

¿Este medicamento me va a curar?

Carlos López Borgoñoz
ARP-SAPC

Cómo desarrollamos y aprobamos los medicamentos en los que confiamos

¿Qué es un medicamento?

Si uno introduce esta pregunta en *Google*, lo cual resulta pertinente en tiempos favorables a la diseminación de bulos, medias verdades y *fake news*, nos encontramos ante diferentes definiciones de algo que, mayoritariamente, todos creemos saber qué es. Wikipedia, por ejemplo, dice que «Un medicamento es uno o más fármacos integrados en una forma farmacéutica, presentado para expendio y uso industrial o clínico, y destinado para su utilización en personas o en animales, *dotado de propiedades que permiten...*». La RAE nos dice que un medicamento es una «Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, *sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta*» (las cursivas son nuestras).

Según estas definiciones, un medicamento es una sustancia con propiedades terapéuticas.

Fijémonos, sin embargo, en que la definición de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), al igual que otras muchas entradas del entorno farmacéutico, introduce un matiz muy diferente. Para la AEMPS, y también para la ley española (Real Decreto 1345/2007), un «medicamento es toda sustancia o combinación de sustancias *que se presenta como poseedora de propiedades* para el tratamien-

to o prevención de enfermedades en seres humanos o animales o que puede usarse con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico».

Observemos también que, a efectos legales, y a diferencia de lo que la población entiende, es un medicamento todo aquello «de lo que se dice» que cura. Es una definición que suele asustar a primera vista a los escépticos y defensores del pensamiento crítico, que entienden esta definición como una concesión a pseudoterapias como la homeopatía y la acupuntura. Muchas veces se nos ponen los pelos de punta al escuchar que se considera «medicamentos» a los productos homeopáticos.

Sin embargo, *es muy correcto que así sea*, ya que, cuando una sustancia es considerada medicamento, entra de lleno en la regulación de los medicamentos: necesita demostrar su eficacia y someterse a un registro, queda limitada su promoción a profesionales de la salud, tiene necesidad de control de farmacovigilancia, etc. Si yo digo que este yogur cura el alzhéimer, pues ya es un medicamento y se debe someter a la regulación de los medicamentos, muchísimo más restrictiva que la de la distribución del resto de bienes de consumo.



Los medicamentos tienen unas indicaciones terapéuticas, y no pueden ser utilizados fuera de ellas. Tienen también una ficha técnica, restricciones para su etiquetado y muchas otras regulaciones incluidas en el Real Decreto de referencia, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. En definitiva, normalmente «no compensa» atribuir propiedades terapéuticas falsas a alimentos u otras sustancias, ya que se les aplica la ley del medicamento y esta supone muchas dificultades.

Por lo tanto, es correcto que se considere legalmente como medicamento todo aquello de lo que se diga que tiene propiedades terapéuticas. Si a una sustancia se le atribuyen propiedades terapéuticas y no cumple con las especificaciones del Real Decreto, simplemente está fuera de la ley.

Sin embargo, la propia ley establece excepciones a esta norma; por ejemplo, para medicamentos homeopáticos, *siempre y cuando sea evidente que no causan daño y no sirven absolutamente para nada desde una perspectiva sanitaria*.

Efectivamente, la ley establece un sistema abreviado de registro, sin necesidad de indicación terapéutica, según la sección 5ª del apartado sobre medica-

mentos homeopáticos, en la que se exige de someterse a la ley a los productos en los: «c) Que su grado de dilución garantice la inocuidad del medicamento, en particular, el preparado no deberá contener más de una parte por 10.000 de tintura madre ni más de una centésima parte de la dosis más baja que eventualmente se emplee en medicina alopática de aquellos principios activos cuya presencia en un medicamento alopático implique la obligatoriedad de presentar receta médica».

Es decir, que cuando sea evidente que el medicamento no existe, y por lo tanto sus pretendidos efectos no existen, no se tiene que someter a la ley. Una lógica un tanto perversa, pero lógica, al fin y al cabo. Si el producto no puede tener ningún efecto terapéutico, no se somete a la ley del medicamento. Estos «productos» supuestamente medicinales, como tales, no necesitan sistema de farmacovigilancia. Para otros supuestos medicamentos homeopáticos que no cumplieran con lo que se estipula en la norma (c) antes mencionada —y que particularmente no sé si existen—, estos requisitos más severos sí serían obligatorios.

Como curiosidad, uno podría plantearse la pregunta de cuál es la diferencia entre un medicamento y un medicamento homeopático (¿por qué hay diferencia?), pero la misma ley nos saca de dudas (¡!):

fundamentalmente, un medicamento homeopático es todo aquello que sea un medicamento homeopático: «Medicamento homeopático: El obtenido a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas, con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea, o en la Real Farmacopea Española».

Una industria paralela a la farmacéutica es la que fabrica complementos nutricionales, que se rigen por las leyes que hacen referencia a los alimentos. Los fabricantes de complementos nutricionales (colágeno, omega 3, jalea real...), a diferencia de productos sin utilidad alguna como la homeopatía, de ninguna manera pretenden que los suyos sean considerados medicamentos, por las limitaciones descritas anteriormente. Nunca dicen «este complemento cura esta enfermedad», sino que se limitan a constatar los *claims* o afirmaciones autorizadas por la ley del tipo «ayuda al normal funcionamiento del sistema nervioso», «ayuda a controlar los niveles de...», «es saludable...».

Como resumen, es bueno que las sustancias sean reconocidas como medicamentos en cuanto pretendan tener una propiedad terapéutica... excepto si de forma demostrada no tienen ninguna eficacia en absoluto.

¿Pero me va a curar?

Los medicamentos se ven envueltos habitualmente en polémicos debates en medios de opinión pública. La industria farmacéutica es un eslabón en la cadena de la salud que está totalmente privatizado, y la sociedad hace ya mucho que confió a entidades con ánimo de lucro el diseño y fabricación de los medicamentos que los médicos aplicarán posteriormente en instituciones en gran parte de carácter público. La salud y los beneficios empresariales forman un binomio difícil de digerir en ocasiones por la ciudadanía.

Por una parte, se argumenta que la industria farmacéutica no es necesariamente un buen negocio, que acepta tasas de riesgo muy elevadas que serían inadmisibles en otros ámbitos y que solamente pueden

ser asumidos ya que la expectativa de beneficio es elevada. Efectivamente, todos sabemos que el beneficio en las operaciones financieras se opone necesariamente a un mayor riesgo y, cuando a los incautos inversores se les promete beneficio sin riesgo, asumimos que muy posiblemente se les estafa.

Por otra parte, aquellos que pensamos que la salud es un bien público nos preguntamos si necesariamente los medicamentos «de verdad» pueden únicamente desarrollarse de forma privada y no es posible que instituciones académicas se encarguen de ello.

En realidad, el desarrollo de un medicamento es una carrera de obstáculos en la que solo el primero o los primeros en llegar al objetivo tienen premio; a los estudios de «descubrimiento» de la molécula candidata, se suceden los estudios en animales; primero ratas o ratones, conejos, perros, y primates, si es posible. Cuando la eficacia y seguridad son plausibles tras esa etapa, se inicia la investigación con pacientes:

- Fase I, estudios de seguridad en voluntarios sanos.
- Fase II, para encontrar la dosis mínima eficaz.
- Fase III, para demostrar la eficacia en pacientes.
- Fase IV, ya tras el lanzamiento, para demostrar la seguridad en condiciones normales de uso.

Un medicamento solo se comercializará si, una vez transcurrida toda esta investigación, demuestra no solo que es seguro, sino que no es posible que no sea eficaz. El medicamento comercializado, excepto si se trata de homeopatía, cura.

El esfuerzo y riesgo que este proceso supone no es una leyenda urbana. Es perfectamente factible que empresas que hayan dedicado hasta mil millones de euros de investigación a lo largo de varios años hayan conseguido lanzar al mercado dos, uno o ningún medicamento.

No es que el desarrollo de un medicamento cueste mil millones; puede que cueste 200, 100 o menos. Lo que ocurre, y supone una cierta confusión en la sociedad, es que es tan difícil que un proyecto llegue al mercado, que el coste total de la investigación de varios años en varios productos candidatos tiene que

Para la Aemps, un medicamento es toda sustancia o combinación de sustancias que se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades.



amortizarse con lo que sí llega a mercado... si es que llega algo. Como ya leeremos en otros textos de este *dossier*, sin el mecanismo de protección temporal de las patentes, que en palabras de Lincoln «añade la gasolina del interés al fuego del ingenio», el desarrollo de nuevos fármacos sería virtualmente imposible.

¿Cómo es el proceso... en la realidad cotidiana?

En la actualidad, la corriente denominada «Medicina Basada en Pruebas» (MBE) (*Evidence Based Medicine*, en inglés) domina la práctica de la medicina

académica. Con esta, son las pruebas existentes como consecuencia de la investigación a la que se someten no solo los medicamentos, sino todas las intervenciones terapéuticas en general, lo que nos garantiza una calidad razonable en la atención que recibimos. Tanto la farmacológica como la no farmacológica.

Sin embargo, cabe distinguir entre la investigación relativa al registro de medicamentos, es decir, la investigación que sirve para que el medicamento se apruebe y llegue al mercado, con la que se lleva a cabo después de ese momento.

Cuando es evidente que el medicamento no existe, y por lo tanto sus pretendidos efectos no existen, no se tiene que someter a la ley.

La investigación de carácter regulatorio suele estar pactada con las autoridades: AEMPS, EMA (*European Medicines Agency*) o FDA (*Food and Drug Administration*). Estas autoridades te dicen algo así como: «Si quieres que te apruebe este medicamento con esta indicación, debes diseñar dos ensayos clínicos con este tamaño muestral y necesitamos que tenga estos resultados». En realidad, dicho *scientific advise* o consejo científico no supone más que una recomendación: no es vinculante en absoluto. Si durante los años en los que se desarrolla la investigación cambia el estado de la técnica, aparecen nuevos paradigmas o se cambian conceptos, pues sencillamente puede que se rechace el medicamento, aunque se haya seguido la recomendación de la Agencia de años antes y los ensayos hayan producido los resultados esperados. Es una situación habitual y ciertamente adversa.

Por el contrario, es también posible que, si una enfermedad tiene pocos pacientes (una enfermedad rara) y se entiende por parte de las autoridades que con el desarrollo «normal» del medicamento no es posible que sea rentable, se le puede conceder el estatus de *orphan drug*, o medicamento huérfano, en los que se simplifica el desarrollo y puede que con un solo ensayo bien diseñado sea suficiente, por ejemplo.

Después del registro, se exige a la empresa titular de la comercialización un plan de riesgos en caso de aparición de efectos adversos, un plan de desarrollo pediátrico y otras muchas barreras que ciertamente encarecen y dificultan el proceso, pero garantizan la seguridad y la eficacia.

Los ensayos clínicos regulatorios se han convertido en una fuente de ingresos muy apreciada para las instituciones académicas y hospitales, que, al menos en España, son los encargados de llevarlos a cabo, contratados por la industria farmacéutica. Cada paciente incluido en un ensayo clínico puede valorarse entre 2.000€ y 20.000€, dependiendo de las pruebas a las que se les deba someter. Muy frecuentemente, los ensayos involucran a centenares o miles de pacientes,

haciendo que el coste de cada ensayo, solo por este concepto, alcance varios millones de euros.

El resultado regulatorio puede ser una autorización de comercialización con una indicación concreta, que cada vez es más estricta en función del diseño de los estudios: «indicado en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes que expresan el marcador HER2 sin ganglios positivos», «indicado en pacientes de tal enfermedad menores de x años no fumadores»...

Podemos decir, por lo tanto, que la investigación clínica de carácter regulatorio es un proceso razonablemente riguroso y que incluso exige niveles de demostración que en algún caso (motivo de otra publicación) podría considerarse excesivo.

Es diferente la investigación clínica poscomercialización; en este caso no se exige el rigor anterior, pues no hay una autorización o indicación que dependa de ello y las autoridades no ejercen el mismo control ni la industria se juega tanto con ellos y no invierte tanto (ni mucho menos). Cuando un medicamento ya está aprobado, se entra en el terreno del «a ver si funciona en este otro grupo de pacientes».

En estos casos, los ensayos tienen muestras menos potentes, son menos rigurosos desde el punto de vista metodológico y se someten a ciertos sesgos de publicación; es decir, se publican mayoritariamente los que arrojan resultados positivos.

Estos ensayos se publican en revistas de menor nivel, que los aceptan al no tener mejores alternativas, y la industria los utiliza para promocionar sus productos como pruebas adicionales de la eficacia de los medicamentos.

No me refiero a los ensayos de calidad ínfima que publican en revistas de mínima calidad productos homeopáticos o la acupuntura (ya hemos hablado de ellos en otros artículos); nos referimos a estudios científicos modestos, pero científicos y honrados.

Si bien en todos y cada uno de los casos estos estudios están sometidos a la aprobación de los comités éticos de investigación clínica, y en España de la pro-

Sin el mecanismo de protección temporal de las patentes, que en palabras de Lincoln «añade la gasolina del interés al fuego del ingenio», el desarrollo de nuevos medicamentos es virtualmente imposible.

pia AEMPS, estas instituciones los aprobarán siempre que no tengan nada en contra: son estudios útiles, que generan nuevas hipótesis, soportan conocimientos científicos y permiten desarrollar una actividad investigadora en instituciones que quedan normalmente fuera de los grandes estudios regulatorios.

Algunos defensores a ultranza de la MBE opinan de estos estudios que son pura basura: no prestan ninguna atención a ningún estudio que no cumpla los estrictos requisitos de un estudio regulatorio y se olvidan de que no es ese su objetivo. Serían más comprensivos si entendieran el verdadero objetivo de estos estudios; como decimos, puede ser generar una nueva hipótesis para contrastar en futuros estudios o incrementar un determinado conocimiento científico, sin más pretensiones; solo la de «aprender». La gran mayoría de ensayos clínicos que pueblan las revistas científicas son de esta naturaleza, lo que hace decir en ocasiones que «el 90% de lo que se publica no tiene ningún valor». Muchos consideran que la indicación estricta de las agencias regulatorias no sirve de nada si después, poco a poco, la industria consigue ensanchar la base de pacientes donde se usa el medicamento con estos estudios, menos costosos y rigurosos.

En el lado opuesto tendríamos a los que, por desconocimiento o desinterés (u otros intereses), atribuyen a estos estudios más modestos la misma consideración que a los de carácter regulatorio: «Todo son

ensayos clínicos», «Todo es MBE». En este caso, la industria puede abusar de una cierta credulidad con fines promocionales, reforzando la notoriedad de los medicamentos o proponiendo usos nuevos al margen de la ficha técnica aprobada por la AEMPS al inicio de la comercialización.

En definitiva, los medicamentos aprobados y comercializados son seguros y eficaces. Los ensayos clínicos que soportan tales aprobaciones son estrictos y rigurosos (a veces, demasiado exigentes). Sin embargo, tras la comercialización se relaja la exigencia de la investigación clínica, despreciándola injustamente unos y concediéndole demasiada potencia los otros, de lo que la industria se aprovecha para mejorar su comercialización (y los que comercializan productos homeopáticos, sin eficacia alguna, de forma preocupante).

Nada de esto afecta a la seguridad de los medicamentos ni a la ética de la investigación, pues todos los ensayos son aprobados por autoridades regulatorias y éticas, pero sí deberíamos someter a debate el interés y credibilidad de los ensayos clínicos poscomercialización de los medicamentos, atribuyéndoles la justa trascendencia a sus resultados.

La popularización de las escalas de valoración internacional de los ensayos clínicos (Consort y otras) podría ayudar a atribuir a cada uno de ellos el impacto en la práctica médica que realmente merecen.

