

## Editorial

Medicamentos “tecnología e interacción”: en busca de la evidencia.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Director Departamento de Farmacología y Terapéutica,  
Facultad de Medicina, UdelaR.

“...si no fuera por la gran variabilidad entre los  
pacientes la medicina podría ser considerada como  
ciencia y no como arte”

“The Principles and Practice of Medicine”

William Osler, 1892

El uso adecuado de medicamentos requiere no solamente conocimiento en farmacología (básica y clínica), sino también de una adecuada formación clínica e información pertinente y actualizada; del desarrollo de destrezas en comunicación, análisis crítico de la literatura científica, experiencia, así como de instancias de reflexión, de un alto en el camino, para revisar nuestras prácticas y los paradigmas que lo sustentan. Si, todo esto, y seguramente mucho más, y desde este humilde lugar pretendemos retomar con fuerza la promoción de un espíritu crítico, responsable, para encaminarnos hacia un mejor uso de los medicamentos que usamos. La tarea que nos propusimos es enorme y solo es posible gracias al enorme esfuerzo que realizan los docentes de nuestro querido Departamento de Farmacología y Terapéutica, y cuyos frutos apenas se están comenzando a ver muy lentamente, pero confiamos que a través de esta nueva edición del boletín y la actualización en breve de la página web del Servicio (con las actividades, jornadas, servicios e información sobre el uso de medicamentos que estamos desarrollando actualmente) podamos reforzar y ampliar el diálogo, estableciendo puentes y construyendo redes del conocimiento sin exclusiones, hacia una visión integral de la terapéutica en general y del uso del medicamento en particular, sentada en nuevas bases epistémicas que se hacen necesario actualizar.

Queremos dedicarnos en esta editorial, a reflexionar sobre algunas cuestiones vinculadas a lo que podríamos llamar un dispositivo de protección para el uso racional del medicamento, nos referimos a la necesaria monitorización de los medicamentos. Una de las razones principales para monitorizar es la que hacía referencia W. Osler, en el siglo XIX: nos referimos a la variabilidad biológica de los pacientes. Las palabras del gran clínico británico hace más de 120 años son hoy más verdaderas que entonces, y sin embargo no parecen haber sido asimiladas ni tenidas en cuenta en esta era de la medicina “basada en la evidencia”. Queremos hacer énfasis en el hecho de que los medicamentos no son solamente tecnología, sino mucho más aún, son interacción con un sistema, el sujeto, que a su vez se auto-eco-organiza, en un permanente intercambio con el ambiente (los nuevos conceptos de la epigenética vienen a confirmar cada vez más este concepto). De dicha interacción resulta por tanto que la respuesta a los medicamentos también está sujeta a esta variabilidad. Dicha variabilidad, constituye una evidencia y nos debe hacer reflexionar sobre nuestras decisiones terapéuticas por lo que es importante explicitarla para hacerla evidente. Si consideráramos al medicamento como una tecnología (que en buena parte lo es), nos quedaríamos con una pobre percepción del real efecto de éste cuando se administra al individuo, y en un sentido más amplio lo recibe la sociedad. El medicamento nace de alguna manera de su interacción con los diferentes sistemas biológicos dinámicos y de este modo, entran en un nuevo estado, y como ocurría con aquellas ecuaciones de las reacciones enzimáticas con el sustrato, aquí ya no es más el medicamento (M) o el individuo (I) sino el medicamento - individuo (MI) con mutuas inter y retro acciones, que llevará al perfil farmacológico y terapéutico que luego percibiremos en la clínica. Esta interacción es variable tanto en forma interindividual como intraindividual.

En realidad conocemos este fenómeno desde que hemos aprendido por ejemplo, que las dosis de un medicamento deben ser tituladas. Las dosis “habituales” son efectivas solo para un porcentaje de la población que también es variable, es decir que dicho porcentaje (sea que consideremos a los respondedores o resistentes) puede no ser el mismo según el medicamento a considerar o la situación clínica que se trate, o el efecto específico a evaluar. Al iniciar un tratamiento antihipertensivo, con medicamentos, independiente de cuál sea éste (modulador de canales de calcio operado por voltaje o receptor, sistema renina angiotensina diurético etc..) nos enfrentamos a la incertidumbre que surge del hecho

de que solo un 40 a 60% de los pacientes responderán con la dosis inicial ( y que seguramente requerirá ajustes posteriores). Lo mismo ocurre para el tratamiento de las dislipemia con rosuvastatina o atorvastatina, o la insuficiencia cardíaca con beta bloqueantes el dolor neuropático con estabilizantes del humor o la depresión con escitalopram agomelatina o sertralina: la variabilidad biológica se nos impone. No entraremos en los mecanismos que podrían explicar dicha variación, nos importa reflexionar sobre el hecho en sí mismo, esto es, evidenciar la evidencia, para reducir sus sesgos.

Que haya sujetos más sensibles o resistentes a las dosis habituales o estándar lo sabemos también desde hace mucho tiempo aunque en la práctica no lo hemos internalizado en forma adecuada, no le damos la importancia que ello tiene, ya que es mucho más, que responder a una dosis. Se trata del perfil farmacológico que desplegará ese sujeto y por tanto cual será el impacto terapéutico de dicha medicación.

Pensamos que este hecho se debe a que consideramos la respuesta a los medicamentos mucho más predecible y automático de lo que en realidad sucede en la práctica. El tema da para un desarrollo más pormenorizado que escapa a los fines del presente boletín y que retomaremos en posteriores entregas. Nuestro objetivo hoy es poner el tema a discusión y explicitar, evidenciar un verdadero sesgo de prescripción, que es complejo, multifactorial y que incide en el resultado final de la terapéutica, la respuesta a los medicamentos es variable y por tanto debe ser monitorizada a efectos de tomar conocimiento sobre efecto/s observado/s versus esperado/s.

Por tanto no es que existan poblaciones especiales que explican cierta variabilidad, sino que la variabilidad es una constante, habiendo factores, condiciones o situaciones clínicas que pueden acentuar o reducir la variabilidad en el efecto de los medicamentos. A modo de darle cierto carácter docente podemos decir que existen factores de variabilidad farmacéuticos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, farmacoterapéuticos, farmacogenéticos cronobiológicos y epigenéticos que nos ayudarán a comprender los efectos de los medicamentos. Sin embargo es el componente biológico el más importante para explicar dicha variabilidad de la respuesta a los medicamentos, por tanto no hay tecnología por más sofisticada que sea que evite dicha variabilidad. Ocurre esto tanto con nuevos medicamentos como con aquellos cuyo uso ha sido sancionado por el tiempo. El papel del ácido acetil salicílico en la prevención de eventos isquémicos es ampliamente conocido, sin embargo 1 de cada 3 sujetos son “resistentes” a dicho efectos. Desde el punto de vista beneficio / riesgo las dosis pueden ir desde 50 a 325 mg, sin embargo la monitorización de la agregación plaquetaria no ha entrado en la práctica clínica, por lo que no sabemos qué es lo que está pasando o pasará con nuestros pacientes portadores de cardiopatía isquémica en lo que a prevención de eventos se refiere por ejemplo. Por el contrario, no es un hecho para nada frecuente que prescribamos un antihipertensivo de la misma forma, más allá de las obvias diferencias, nos comportamos como si el efecto antiagregante es un poco “mágico” y aparecerá. Nos preocupamos de la “variabilidad” de la warfarina”, pero por suerte y gracias a ello, tenemos el riesgo hemorrágico / trombótico adelante nuestro, con la valoración clínica y el INR entre otras cosas. Pero, lo que es inexplicable es que se nos muestre como un adelanto la aparición de nuevos anticoagulantes tan “especiales” que no necesitan monitorización!!. Insistimos la fuente de variabilidad es biológica no nos podemos sentir aliviados porque no exista o no tengamos disponible un método para saber el efecto que estamos logrando con nuestros pacientes. De hecho a poco de andar el dabigatrán por ejemplo, está dando muestras de riesgos que parecía no tener. Sabemos ya que el riesgo de hemorragias está entre 14 y 16% promedialmente (por tanto se trata de un efecto adverso esperado frecuente o muy frecuente) y que influye además la función renal, la edad, el peso, es decir nuevamente la variabilidad biológica que se especina en aparecer delante de nuestros ojos.

Esto nos lleva a la necesidad de monitorizar, se entiende pues que constituye un pilar fundamental de las buenas prácticas de prescripción y de la individualización de la terapéutica. Ésta, no provendrá de sofisticada tecnología, de novedosos mecanismos de acción o formulaciones farmacéuticas crono diseñadas, será otra vez de la evaluación criteriosa, dinámica y vivencial de esa interacción medicamento – paciente – médico (para simplificar). Es por eso que debemos evaluar críticamente las supuestas novedades terapéuticas que nos ofrecen dudosos o supuestos beneficios amparadas en la “evidencia” y generan expectativas que no están acordes con las bases de la terapéutica. Este año nos vamos a dedicar en siguientes boletines a aspectos básicos de la farmacología clínica con importante consecuencias en la terapéutica y a lo que llamaremos sesgos de la evidencia, encaminados hacia una concepción de la terapéutica más integradora, pertinente, responsable, reflexiva, crítica como mencionábamos al inicio, sobre nuevas bases epistémicas.