta opción nos permite la posibilidad de recuperar todos los términos que poseen la misma raíz, colocando un símbolo al final de un término a buscar, y así encontrar todas las combinaciones a partir del símbolo.

En el caso de PubMed el símbolo es un asterisco, por ejemplo ***memor**** - recupera las variaciones de palabras con la raíz **memor**, como: *memory, memorial, etc* . PubMed usa las primeras 150 variantes del término truncado. No toma las frases, por ejemplo "infection*" incluye "infections, " pero no "infection control."

En el caso de la base de Datos Cochrane mediante la interfase de BIREME, el símbolo es **$,** por ejemplo: bacter$ encontrará todas las variaciones de palabras con la raíz **bacter**; por ejemplo bacteria, bacterium, bacteriophage, etc.

El acceso a Cochrane mediante la Cochrane Library Plus utiliza el asterisco para el truncamiento al igual que PubMed

D- Anidación de términos

Permite realizar búsquedas complejas, por ejemplo, una búsqueda por «cinnarizine AND (memory OR amnesic)» buscará páginas que contengan la palabra «cinnarizine» y cualquiera de los términos «memory» o «amnesic».

E- Búsqueda de frases: Entrecomillado

La utilización del entrecomillado para combinar dos o más palabras, nos permite forzar el orden exacto en el que fueron colocados los términos de búsqueda.

Si bien estos conceptos generales pueden ser de utilidad cuando busque en otras bases de datos, dada su importancia y facilidad de acceso nos referiremos principalmente a dos de ellas: Medline y la Biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas

C.U.F.A.R.

Nociones de búsqueda en la base de datos Medline

MEDLINE

MEDLINE (Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online) ***es la base bibliográfica principal de la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos de Norteamérica*** (***NLM***, por sus siglas en inglés) que contiene más de 15 millones de referencias (citas de artículos de publicaciones periódicas) y resúmenes de 4800 revistas biomédicas publicadas en 70 países. Cubre el período desde el año 1966 hasta la actualidad.

Más del 52% de las mismas fueron originalmente publicadas en Estados Unidos; el 86% tiene como idioma de origen el inglés y el 76% de las citas posee resúmenes escritos por los autores.
Aproximadamente 8,000 referencias son ingresadas semanalmente a la base (400,000 al año aproximadamente).

Existen diferentes motores de búsqueda en MEDLINE desde internet. Algunos son gratuitos, como PubMed e Internet Grateful Med y otros son pagos, como OVID.

Desde su creación y puesta en marcha en junio de 1997, PubMed se convirtió en la principal vía de acceso a MEDLINE**,** por lo cual será el motor de búsqueda analizado en este anexo.

Motores de Búsqueda de MEDLINE: PubMed

Es un sistema de recuperación de información de Medline basado en tecnología de Internet, producido por el propio "National Center for Biotechnology Information (NCBI)" de la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM).

¿Cuales son las ventajas de PubMed como motor de búsqueda de Medline?

• Acceso gratuito a MEDLINE sin necesidad de registrarse o usar contraseñas para el ingreso.

- Enlace a texto completo de algunos artículos.
- Posibilidad de acceder a artículos relacionados ("Related Articles") tanto en la misma base como con otras bases de datos.
- Posibilidad de de realizar búsquedas en interfaces especiales para navegar por los diferentes índices del MEDLINE
- Búsquedas clínicas basadas en filtros metodológicos.
- PreMEDLINE es la base de datos en donde se encuentran los artículos que aún no les fueron asignados los términos del vocabulario controlado (MeSH) u otros parámetros indizadores. La ventaja es que la frecuencia de ingreso de dichos artículos a esta base de datos es diaria, a diferencia de MEDLINE, en la que es semanal.

C.U.F.A.R.

Comenzando la Búsqueda

PubMed nos brinda una amplia variedad de formas de búsqueda. Las dividiremos en Básica y Avanzada y analizaremos las herramientas que representan mayor utilidad.

Analicemos un problema de salud hipotético

Problema 1

Llega al comité de medicamento la solicitud presentada por el Hospital Regional de incorporar a la LME indicó ***Stugeron Forte* ®, pedida por los médicos para el tratamiento del *deterioro progresivo de la memoria***, en los pacientes mayores de 65 años
Un miembro del comité manifiesta rápidamente que él tiene conocimiento que el uso prolongado de este fármaco ocasiona un cuadro de temblor y rigidez muscular persistente y progresivo:el ***Síndrome Extrapiramidal*.**

El comité Se plantea estas preguntas:

¿El fármaco solicitado puede ser el responsable del síndrome extrapiramidal?

¿Este medicamento tiene eficacia documentada para el deterioro progresivo de la memoria, patología para la que se lo solicita?.

En los talleres presenciales habíamos dado mayor relevancia a la posibilidad de que la cinarizina fuera responsable del síndrome extrapiramidal.

Luego de buscar la información necesaria, usted se encuentra con más tiempo del que creía y decide tratar de responder la segunda pregunta que le surgía del caso, esto es:

¿el medicamento tiene eficacia documentada para la patología para la que se lo solicita?

Traducido a una pregunta contestable:

¿En pacientes ancianos, la cinarizina tiene eficacia demostrada para el tratamiento del deterioro progresivo de la memoria?

(Para consultar el desarrollo completo de la pregunta y los pasos a seguir, ver documento sobre preguntas clínicas)

Una vez definidos los objetivos de nuestra búsqueda, elegimos realizar la búsqueda de bibliografía en PubMed.

C.U.F.A.R.

La dirección de la **página de inicio del PubMed** es: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (si no lo recuerda o no la tiene a mano, la dirección se puede encontrar a través de cualquier buscador de Internet solamente poniendo Pubmed).

En la pantalla de inicio encontramos, tres áreas: Dos barras de menú (una horizontal en la parte superior y otra vertical a la izquierda) y un área de documentos central que es donde visualizaremos los registros. (Ver Figura 2)

Figura 2: pantalla de inicio de Pubmed

La primera barra de menú horizontal se encuentra en la parte superior derecha de la página de inicio y hay un casillero de texto donde se ingresan los términos de la búsqueda.

Inmediatamente por debajo se encuentra el **menú de herramientas** disponible, que incluye: límites, vista previa e índice ("Preview/index"), historial ("History"), portapapeles ("Clipboard"), y detalles ("Details").

También nos permite seleccionar otras bases de datos relacionadas de la NLM.
Algunas de estas posibilidades serán analizadas en detalle.

En el menú vertical en la parte izquierda encontramos los **Servicios de PUBMED** ("pubMed Services"). Estos incluyen: "Journals Database", "MeSH Database", "Single Citation Matcher", "Batch Citation Matcher", "Clinical Queries", "Special Queries", "LinkOut" y "My NCBI" ("Cubby")

E**l área de documentos** central es donde visualizaremos los registros y además el lugar donde se despliegan las opciones de cada herramienta del menú

La mejor forma de reconocer la utilidad de cada una de las posibilidades que nos brinda es realizar los pasos correspondientes a una búsqueda desde la página de inicio del PubMed.
Para ello utilizaremos la estrategia necesaria para encontrar citas que se refieran al primer problema

1. Búsqueda Básica. Primera búsqueda.
A través de la pantalla inicial usted podrá realizar búsquedas con una o más palabras en el campo en blanco. Los términos deben ser ingresados en idioma inglés.

Para una búsqueda básica o exploratoria se pueden ingresar uno o más términos o palabras de búsqueda en el casillero de texto, lo que se denomina **búsquedas de texto libre**

Cuando se incluyen varios términos, estos deben estar separados por un espacio, y el buscador automáticamente le asigna el operador booleano de intersección AND.

Una vez que hemos analizado los términos que mejor representan a nuestro interrogante, debemos trasladarlo a palabras clave

Con respecto a nuestro ejemplo los términos que conforman nuestra primera estrategia de búsqueda son: "cinnarizine memory"

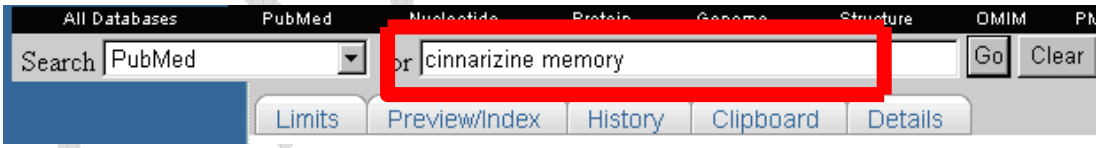


Figura 3: Ingreso de la estrategia de búsqueda

Inmediatamente después de haber apretado el botón "Go", a la derecha del campo de búsqueda, aparece la Página de Resultados donde veremos el listado de las citas recuperadas de la base en función de la estrategia utilizada (Figura 4).

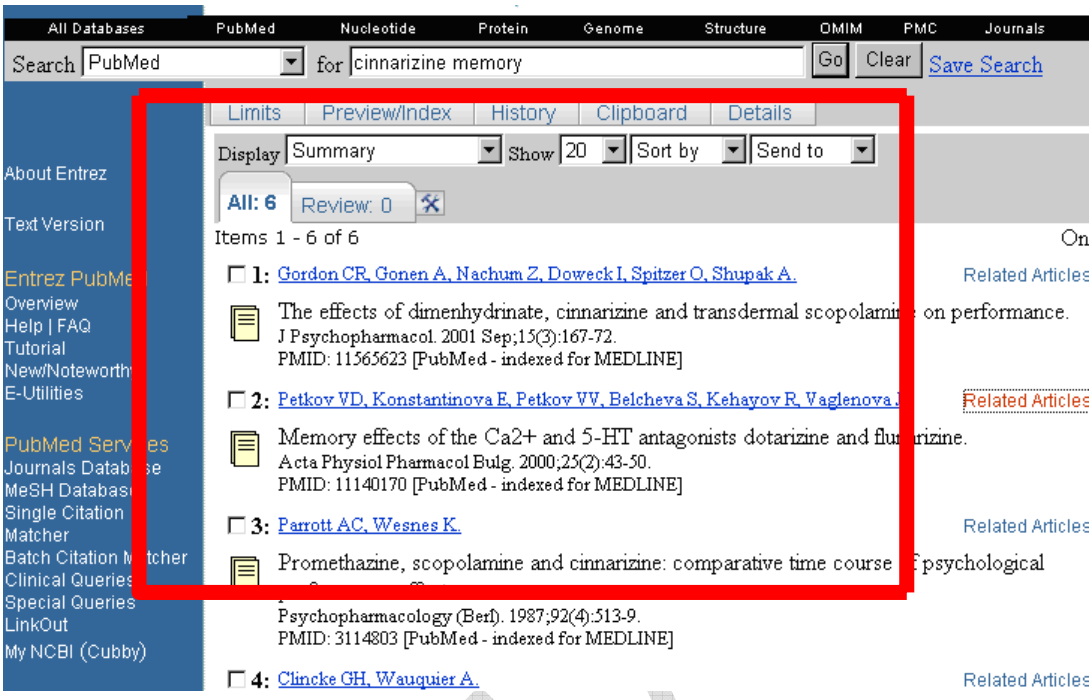


Figura 4: Página de resultados

Vemos que en la búsqueda por esos términos obtuvimos 6 referencias. Las citas recuperadas de la base MEDLINE se muestran en el área de resultados del PubMed inicialmente en el formato resumido

En la figura 5 analizamos el significado de la información de las citas

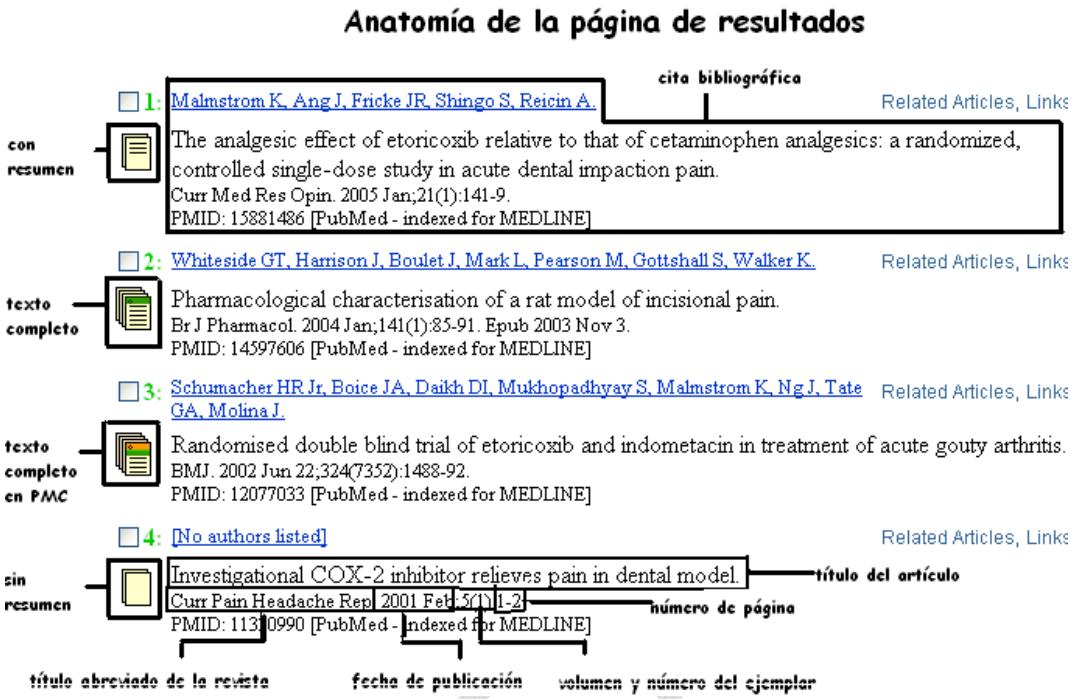


Figura 5: Anatomía de la página de resultados

EJERCICIOS

Pruebe este modo de búsqueda en texto libre con los diferentes términos que surgieron de las preguntas de los problemas de salud y analice sus resultados tanto cuantitativa como cualitativamente

2. Búsqueda avanzada. Utilización del vocabulario controlado y límites

Para refinar nuestra búsqueda y hacerla más específica utilizaremos algunas de las posibilidades que nos ofrece PubMed.

Analizaremos en detalle algunas de las más importantes y más frecuentemente usadas: una es el vocabulario controlado que se encuentra dentro de los Servicios de Pubmed: el **"*MeSH Database*"**y la segunda es el **"*limits*"** que se encuentra dentro de las herramientas del menú horizontal.

También haremos referencia a los filtros metodológicos (**"*Clinical Queries*"**), al Índice (**"*Index*"**) y a dos nuevas alternativas automáticas de la NLM, para búsquedas avanzadas en MEDLINE: ***askMEDLINE y MEDLINE via PICO***

A- Vocabulario Controlado

Para lograr mayor precisión utilicemos los términos obtenidos de las preguntas estructuradas.

Como mencionábamos en la introducción para realizar una búsqueda en forma eficiente y precisa lo más conveniente es utilizar el vocabulario controlado mediante el cual se indexan y clasifican las referencias bibliográficas contenidas en la base de datos

Como señalábamos los descriptores tratan de representar los conceptos principales tratados en las referencias bibliográficas. Cada concepto está representado por un solo descriptor.

En el caso de Medline el vocabulario controlado es el MeSH (acrónimo de Medical Subject Headings).

El Tesauro MeSH se ordena en una lista alfabética y en una clasificación jerárquica que agrupa a todos los descriptores en 16 grandes categorías temáticas.

Estas categorías se van dividiendo a su vez en sub-categorías, en donde los descriptores se hallan ordenados jerárquicamente, como si fueran las ramas de un árbol, del más general al más específico.

Para realizar una búsqueda en forma eficiente y precisa lo más conveniente es utilizar el vocabulario controlado mediante el cual se indexan y clasifican las referencias bibliográficas contenidas en la base de datos. En el caso de Medline el vocabulario controlado es el MeSH (Medical Subject Headings)

Mediante una de las interfaces especiales, el **MeSH Database**, verificamos cómo nuestros términos se traducen a las palabras claves de la base de datos (Figura 6).

C.U.F.A.R.

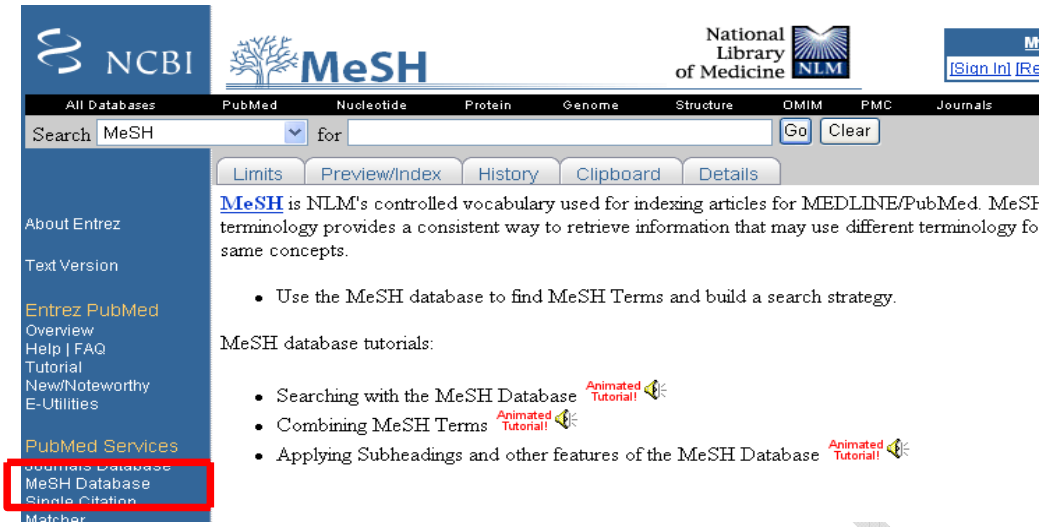


Figura 6: Base de datos MeSH

Haga clic en "Mesh Database" en el menú de la izquierda, ingrese el término dentro de la casilla de texto y presione "GO".

La pantalla siguiente le mostrará términos "MeSH" en su estructura jerárquica y le permitirá seleccionar los términos "MeSH" para la búsqueda, limitar los términos "MeSH" a un concepto mayor (tópico principal) y agregar subencabezados que califiquen a ese término. Si la palabra que usted colocó no fuera un descriptor (término MESH) entonces le ofrecerá términos cercanos al que usted colocó para que los elija como palabra clave o MESH.

Siempre es conveniente utilizar los términos "MeSH" para el problema de salud, la intervención y el resultado deseado.

Otros datos relativos al paciente y al tipo de estudio podemos obtenerlos de la herramienta “Limits” propia del Pubmed, como veremos más adelante.

Volvamos a la pregunta del problema 1

¿En pacientes ancianos la cinarizina tiene eficacia demostrada para el tratamiento del deterioro progresivo de la memoria?

Y separemos los términos que deseamos ingresar de acuerdo a la anatomía de la pregunta, reemplazándola de la siguiente manera:

***Paciente / problema de salud**: pacientes ≥ 65 años con deterioro progresivo de la memoria*

Intervención: cinarizina

Control: placebo / otro fármaco

Outcome/resultado: mejora en los síntomas / calidad de vida

Recordemos que para introducir las palabras en el casillero de texto deben estar en inglés. Traduciendo deterioro progresivo de la memoria en "memory loss" su ingreso en el buscador de términos "MeSH" nos dice que no encuentra ese término, pero nos ofrece varias posibilidades (ver "suggestions" en la figura 7)

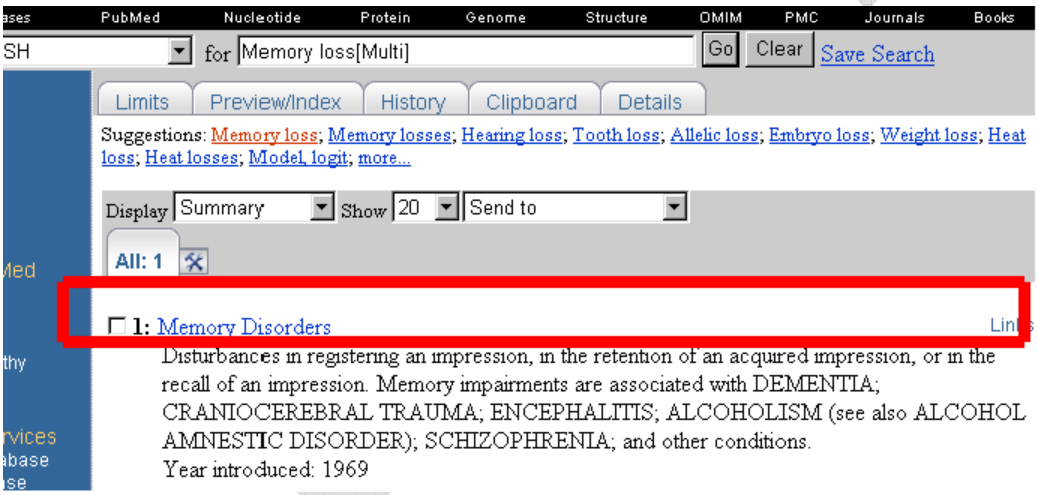


Figura 7: Búsqueda de términos MeSH

Al hacer clic en "memory loss" nos ofrece el término "MeSH" "Memory Disorders"[MeSH] que es como mejor se describe a nuestra población de pacientes en palabras claves o "MeSH" es con el término, ya que esta palabra clave integra también a "memory loss", "memory impairment" y "cognitive impairment", entre otras posibilidades.

B- Límites ("limits")

Una de las herramientas de la barra de funciones es **"*Limits*"** que nos permite delimitar o refinar la estrategia según varias opciones. Presionando **"Limits"** se abrirá debajo el menú de límites que observamos en la figura 8

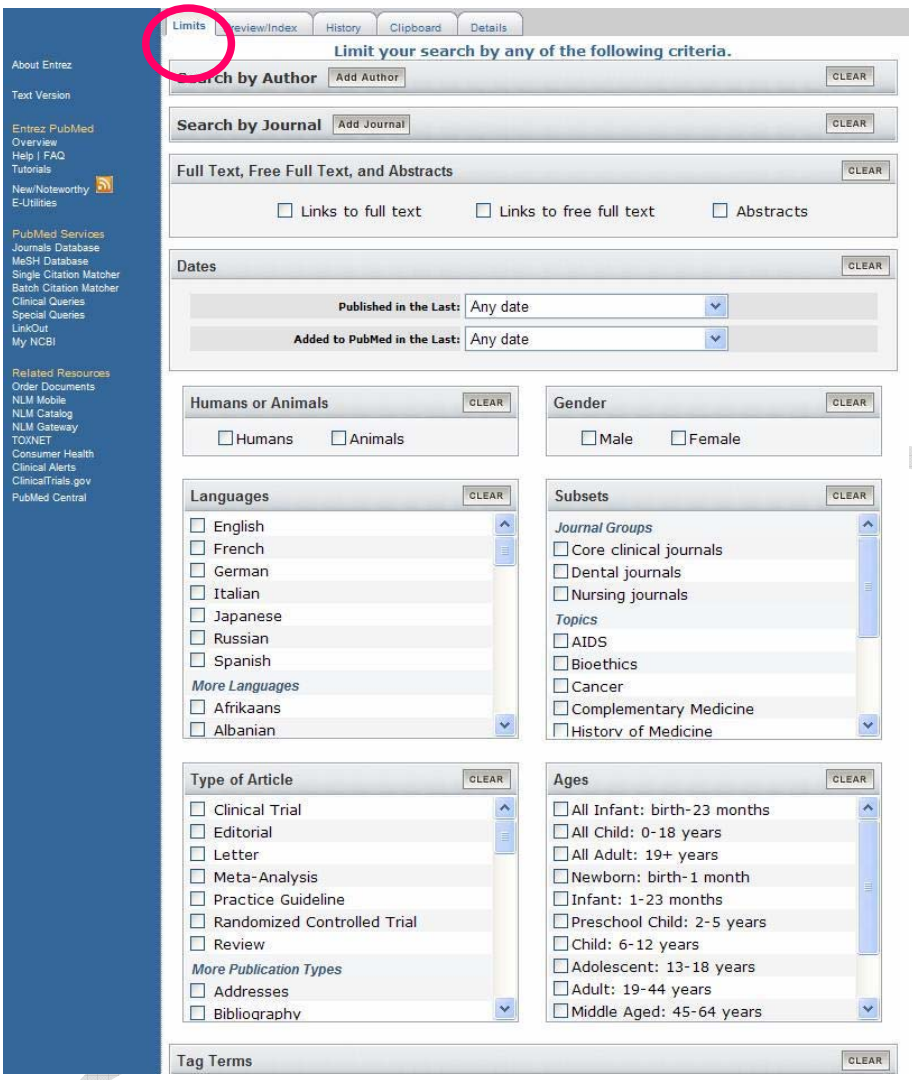


Figura 8: Opciones para limitar la estrategia de búsqueda

Posibilidades de "Limits"
Podrá limitar su búsqueda por: campo, tipo de publicación, edades, fechas de publicación, idioma, especie humana o animal, género, subgrupos de revistas, sólo artículos con resumen.

Son muy útiles y normalmente se utilizan uno o más para cada búsqueda*. Algunos de interés particular incluyen:*

Campo. Nos permite decidir en qué parte del documento indexado realizaremos nuestra búsqueda. Uno de los de mayor utilidad al principio del entrenamiento en el

manejo de la base datos, sobre todo cuando obtenemos muchos resultados, es restringir la búsqueda sólo al **título de la cita.**

Subsets: limita los resultados a determinados tipos y subgrupos de publicaciones**.**

Tipos de Publicación: Permite restringir la búsqueda a determinado tipo de estudio publicado (por ejemplo: "Clinical Trials" or "Review articles"). El filtro de "Review" ha sido añadido por defecto en todos los resultados de PubMed.

Idiomas: Pulsando en "languages" podemos seleccionar un idioma en particular o seleccionar todos ("All") .

Con este límite estamos restringiendo los resultados a citas publicadas originalmente en esos idiomas. Todas las citas de la base se muestran en inglés independientemente del lenguaje original de publicación.

Otros límites de utilidad para la pregunta PICO son "Edad" y "Género**"**

Texto completo, texto completo libre de pago y sólo citas con resumen
Mediante esta opción es posible limitar la recuperación de citas solamente a aquellas que nos remitan a trabajos disponibles en texto completo, texto completo libre de pago o aquellas que contengan el resumen (abstract en idioma inglés). La marcación del casillero correspondiente nos restringe la recuperación de citas.

.....volvamos a nuestro caso

En nuestro ejemplo la herramienta "limits" nos permite circunscribir la búsqueda por edad (**Aged: 65+ years) y género (Male), que son los datos de nuestra población de pacientes**

Mediante esta herramienta podemos también circunscribir nuestra búsqueda a otros rubros de interés como: ensayos clínicos (**"Clinical Trial")**, idioma inglés (**"English")** y que las citas sólo se refieran a humanos (**"Human"**). El campo de límites nos aparecerá como se ve en la figura 9

C.U.F.A.R.

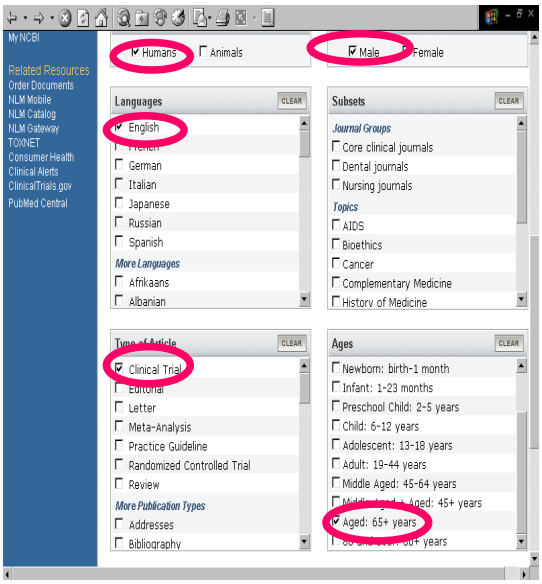


Figura 9: Selección de límites

Aceptando los límites, volvemos a la página de búsqueda y nos aparece tildado el casillero correspondiente, indicándonos que esos límites serán tenidos en cuenta para la realización de la búsqueda (figura 10)

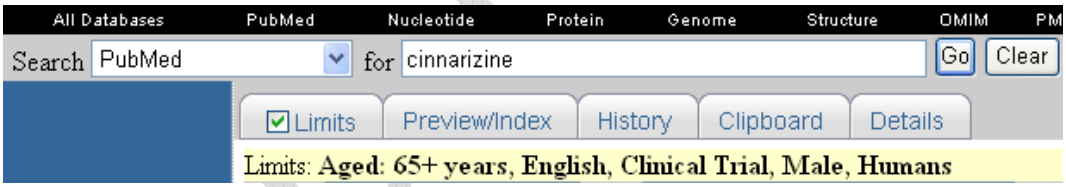


Figura 10: Opción Limits

C- Filtros metodológicos ("Clinical Queries")

Dentro de los **servicios de PubMed**, se encuentra esta función que es un motor de búsqueda especializado que tiene incorporados tres tipos de ***"filtros metodológicos",*** es decir, estrategias de búsqueda prediseñadas, que añadidas a los términos de búsqueda del tema de interés, permiten localizar artículos relevantes.

Filtros metodológicos disponibles

A - Search by Clinical Study Category
B - Find Systematic Reviews
C - Medical Genetics Searches

A- Clinical Study Category

Posee un campo en blanco para colocar el término a buscar y cinco de filtros por categorías temáticas: **tratamiento, diagnóstico, etiología, pronóstico** y **guías de predicción clínica.**

También incluye, para cada una de las categorías, dos filtros por énfasis: sensibilidad ("sensitivity") y especificidad ("specificity").

Usando el filtro de sensibilidad se recuperan artículos relevantes, pero al ampliar el rango incluirá artículos de menor utilidad.

Con el filtro de especificidad, la recuperación de trabajos relevantes es más precisa, pero se recupera un número menor de artículos.
Estos filtros se basan en los propuestos por Haynes y colaboradores [13]

→ En abril de 2005 Haynes y colaboradores publicaron un nuevo trabajo sobre el empleo de filtros metodológicos, en el cual evaluaron la sensibilidad, especificidad, precisión y exactitud de diferentes estrategias, y que intenta aumentar la utilidad de los filtros metodológicos. Probablemente serán incorporados a Pubmed en un corto plazo.

***B- Systematic Reviews*:** localiza los artículos indexados como revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones de ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, conferencias de consenso y guías de práctica clínica.

Estos filtros están basados principalmente en el trabajo de Shojania y Bero [14]

C- *Medical Genetics:* recupera citas y resúmenes relacionados con la genética médica. Se pueden aplicar diferentes categorías a la búsqueda: "Diagnosis", "Differential Diagnosis", "Clinical Management Description", "Genetic Counseling", "Molecular Genetics" y "Genetic Testing".

Volviendo a nuestro ejemplo, en el campo de los medicamentos los mejores filtros serán ***Clinical Study Category y Systematic reviews*** (Figura 11)

C.U.F.A.R.

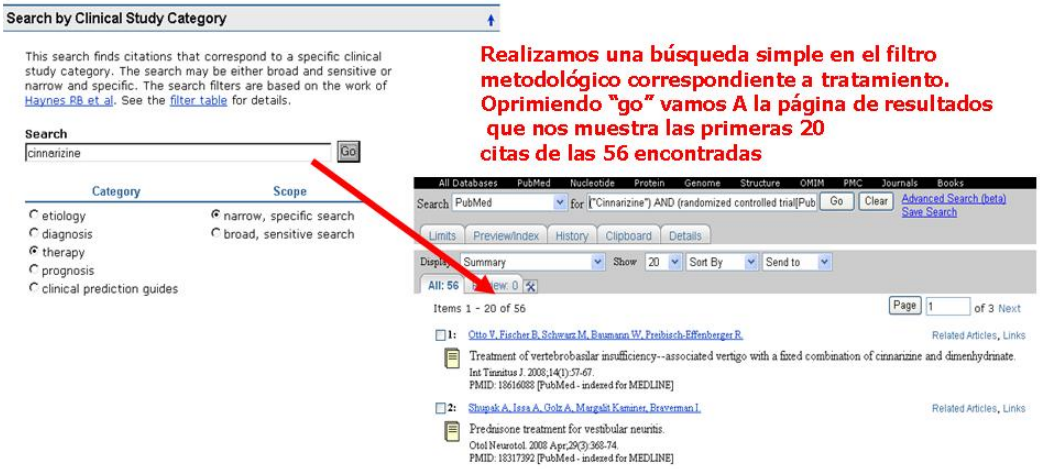


Figura 11: Utilización de filtros metodológicos: therapy

En nuestro ejemplo recuperamos 56 ensayos clínicos que se refieren a la cinarizina. Al evaluar la pertinencia de los resultados veremos que las citas se refieren al tratamiento del vértigo, pero no a los trastornos de la memoria.

Agregamos otra palabra como texto libre a la búsqueda ("memory") y obtenemos dos citas, una de ellas un ensayo clínico que no había surgido con la búsqueda a partir de palabras clave (Figura 12)

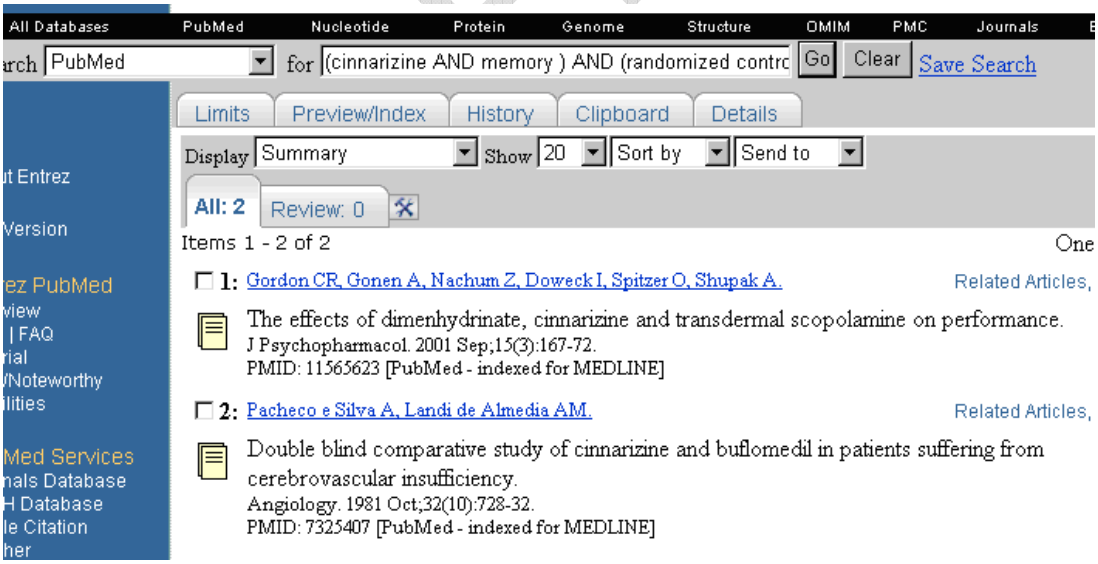


Figura 12: Utilización de filtros metodológicos con operadores lógicos

Analizando el resumen estructurado observamos que la palabra "memory" está en relación a las pruebas de función mental realizadas para la insuficiencia cerebrovascular y no en relación al concepto de trastorno de la memoria, razón por la cual probablemente no haya sido incluida en los resultados.

D - *askMEDLINE y MEDLINE via PICO*: dos herramientas relacionadas a MEDLINE / PubMed.

Desde marzo de 2005 están disponibles dos herramientas nuevas que se relacionan con PubMed, desarrolladas por el equipo de la biblioteca Nacional de Estados Unidos, pero aún no incorporadas a la interfaz de búsqueda, por lo que debe accederse desde otra dirección de Internet.

askMEDLINE
Es una herramienta que nos permite formular preguntas utilizando el lenguaje natural, sin necesidad de conocer los vocabularios especializados que utilizan los buscadores expertos. Estas palabras serán luego traducidas por esta interface al vocabulario controlado de la base de datos. (Figura 13)

Figura 13: AskMEDLINE

MEDLINE via PICO
Nos brinda un marco donde encontramos diferentes casilleros para realizar la pregunta estructurada, según los diferentes componentes del acrónimo PICO (Figura 14)

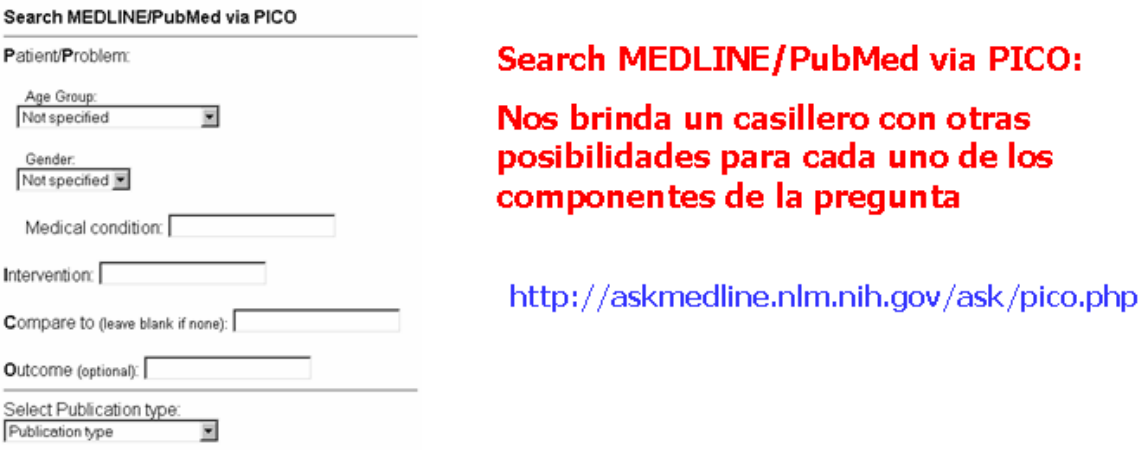


Figura 14: MEDLINE/PubMed via PICO

Hasta aquí se han descripto las herramientas básicas y más útiles para realizar una búsqueda precisa. En el apartado siguiente comentaremos brevemente otras funciones.

3. Otras herramientas y servicios útiles de PUBMED

Vista Previa / Índice

Esta opción de la barra de funciones nos brinda acceso a la lista de términos en la base de datos y permite refinar nuestra búsqueda agregando palabras dentro de campos específicos (ver límites) y utilizando los operadores lógicos para hacer búsquedas avanzadas. Es útil cuando obtenemos muchos resultados con la estrategia inicial.

Artículos relacionados ("Related Articles")

Es una función de PubMed que se encuentra a la derecha de la referencia. Consiste en un vínculo con artículos relacionados ("*Related Articles*") que realiza una búsqueda de otros artículos semejantes. (Figura 15)

Es una búsqueda automática donde la base compara las palabras del título, resumen y términos "MeSH" de la cita seleccionada y recupera todos aquellos artículos que los comparten. Las citas se muestran según el grado de concordancia, sin respetar el orden cronológico. Con esta serie de artículos relacionados no podemos utilizar más limitaciones o clasificaciones.

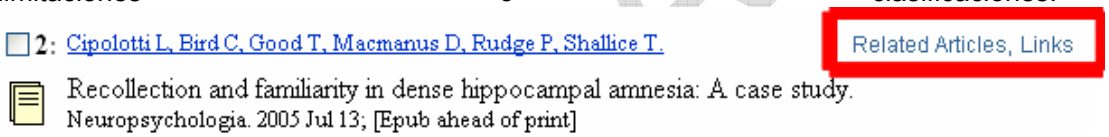


Figura 15: Related Articles,Links

"My NCBI"

Esta opción, nos permite guardar estrategias de búsqueda y es muy útil cuando realizamos estrategias complejas sobre un tema que es de nuestro especial interés.

Existen dos opciones para la actualización de la búsqueda: recibir las actualizaciones automáticas por medio del correo electrónico o archivarlas en la propia página de PubMed.

Historial ("History")

La opción **"History" nos permite visualizar** un resumen de todas las estrategias utilizadas en la sesión de búsqueda.

Guarda las estrategias de búsqueda y resultados, después que se realiza una primera búsqueda. Haga clic sobre la función y observe las opciones que incluye.

↳ Usted observará que *"History"* le asigna un número a cada búsqueda que realizamos y nos muestra cuántas referencias encontró según cada estrategia (Figura 16)

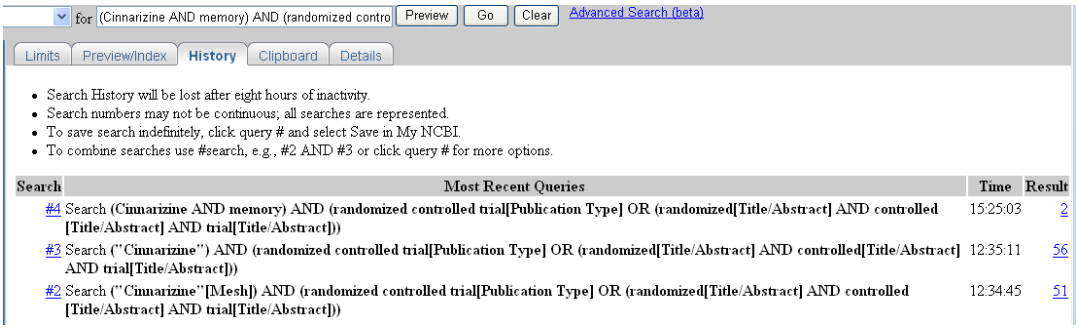


Figura 16: Histoy

A partir de estos números, y agregando el símbolo numeral (#), usted puede realizar otras búsquedas más complejas con operadores booleanos, ya sea combinando las búsquedas previas (ejemplo: #1 AND #2) o combinando otro término (ejemplo: "cinnarizine" AND #3).

El historial se pierde luego de ocho horas de inactividad

Portapapeles ("Clipboard")

Cuando obtenemos muchas citas o cuando planeamos hacer varias búsquedas, es de utilidad usar el portapapeles (Figura 17)

Para colocar una cita en el portapapeles, haga clic en el cuadro en blanco a la izquierda de la cita y luego seleccione la opción "Add to Clipboard".

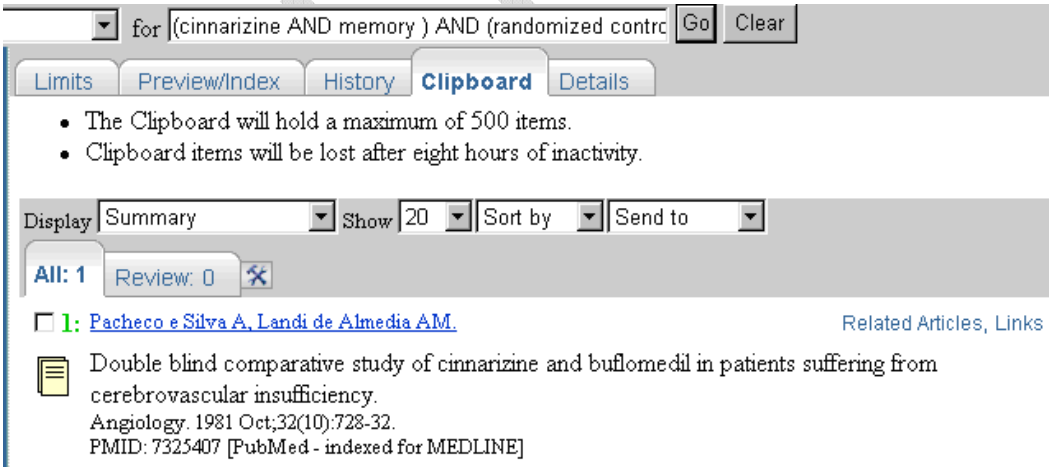


Figura 17: Portapapeles

Guardar e imprimir los resultados: opción "Send To"

En la página de resultados aparece una opción denominada **"send to"** que nos posibilita entre otras funciones guardar, enviar o imprimir las referencias seleccionadas (Figura 18)

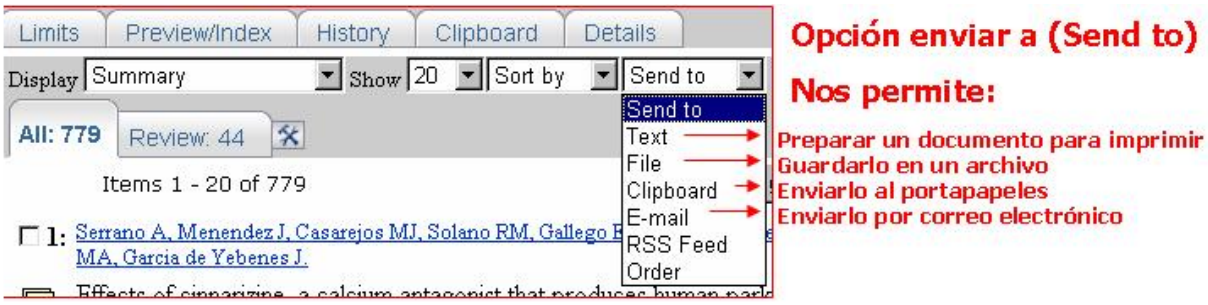


Figura 18: Send To

C.U.F.A.R.

ANEXO 7

TUTORIAL COCHRANE

Nociones de búsqueda en la base de datos de la Biblioteca Cochrane

¿Qué es la Biblioteca Cochrane?

La Colaboración Cochrane se define como una organización internacional, sin fines de lucro, independiente, con el objetivo fundamental de ayudar a tomar mejores decisiones clínicas y sanitarias a través de la preparación, actualización y promoción del acceso a revisiones sistemáticas sobre los efectos en la atención sanitaria

El principal objetivo de la Colaboración Cochrane es preparar, mantener y diseminar revisiones sistemáticas y actualizadas de ensayos clínicos sobre las intervenciones sanitarias y cuando éstos no están disponibles, revisiones de la evidencia más fiable derivada de otras fuentes disponibles, a fin de ayudar a las personas a tomar decisiones clínicas y sanitarias bien informadas.

La Biblioteca Cochrane presenta los trabajos de la Colaboración Cochrane y también de otros interesados en reunir fuentes de información fiables para la toma de decisiones en la atención sanitaria.

En los últimos dos años se ha avanzado en la traducción al castellano de muchas de las revisiones y se han puesto en marcha mecanismos que hacen posible su acceso universal y gratuito

Desde el portal de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Bireme es posible acceder gratuitamente a la Biblioteca Cochrane, con la traducción al castellano de muchas de las revisiones Cochrane, así como otros materiales de interés en inglés y en castellano.

C.U.F.A.R.

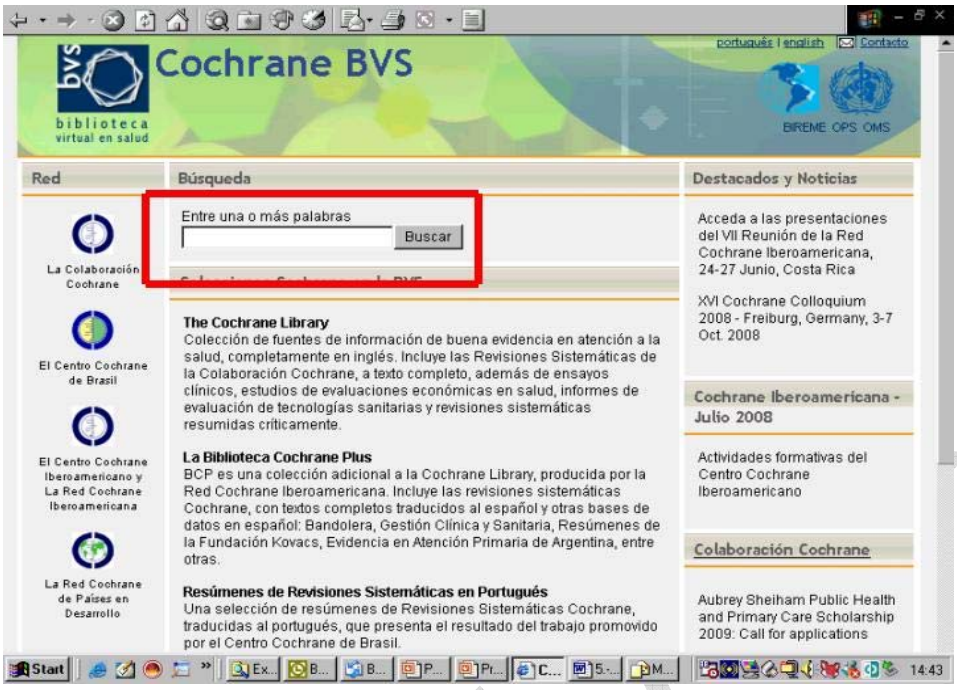


Figura 19 : Pantalla de inicio

↳ Desde estos portales cualquier persona de América latina, con sólo registrarse tiene acceso a los documentos en texto completo que estuvieran disponibles.

El acceso a la Biblioteca Cochrane en la BVS está disponible a todos los profesionales de salud de la Región de América Latina y El Caribe, como producto de la cooperación entre BIREME / OPS, la Colaboración Cochrane y el Centro Cochrane de Brasil.

Acceso a Cochrane: http://cochrane.bvsalud.org

La utilidad de esta base de datos está dada por la recolección de los datos de un tema en forma sistemática. A diferencia de las revisiones no sistemáticas y otros tipos de evaluaciones, ***también se recogen los datos de estudios no publicados***.

Como vimos anteriormente la mayor parte de las bases de datos bibliográficas, como Medline, incluyen menos del 50 % de la literatura mundial. Por ello es tan valioso encontrar una revisión sistemática sobre un tema de nuestro interés.

Las revisiones sistemáticas son procedimientos científicos que pueden utilizarse para resumir, valorar y comunicar los resultados (e implicancias) de lo que de otra manera serían una masa inmanejable de información científica. Para ello, resumen y sintetizan los resultados de múltiples investigaciones primarias utilizando estrategias que limitan los sesgos y los errores aleatorios.

Su principal debilidad es que no existen revisiones sistemáticas de todos los temas, aunque su crecimiento es sostenido. Otra debilidad es que si los ensayos clínicos que se incluyen en la revisión no son de buena calidad, la revisión sistemática tampoco lo será. Es decir, como otros tipos de estudios es también vulnerable a distintos tipos de sesgos.

Comparada con PubMed, la búsqueda en la Biblioteca Cochrane es más sencilla, ya que la menor cantidad de documentos muchas veces hace innecesaria una búsqueda compleja.

Secciones

La Biblioteca se organiza en tres secciones principales.

1- Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas ("Cochrane Database of Systematic Reviews", CDSR): La versión completa incluye a todas las revisiones sistemáticas disponibles hasta el momento (3925 hasta junio de 2005), y los protocolos de revisiones sistemáticas que se están llevando a cabo por la colaboración.

2- Base de Datos de Resúmenes de Revisiones sobre Efectividad (DARE por sus siglas en inglés): Incluye resúmenes de revisiones sistemáticas publicadas fuera de la Colaboración Cochrane. Cuenta con aproximadamente 5205 revisiones.

3- Registro de Ensayos Clínicos Controlados de la Colaboración Cochrane (CENTRAL / CCTR) en inglés): Incluye una lista cada vez mayor de referencias (446.156 ensayos clínicos hasta junio de 2005), que fueron recolectados de diferentes fuentes de información.

↳ Entre ellas se encuentran bases de datos bibliográficas, como MEDLINE y EMBASE, búsquedas manuales, y las listas de referencias de artículos originales y revisiones potencialmente relevantes. Aunque la mayoría de las citas son de ensayos clínicos aleatorizados, se puede encontrar un pequeño número de estudios observacionales.

Otras bases a las que nos da acceso incluyen:

- Base de Datos Cochrane de Revisiones de Metodologia (19 documentos)
- Registro Cochrane de Metodologia (6855 documentos)
- Sobre la Colaboración Cochrane (91 documentos), que contienen material sobre la propia Colaboración
- Base de Datos sobre Evaluación Tecnológica en Salud (HTA) (4548 documentos)
- Base de Datos sobre Evaluación Económica del NHS (15515 documentos)

C.U.F.A.R.

Nota: *La interface de la Biblioteca Cochrane Plus también incluye, en español: los informes completos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias iberoamericanas, los resúmenes de la "web temática de la espalda" de la" Fundación Kovacs", los artículos de la revista Gestión Clínica y Sanitaria de la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud (iiss), la traducción realizada por "Los Bandoleros" de la revista "Bandolier" del "National Health Service" británico*

Comenzando la Búsqueda

En la pantalla de búsqueda inicial encontramos dos áreas definidas: panel de contenidos (a la izquierda) y panel de documentos (a la derecha)

El panel de contenidos, en el área de la izquierda, presenta la lista de bases de datos que componen la Biblioteca Cochrane, que comentamos en la introducción. En la zona superior se encuentra la ventana de búsqueda. Aquí es donde se introducen los términos para realizar las búsquedas en la Biblioteca Cochrane.

En el área de la derecha, el panel de documentos presenta información general sobre la Biblioteca Cochrane. Cuando se realizan búsquedas, se puede abrir cualquier artículo dentro del panel de documentos haciendo clic en el título de ese documento dentro del panel de contenidos.

En la figura 20 se muestra el área de visualización de los documentos y los registros de las bases de datos seleccionadas

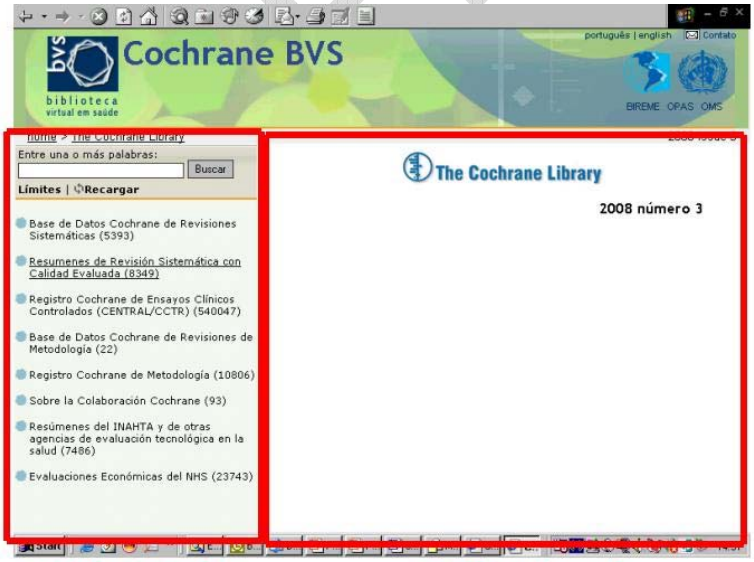


Figura 20: Pantalla de búsqueda de Cochrane

Las 2 opciones de ejecución de una búsqueda incluyen :

1. Búsqueda libre

2. Búsqueda restringida o por límites

1. Búsqueda Libre

Se pueden buscar todos los documentos que contengan una palabra o grupo de palabras concreto escribiendo el término en la ventana de búsqueda, haciendo clic en **Ejecutar**.

La expresión de búsqueda puede ser conformada por palabras, términos y/o apellidos de los autores, usando el espacio como separador de las palabras.

La búsqueda será ejecutada en los principales campos de busca de las bases de datos (título, resumen, autor, asunto) y en el texto completo de las revisiones sistemáticas.

Aunque a diferencia de Pubmed, existen muchos documentos traducidos al castellano, la mayor parte de los documentos y registros de las bases de datos está en **inglés**, por lo cual es aconsejable utilizar el idioma inglés en las búsquedas.

Como veíamos en la introducción, esta base de datos también permite la combinación de palabras mediante el empleo de los operadores booleanos. El operador de exclusión debe ser precedido del **AND** esto es: **AND NOT**

Para ello, veamos otra solicitud de medicamento que le llega al Comité de farmacoterapeutica:

Problema 2

Llega al Comité la solicitud presentada por un hospital de la zona de incporporar a la LNME ***Arcoxia® 60. Ustedes devuelven la solicitud para que se presente la denominación comun internacional (DCI) del medicamento y para que expliciten para que tipo de pacientes lo solicitan***
El Hospital vuelve a presentar la solicitud aclaarndo que solicitan etoricoxib para ser usada en pacientes ≥ de 65 años para el tratamiento de cuadros de artrosis de rodilla.
.

El Comité se pregunta:

¿En pacientes ancianos, el etoricoxib tiene eficacia demostrada para el tratamiento de la Artrosis de rodilla ?

En esta opción de búsqueda y teniendo en mente que la Biblioteca Cochrane es básicamente una base de revisiones sistemáticas, solo pondremos la palabra **etoricoxib,** en el casillero de texto y oprimiremos el botón **ejecutar**.

Una vez ejecutada la búsqueda, la pantalla nos muestra el número de registros recuperados en cada una de las bases de datos y haciendo clic se pueden revisar los títulos de los documentos dentro de cualquier base de datos y luego ver el documento completo, como muestra la figura 21.

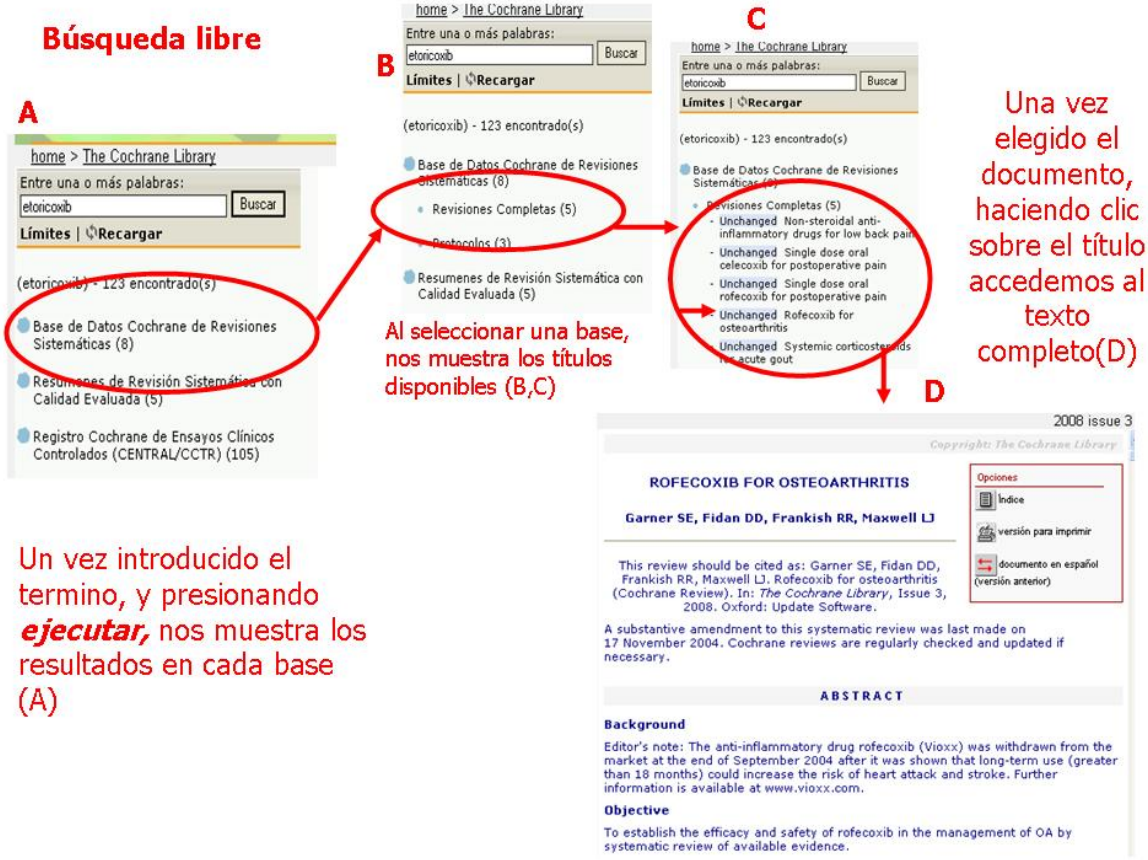


Figura 21: Pantalla de resultados en búsqueda libre

En este ejemplo, en la primer pantalla de resultados obtenemos 8 registros en la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas (ver cuadro de búsqueda A en la figura).

Cuando cliqueamos sobre el texto de nuestro interés vamos a la siguiente pantalla (cuadro de búsqueda B) y observamos que los 6 registros corresponden a 5 revisiones y 3 protocolos.

Cliqueando una vez más sobre el texto de interés, en este caso las Revisiones Sistemáticas completas, observamos que se refieren a otros coxibs.

Si seguimos avanzando en los protocolos encontramos que de los tres uno se refiere al etoricoxib: Barden J, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral

etoricoxib for postoperative pain (Protocol for a Cochrane Review). In: *"The Cochrane Library,* Issue 3, 2008", que actualmente no está finalizado pero que nos brinda información sobre los estudios que están incluidos en el mismo.

Podemos suponer que como el etoricoxib es de reciente introducción en el mercado, todavía no se ha realizado una revisión sistemática de los estudios disponibles.
Podemos dar por concluida nuestra búsqueda, pero al informarnos acerca de los problemas de seguridad del rofecoxib, decidimos ingresar la revisión sistemática que analiza su uso en la artrosis de rodilla. (ver cuadro de búsqueda D en la figura 20)

2. Búsqueda con Límites
Otras opciones de búsqueda incluyen la posibilidad de incorporar límites y restricciones.

A- Límites:

Mediante este ítem es posible modificar la búsqueda utilizando otras características además de palabras individuales o grupos de palabras, en algunos casos semejantes a la herramienta límites de PubMed.

Una vez insertado el término de búsqueda, se hace clic en **Límites** para abrir una ventana adicional. (Figura 22)

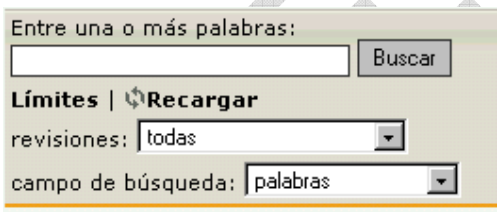


Figura 22: Límites

La opción **límites** permite modificar la búsqueda utilizando dos criterios:

• ***revisiones:*** Se utiliza para revisar qué documentos queremos revisar : todos, nuevos, actualizados, comentados, actualizados y comentados y retirados.

• **Campo de búsqueda:** Nos ofrece la posibilidad de limitar la palabra a campos de datos específicos. Se utiliza para sólo recuperar documentos donde estos términos aparezcan en el título o en el resumen del documento, por el nombre de un autor y por el tipo de publicación.

↳ Aunque con menos opciones remeda al límite por campos del PubMeb

- Es posible limitar la búsqueda según los términos aparezcan en el título o en el resumen del documento.
- También es posible restringir la búsqueda por el nombre de un autor y por el tipo de publicación.
- Si deseamos limitar la búsqueda a más de un campo, este proceso debe ser repetido palabra por palabra o por grupo de palabras entre paréntesis (anidación).
- La restricción por palabras o grupos de palabras también se puede aplicar añadiendo los sufijos apropiados a los términos de búsqueda.

Se pueden utilizar los siguientes sufijos:

: T I - palabras del título

: AB - palabras del resumen

: PT - tipo de publicación

: AU - nombre del autor

En estos casos, ***incluya el sufijo del campo después de la palabra, precedido por dos puntos***: Ejemplo: **etoricoxib:ti pain:ti** (Figura 23)

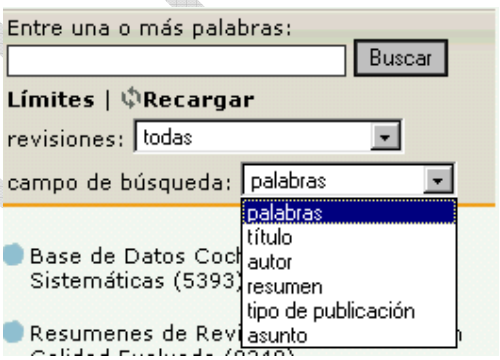


Figura 23: Restricción por campos

Con esta estrategia obtenemos 7 documentos incluidos en la base de datos. Sólo uno corresponde al apartado de revisiones sistemáticas, y dentro de éstas a los protocolos: es el trabajo de Barden J et al, comentado en el apartado de Búsqueda libre.

De los restantes documentos, 5 corresponden a ensayos clínicos controlados registrados, y uno a un informe de la Base de Datos sobre Evaluación Tecnológica en Salud (HTA): "COX-2 inhibitors (valdecoxib and etoricoxib) for the treatment of non-

malignant chronic low back pain". Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) 2005:21. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)

Conclusión: no existen revisiones sistemáticas disponibles en la base de datos

Esto puede deberse a que el etoricoxib es un medicamento de reciente comercialización y los datos disponibles son todavía insuficientes como para realizar este tipo de evaluación

Búsquedas en otras bases de datos disponibles en la Biblioteca Cochrane

Como mencionábamos en la introducción, la Biblioteca Cochrane brinda acceso no sólo al material producido por la Colaboración Cochrane, sino también al producido por otros interesados en reunir fuentes de información fiables. Dentro de ello se encuentra las diferentes bases de datos mencionadas en la introducción.

Un buen ejemplo del empleo de estas bases se presenta en la búsqueda de datos de eficacia sobre **etoricoxib**. Como veíamos en el ejemplo de búsqueda libre (figura 21) podíamos considerar concluida nuestra búsqueda. Pero esto era sólo en la Base de Revisiones Sistemáticas.

Si seguimos revisando cuántos resultados obtenemos en cada base, veremos que existen tres en la Base de Datos sobre Evaluación Tecnológica en Salud (HTA), que nos permiten acceder al texto completo de documentos de evaluación crítica (Figura 24)

C.U.F.A.R.

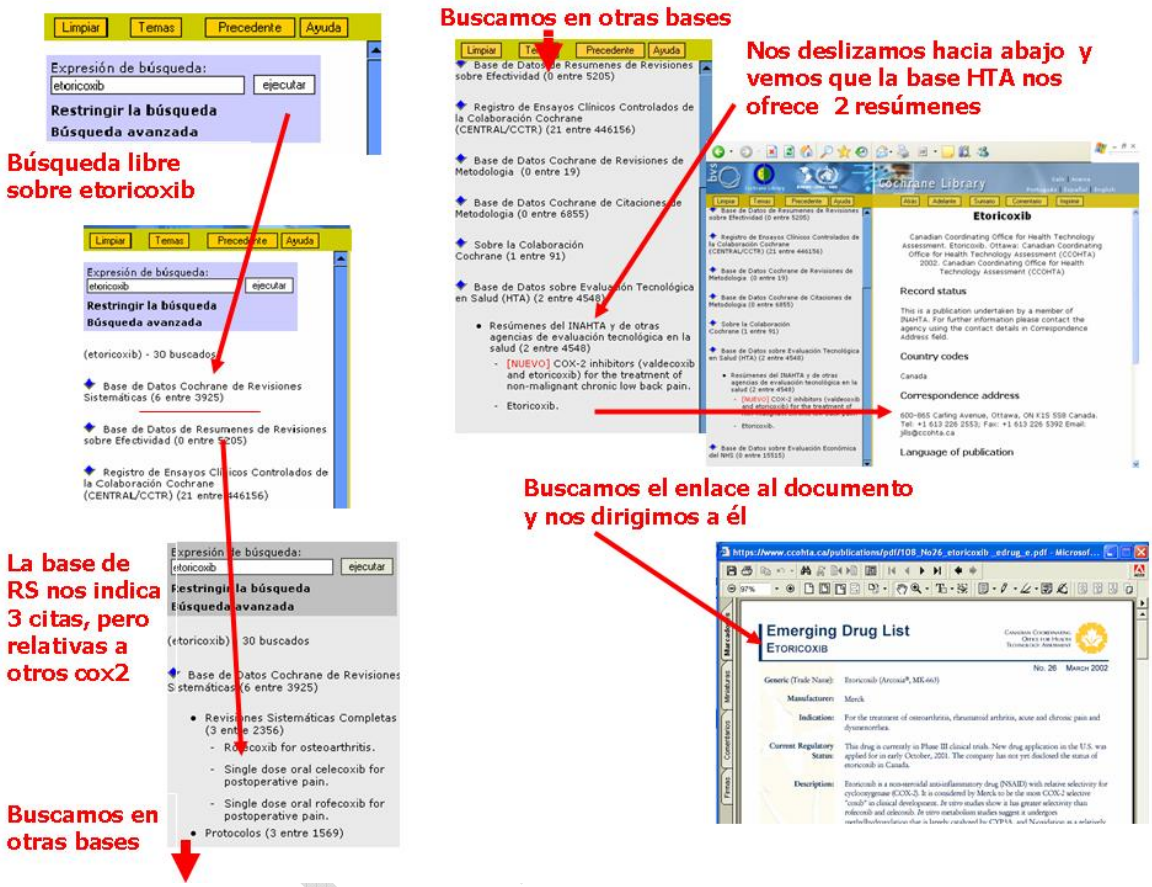


Figura 24: Búsqueda en otras bases de datos de la Biblioteca Cochrane

Bibliografía General consultada.

1.- Belmonte M. Sistemas de información biomédica en Internet: índices bibliográficos y revistas electrónicas. Rev Neurol 1999; 29 (5): 471-478
2.- PubMed Help. 2005
3.- Tutorial Pubmed Sociedad Argentina de Pediatría. 2002
4.- González Guitián C, Buscar en MEDLINE con PubMed (Guía breve de uso). Casitérides, S.L. Febrero, 2005.
5.- Biblioteca Cochrane BIREME, Ayuda.2005
6.- Biblioteca Cochrane Library plus Acerca de .2005
7.- Manning PR, DeBakey L. Lifelong learning tailored to individual clinical practice. JAMA. 1992 Sep 2;268(9):1135-6.
8.- Nahin AM. Author Search Links Added to PubMed®. NLM Tech Bull. 2005 May-Jun;(344):e15.
9.- Haynes RB, McKibbon KA, Walker CJ, Ryan N, Fitzgerald D, Ramsden MF. Online access to MEDLINE in clinical settings. A study of use and usefulness. Ann Intern Med. 1990 Jan; 112 (1): 78- 84.
10.- Lindberg DA, Siegel ER, Rapp BA, Wallingford KT, Wilson SR. Use of MEDLINE by physicians for clinical problem solving. JAMA. 1993 Jun 23-30;269(24):3124-9.

11.- Auston I. Clinical Prediction Guides Added to PubMed® Clinical Queries. NLM Tech Bull. 2005 May-Jun; (344):e7
12.- Haynes RB, Wilczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE.J Am Med Inform Assoc 1994;1:447- 58.
13.- Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR.Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. BMJ 2005; 330: 1179-82
14.- Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. Eff Clin Pract. 2001 Jul-Aug;4(4):157-62.
15.- Fontelo P, Liu F, Ackerman M. askMEDLINE: a free-text, natural language query tool for MEDLINE / PubMed. BMC Medical Informatics and Decision Making 2005, 5:5

C.U.F.A.R.