

# El impacto de los nuevos medicamentos en la Dermatología

## The impact of new drugs in Dermatology

Edgardo N. Chouela <sup>1</sup>

*Dermatol Argent 2008;14(4):301-305*

### ABREVIATURAS

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

El lanzamiento de un nuevo medicamento en el mercado farmacéutico tiene un profundo impacto en todos los actores implicados en el tratamiento de los pacientes.

La aparición de un nuevo fármaco en el mercado farmacéutico tiene efectos tanto en la *industria farmacéutica* como en el *dermatólogo* en su carácter de médico y en los *pacientes* que requieran esta medicación.

También afecta en diferentes maneras a la Dermatología como especialidad, al Sistema de Salud y a la sociedad en su conjunto, ya que el costo del sistema de atención sanitaria crece año a año en todo el mundo, pero el gasto en medicamentos crece a tasas más altas que el gasto global.<sup>1-3</sup>

Las tres principales razones para este aumento del gasto en salud son: el envejecimiento de la población, la venta directa a consumidores de medicamentos sin intervención del médico tratante (no tienen cobertura de la Seguridad Social) y el uso de nuevos fármacos en el tratamiento de las enfermedades.<sup>4,5</sup>

En general, estos nuevos medicamentos resultan más onerosos que los que se empleaban previamente en dichas enfermedades. Los mayores costos de estos nuevos medica-

mentos generan como consecuencia problemas de accesibilidad y de adhesión a los nuevos tratamientos.<sup>4,6,7</sup>

*Para la industria farmacéutica*, una nueva droga significa la valorización de sus acciones, aumento en sus ganancias y su permanencia en el mercado, gracias a la protección que le otorga la patente para evitar la aparición de copias que compitan con este nuevo fármaco.<sup>8,9</sup>

*Para los médicos*, los nuevos medicamentos significan mayores posibilidades para tratar a sus pacientes, ya sea porque se obtienen mejores resultados, porque tienen menos efectos adversos o porque permiten tratar enfermedades con pocos o ningún tratamiento útil hasta ese momento.

*Para los pacientes y sus familias*, el ingreso de nuevos agentes terapéuticos les ofrece nuevas oportunidades para la cura o el control de sus enfermedades.

*Para la Dermatología* como especialidad, la incorporación de nuevos medicamentos en nuestro arsenal terapéutico ha permitido ampliar el espectro de acción del dermatólogo frente a sus pacientes y una revalorización de su rol de especialista en el concierto de la Medicina.

Pero, ¿de qué sirve un medicamento con eficacia terapéutica espectacular y/o con un mejor perfil de seguridad si el paciente no lo puede adquirir o no puede continuar con él después de un corto periodo, insuficiente para controlar su enfermedad?<sup>6,10,11</sup>

Este dilema afecta a la sociedad en su conjunto, ya que agudiza aún más las desigualdades sociales y obliga a un mayor esfuerzo de los responsables de garantizar los derechos a la salud de la población para otorgar la mayor equidad a los sistemas de atención médica y a administrar los mayores costos que estos nuevos medicamentos originan.<sup>12,13</sup>

Fecha de recepción: 7/708 | Fecha de aprobación: 7/8/08

1. Profesor Titular de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Director del Centro de Investigaciones Dermatológicas.

### Correspondencia

Prof. Dr. Edgardo Chouela: J. E. Uriburu 1590 - (1140) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.

E-mail: chouela@gmail.com

### ¿Qué es realmente un nuevo fármaco?

La definición de la FDA para la categoría de “nuevo medicamento” requiere que sea un nuevo principio activo, con actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o que pueda afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano.<sup>14</sup>

Es necesario diferenciar un nuevo medicamento de una nueva indicación o nueva formulación. Algunos ejemplos: muchos biológicos, diseñados en el laboratorio y luego elaborados y aprobados para ser utilizados en la artritis reumatoide, luego de ser incorporados al mercado, fueron aprobados y comercializados para su empleo en la psoriasis. El uso cosmético de la toxina botulínica es otro ejemplo de ello.

La presentación en el mercado de viejos medicamentos con nuevas formulaciones como es el caso del clobetasol en forma de cremas, champús, espumas, lociones, o asociado a calcipotriol, es un ejemplo de nuevos lanzamientos con antiguos medicamentos que se introducen al mercado cada año.

El descubrimiento y el desarrollo de nuevas drogas están influidos por el cambio de estrategia que han realizado las empresas farmacéuticas en los últimos años.<sup>15</sup>

Durante mucho tiempo, la industria farmacéutica ha buscado nuevos medicamentos que sean útiles para la atención primaria de patologías que afectan a un gran número de pacientes para lograr llegar a mercados con alto volumen de ventas. El desarrollo de los nuevos fármacos antihipertensivos, de medicamentos para el control del colesterol y de nuevos antibióticos en general son ejemplo de ello.

Pero, por diferentes razones, el centro de atención de la industria ha cambiado hacia la búsqueda de nuevos fármacos que sean útiles en nichos de mercado, como los que ofrecen las especialidades médicas.

Esta estrategia le da la oportunidad a la industria farmacéutica de tener una estructura de costos más bajos, de optimizar el perfil de riesgo de sus productos y de mejorar su imagen pública.

### ¿Cómo se desarrolla esta estrategia en general, y en particular en la Dermatología?

En primer lugar, la industria observa al mercado farmacéutico global. Hay que tener en cuenta que menos del 20% de la población mundial gasta el 90% de los recursos mundiales de la salud y que las diferencias entre los países desarrollados y los países en desarrollo son abismales en materia de recursos sanitarios.

Basta mencionar que el gasto en salud per cápita en los países desarrollados es de 3.170 dólares, mientras que en los países en vías de desarrollo es de solo 36 dólares.<sup>16,17</sup>

Por lo tanto, es fácil darse cuenta que la industria prefie-

re desarrollar medicamentos para los mercados de los países desarrollados, los que también pueden ser consumidos por los estratos más altos de las poblaciones de los países en desarrollo.<sup>2,18</sup>

Por ello, en los últimos años la industria farmacéutica ha desarrollado medicamentos dirigidos a la satisfacción de las necesidades insatisfechas de las enfermedades crónicas y a la oferta de recursos para el bienestar general de los consumidores, especialmente en términos de estética y cosmeceúticos.<sup>19</sup>

Obviamente, éstas no son las necesidades básicas de los países en desarrollo, que requieren mejores tratamientos y acciones de prevención para otro perfil de patologías, como las infecciones virales (HIV, dengue, fiebre amarilla), parasitarias (enfermedad de Chagas) o bacterianas.<sup>16</sup>

Otro campo de interés para las empresas es la producción de vacunas para enfermedades no mortales, como el herpes o el papiloma virus.

### Elaboración de nuevos fármacos

El proceso de desarrollo de un nuevo fármaco responde, en general, a un esquema que comienza casi siempre con datos provenientes de la investigación básica. Estas investigaciones dan los primeros indicios del conocimiento que conduce al descubrimiento de nuevos mecanismos patogénicos para el desarrollo de una enfermedad.<sup>20</sup>

Cuando uno sabe cómo es este proceso y comprende la fisiopatología de la enfermedad, es posible descubrir nuevos objetivos-blancos para la acción terapéutica con el empleo de medicamentos que interfieran con ese proceso o faciliten otros que resulten antagonísticos a los causantes o agravantes de una determinada enfermedad.

Con este conocimiento, las ciencias aplicadas pueden desarrollar nuevas drogas para que concreten estos objetivos y logren principios activos que puedan interferir en el mecanismo de la enfermedad.

Una vez desarrollados y cumplida la etapa de demostrar sus posibles aplicaciones y efectos terapéuticos en el laboratorio, estos nuevos fármacos se patentan para tener la exclusividad de su producción y comercialización en los mercados que adhieren al sistema de patentes.

Una vez que se patenta un fármaco, comienza para las empresas un proceso de toma de decisiones muy riguroso, debido a que llevar a un medicamento de su fase del laboratorio hasta su lanzamiento al mercado para su comercialización es un proceso que requiere la inversión de muchos cientos de millones de dólares.<sup>21,22</sup>

Con el fin de estimar el potencial de mercado y los retornos de las inversiones que se deben realizar, se investigan las necesidades insatisfechas de la/s posible/s enfermedad/en donde estos medicamentos pueden ser útiles, la prevalencia de la/s enfermedad/es en la que este fármaco pueda

ser empleado y el producto interno bruto per cápita de los países donde esta/s enfermedad/es sean prevalentes.

Al tomar en consideración todas estas variables, si el pronóstico es favorable, la industria de productos farmacéuticos toma la decisión de comenzar con la investigación clínica necesaria para llevar el medicamento al mercado.

La investigación clínica es un proceso largo y costoso, que requiere muchos años de trabajo, debido a que una droga producida en el laboratorio tiene que ser probada primero en animales y luego en voluntarios humanos, en busca de las dosis, la seguridad y la eficacia. Clásicamente, se divide la investigación clínica de medicamentos en cuatro fases: las primeras tres son previas a su lanzamiento al mercado; la última, luego de éste, tiene por objeto la vigilancia farmacológica de la droga.

Se debe tener en cuenta que, en la fase II, sólo un medicamento de cada quince que se investigan pasa a la fase III; y en esta fase, previa a que se lo introduzca en el mercado, la mitad de los fármacos fracasan y deben ser descartados.

Una vez que la droga llega al mercado, las empresas tienen que invertir grandes cantidades de dinero en la producción de documentos, charlas, conferencias, simposios, seminarios y otros programas educativos para educar a la comunidad médica en el uso de la nueva droga, así como en la publicidad y el marketing para su promoción.

En este punto, tenemos que considerar algunos aspectos de la información médica producida por los estudios clínicos. Hasta hace poco tiempo, no existía control gubernamental sobre la calidad o los resultados que producían estos estudios; como consecuencia, si no eran favorables, no se daban a conocer. Por esta razón se han creado registros independientes y públicos, donde un estudio clínico debe ser inscripto, los cuales hacen posible el seguimiento de su calidad.<sup>23-25</sup>

Sin embargo, la principal crítica a estos estudios clínicos es que se elija "pacientes ideales" en lugar de los pacientes de la vida real.

Por razones metodológicas de análisis, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son una población sesgada, ya que se han seleccionado para que tengan la menor cantidad posible de variables a evaluar.

No obstante, las conclusiones de los ensayos han de ser extrapoladas a los pacientes con otras condiciones, esto es, niños, ancianos, mujeres embarazadas o en lactancia y pacientes con otras enfermedades y con condiciones especiales (en tratamiento con otras medicaciones o con infecciones crónicas).

Los organismos estatales que regulan la actividad farmacéutica (FDA en EE.UU., EMEA en la Unión Europea y ANMAT en nuestro país) sólo exigen que se realicen ensayos clínicos que demuestren la seguridad y la eficacia de

los nuevos fármacos, pero no su comparación con aquellos de uso tradicional para una determinada patología, llamados en la jerga científica *gold standard*.

Algunas autoridades sanitarias están también exigiendo la realización de estudios de farmacoeconomía y la evaluación del impacto de estos fármacos en la calidad de vida de los pacientes. No sería de extrañar que, en un futuro cercano, también se requiera el desarrollo de biomarcadores que seleccionen las subpoblaciones donde las nuevas medicaciones puedan tener mejores resultados.

El éxito de un nuevo fármaco en el mercado significa para las empresas farmacéuticas la posibilidad de obtener mayores ganancias y de lograr un gran aumento del valor para ellas.<sup>2,3</sup> A partir de su lanzamiento se originan dos situaciones; al ser empleado en un gran número de pacientes, se detectan nuevos efectos adversos no comunicados previamente en los estudios de fase II y III; y, por otra parte, la comunidad médica comienza emplear estos nuevos fármacos en patologías que no fueron estudiadas como indicación original de las investigaciones clínicas, pero que comparten procesos patológicos similares. Estos nuevos usos fuera de prospecto (*off label*) son de responsabilidad exclusiva del médico tratante, pero si el mercado de la nueva indicación es interesante en términos de ingresos, las compañías inician nuevos ensayos clínicos con la nueva indicación.

Por supuesto, si los resultados son favorables, se origina mayor presión de marketing sobre los médicos en general y, en nuestro caso, los dermatólogos.

Pero la relación entre la industria farmacéutica y el médico especialista no se limita únicamente a las acciones de marketing y publicidad para lograr que se indiquen sus productos, en un mercado tan particular donde los consumidores de los medicamentos bajo receta no eligen a su producto sino que existe una interfase (el médico) que es la que decide.

La industria farmacéutica ha realizado grandes esfuerzos para construir una relación amigable con los especialistas, y ofrece oportunidades profesionales, servicios de apoyo a la educación médica y de cooperación para el desarrollo de la especialidad.

Ahora bien, el desarrollo de nuevos fármacos se ha desaceelerado en forma significativa en los últimos años.<sup>26</sup>

El descubrimiento de nuevos fármacos ha disminuido de cuarenta a treinta, en promedio anual, mientras que el gasto de investigación y desarrollo sigue creciendo.

Por supuesto, para satisfacer estas crecientes necesidades de recursos, las empresas tienen que obtener más ingresos de los medicamentos ya existentes en el mercado.<sup>26,27</sup>

En el caso particular del mercado dermatológico, sólo veintiséis productos fueron aprobados por la FDA en el último año, aunque nada más que cinco de ellos son realmente nuevos medicamentos.<sup>28</sup>

Los restantes eran nuevas formulaciones o nuevas indicaciones de medicamentos ya aprobados para otras especialidades. En otras palabras, poco se ha logrado para incorporar nuevos medicamentos en nuestro arsenal terapéutico pese a las enormes inversiones en investigación y desarrollo.

En cualquier caso, el lanzamiento de un nuevo medicamento exige al dermatólogo que adquiera nuevos conocimientos, necesarios para entender cómo actúa y cómo se lo usa. Esta capacitación se obtiene a través de programas educativos, seminarios y congresos que se realizan, en general, con el apoyo financiero de la industria farmacéutica. Un ejemplo de ello es el Congreso Mundial de Dermatología, llevado a cabo en Buenos Aires del 1 al 5 de octubre de 2007. La exhibición comercial de la industria farmacéutica en este Congreso cubrió una superficie de 6.731 m<sup>2</sup> y 136 puestos para la promoción de sus productos, además del empleo de otros recursos publicitarios en cartelera, avisos en el programa, eventos sociales, etc. La industria farmacéutica organizó veintinueve simposios satélites a la programación oficial de Congreso, que se refirieron a temas relacionados con la promoción de aquellos productos farmacéuticos de mayor interés para las compañías. Si nos detenemos a analizar sus temarios, vemos que los simposios referidos a Dermatología cosmética y cosmeceúticos fueron quince, mientras que trece se ocuparon del tratamiento de enfermedades crónicas y de alta prevalencia, tales como psoriasis, dermatitis atópica y acné, y sólo un simposio se ocupó del tratamiento de las queratosis actínicas y del cáncer de piel.

Cualesquiera sean las indicaciones de un nuevo fármaco, siempre es una nueva esperanza para nuestros pacientes y nuestra práctica, ya sea porque ofrece nuevas posibilidades de tratamiento para las enfermedades más comunes o se constituyen en una nueva posibilidad para la terapéutica de enfermedades más raras, o bien contribuyen a favorecer el bienestar de nuestros pacientes.

Pero todo nuevo fármaco le genera al especialista nuevos esfuerzos.

Es necesario aprender la forma en que el medicamento es eficaz en la vida real, con pacientes que no son los ideales de los protocolos de investigación clínica, hacer frente a nuevos efectos adversos y contraindicaciones no descriptos previamente en los ensayos clínicos y evaluar nuevas asociaciones con otros tratamientos.

El dermatólogo siempre debe estar alerta para discernir si lo que escucha o lee es información científica rigurosa o es publicidad pseudocientífica.<sup>29</sup>

Como comunidad médica especializada en Dermatología, debemos plantearnos algunas preguntas que surgen de estas consideraciones, cuyas respuestas son necesarias para poder tener una relación madura y seria con la industria farmacéutica:

- ¿Conoce el dermatólogo cuáles son las necesidades terapéuticas de sus pacientes en términos de eficacia, seguridad de un nuevo fármaco y sus efectos sobre la mortalidad, la morbilidad y la calidad de vida de cada una de las enfermedades que trata?
- ¿Exige la Dermatología, como especialidad, a la industria farmacéutica que desarrolle los medicamentos que necesitan sus miembros para la mejor atención de sus pacientes?
- ¿Acaso la industria farmacéutica no está modelando nuestra práctica profesional?

## Referencias

1. Rico MJ. Rising drug costs: the impact on dermatology. *Skin Therapy Lett* 2000;5:1-2.
2. Anderson GF, Hussey PS, Frogner BK, Waters HR. Health Spending In the United States and the Rest of the Industrialized World. *Health Affairs* 2005;24:903-914.
3. Mullins CD, Wang J, Palumbo FB, Stuart B. The Impact of Pipeline Drugs on Drug Spending Growth. *Health Affairs* 2001;20:210-215.
4. Steinbrook R. The Prescription-Drug Problem. *N Engl J Med* 2002; 346:790.
5. Julie M, Donohue JM, Cevasco M, Rosenthal MB. A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs. *N Engl J Med* 2007; 357:673-681.
6. Brass EP. Changing the status of drugs from prescription to over the counter availability. *N Engl J Med* 2001;345:810-816.
7. Bodenheimer T. High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Ann Intern Med* 2005;142:932-937.
8. Hoffman JM, Shah ND, Vermeulen LC, Schumock GT, Grim P, Hunkler RJ, Hontz KM. Projecting future drug expenditures 2007. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:298-314.
9. Steinbrook R. Wall Street and Clinical Trials. *N Engl J Med* 2005; 353:1091-1093.
10. Chren MM, Weinstock MA. The Burden of Skin Disease. *J Invest Dermatol* 2004;122:viii-viii.
11. The Society for Investigative Dermatology and The American Academy of Dermatology Association The Burden of Skin Diseases Report 2004 [http://www.sidnet.org/Burden\\_Skin\\_Disease.asp](http://www.sidnet.org/Burden_Skin_Disease.asp)
12. Lichtenberg FR. The Economic and Human Impact of New Drugs. *J Clin Psychiatry* 2003;64 suppl 17:15-18.
13. Alexander GC, O'Malley AS. Physician consideration of patients' out-of-pocket costs in making common clinical decisions. *Arch Intern Med* 2007;167:663-668.
14. U.S. Food and Drug Administration · Center for Drug Evaluation and Research Guidance Document from Center for drug evaluation and Research 33. 21 CFR 314.3 (b) FDA [www.fda.gov/CDER/guidance/2853dft.htm](http://www.fda.gov/CDER/guidance/2853dft.htm)
15. Barton JH, Emanuel EJ. The patents-based pharmaceutical development process: rationale, problems, and potential reforms. *JAMA* 2005; 294:2075-2082.
16. National Health Accounts unit, World Health Organization. Do health expenditures meet health needs? WHO/NHA Policy Highlight March 2007; No.1. [www.who.int/nha](http://www.who.int/nha)
17. Kelley E. Health, spending and the effort to improve quality in OECD countries: a review of the data. *J R Soc Health* 2007;127:64-71.

18. World Health Organization, World Health Statistics 2007. [www.who.int/whosis/whostat2007/en/index.html](http://www.who.int/whosis/whostat2007/en/index.html)
19. Blockbuster Drugs 2006 R&DPipeline news 2007, July 6. <http://www.pipelinereview.com/free-downloads/blockbuster-drugs-2006.pdf>
20. Andersen ES. Innovation and Demand. In: Hanusch H, Pyka A (eds). The Elgar Companion to Neo-Schumpeterian Economics. Cheltenham, UK: Elgar; 2007. pp. 754-765. <http://www.business.aau.dk/evolution/esapapers/esa03/elgarcompanion.pdf>
21. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22:151-185.
22. Adams CP, Brantner VV. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff (Millwood)* 2006;25:420-428
23. Lott JP. Trial Registration. *N Engl J Med* 2007;356:1581.
24. Laine C, Horton R, DeAngelis C, Drazen J, et al. Clinical Trial Registration: Looking Back and Moving Ahead. *N Engl J Med* 2007;356: 2734-2736.
25. Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Open Clinical Trials. *N Engl J Med* 2007;357:1756-1757.
26. McKinnon R, Worzel K, Rotz G, Williams H. Crisis? What Crisis? A Fresh Diagnosis of Big Pharma's R&D Productivity Crunch, 2004. [www.marakon.com/ideas\\_pdf/id\\_041104\\_mckinnon.pdf](http://www.marakon.com/ideas_pdf/id_041104_mckinnon.pdf)
27. Gilchrist BA, Milstone L, Epstein EH (Jr). Obstacles to Translational Research in Dermatology. *J Invest Dermatol* 2006;126:1434-1437.
28. Drug Treatments for Skin Disease Introduced in 2006. *Skin Therapy* 2007;12:4. [www.skintherapyletter.com/2007/12.4/2.html](http://www.skintherapyletter.com/2007/12.4/2.html)
29. Perlis C.S., Harwood M. and Perlis R.H Extent and impact of industry sponsorship conflicts of interest in dermatology research *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 967-971



### **β-papilomavirus y psoriasis: una comparación intrapaciente de la portación en piel y cabello**

Se ha propuesto que los papilomavirus humanos (HPV) del género beta (β-VP), especialmente el HPV 5 y el HPV 36, juegan un rol patogénico en la psoriasis. Se tomaron pelos de las cejas y antebrazos de 20 pacientes con psoriasis, recientemente diagnosticados, sin tratamiento, y de 23 controles normales. Se usó una combinación de reacción en cadena de la polimerasa para tratar de detectar el ADN del HPV. El HPV en la piel y en el pelo de pacientes con psoriasis fue más alto que en los controles. El perfil de diversos β-VP fue comparable en ambos grupos. En conclusión, nuestros datos no confirman un rol causal específico para HPV 5 o HPV 36, en psoriasis, pero sugieren que la piel psoriásica puede ser más permisiva ante la presencia viral que la piel normal.

*Cronin JG, et al.*  
*Br J Dermatol* 2008;159:113-119.

└

### **Infarto digital doloroso en un hombre fumador tratado como enfermedad de Buerger**

Hombre de 40 años, fumador, que presentaba una historia de tres semanas de infarto digital doloroso en manos. Se hizo diagnóstico de vasculitis. El tratamiento incluyó aspirina, iloprost, metilprednisolona, nifedipina y prednisolona. Sin respuesta se hizo un diagnóstico alternativo clínico de enfermedad de Buerger. Se indicó abstenerse del cigarrillo, se realizó una simpactisectomía toracoscópica y se comenzó con folatos. Esto llevó a una marcada mejoría y curación del infarto digital.

*Foley S, et al.*  
*Australas J Dermatol* 2008;49:54-57.

└

### **Enfermedad de Degos con compromiso tardío del tracto gastrointestinal**

Mujer con pápulas rosadas en el tronco y miembros. Poco tiempo después, adoptaron el aspecto de blanco porcelánico con un ribete violáceo. La biopsia fue consistente con la enfermedad de Degos. Años más tarde, se presentó con dolor abdominal, anemia y marcadores inflamatorios elevados con hematomas abdominales. Se comenzó con prednisolona y no ha habido recurrencia de las lesiones dentro de los 12 meses desde que se practicó una dilatación intestinal como medida terapéutica.

*Subramaniam K, et al.*  
*Australas J Dermatol* 2008;49:86-90.

└