

CAPÍTULO 9

Prescripción científica en la atención clínica diaria. De la teoría a la práctica

J. Gérvas

Introducción, sobre el ejercicio clínico como arte

Ejercer de médico es aceptar el reto de dar respuesta a los problemas que nos plantean los pacientes, en un tiempo y un lugar definidos; vana ilusión en que se queman los médicos que no aceptan el error consustancial a dicho reto: dar respuesta a todos los problemas supone equivocarse con frecuencia, por la ausencia de conocimiento científico o por ignorancia al respecto. El reto sólo puede resolverse en la práctica clínica diaria con la aplicación frecuente de la ética de la ignorancia (compartir con el paciente lo que ignoramos o desconocemos, como personas, profesionales y científicos)¹. En muchos casos, la única respuesta es la simple escucha (escucha terapéutica) y/o hacer constar las limitaciones en torno al problema planteado, puesto que el recurso al placebo es irracional². Los pacientes lo entienden, y los usos culturales y profesionales definen el entorno esperable y, así, nadie supone que una apendicitis se resuelva en la sala de urgencias de un centro de salud rural, ni que los síntomas del catarro nasal obliguen a la derivación al especialista. De la misma forma, los pacientes esperan que los médicos decidan como decidirían si el problema les afectase a ellos mismos y la sociedad desea que se consuman recursos apropiados a las necesidades de los pacientes³. Un médico clínico español puede atender unas 250.000 consultas a lo largo de su vida profesional y en cada una de ellas se le planteará de forma única e irrepetible el dilema ético entre la irracionalidad romántica (todo para el paciente) y la irracionalidad técnica (todo para la sociedad)⁴. Naturalmente, no basta el conocimiento científico, limitado y sesgado, incluso en su mejor versión, pues el ejercicio clínico tiene mucho de arte y de resolución inteligente de problemas insolubles, si vale este cuasi-*oxymoron*.

Algunos casos clínicos con que se ilustra la práctica clínica y la ilusoria aplicación *urbi et orbi* del conocimiento científico

El buen médico clínico suele intentar combinar ciencia y arte, es decir, suele responder con inteligencia y sentido común a los problemas de los pacientes, lo que muchas veces conlleva actuar en contra del estado del arte en lo que respecta a la prescripción farmacéutica, en concreto. No es ignorancia, sino la mejor respuesta posible en el caso concreto que se plantea. Describimos varios casos clínicos en que se actúa conscientemente en contra del conocimiento científico, bien para resolver una situación especial, bien para adaptarse a un paciente especial (especial significa, para ambos grupos, aproximadamente, el 20 % del total). Los casos clínicos se han tomado de la consulta del firmante y son reales aunque se han cambiado las características que permitirían su identificación; no se discuten en profundidad, pues se emplean sólo por su aplicación a la cuestión que nos interesa.

Prescripción de genéricos *stricto sensu*, por denominación común internacional

No hay duda alguna acerca de las ventajas de la prescripción de genéricos, si los genéricos son de menor precio que los medicamentos de marca (lo que no es universal en el mercado español), pero no siempre pueden utilizarse. La dificultad práctica es que los genéricos no están normalizados y con el mismo contenido se presentan envases muy diferentes, con píldoras, gotas, comprimidos y cápsulas de apariencia diferente en forma, color, tacto, tamaño y sabor. Sea Cristina Retinova, una paciente de 45 años, búlgara, recién llegada al país, que no habla español y necesita enalapril 5 mg para el tratamiento de su hipertensión. ¿Podríamos prescribirlo según el principio activo, lo que provoca que el farmacéutico dispense el genérico de marca (EFG, en la jerga legal, especialidad farmacéutica genérica) más barato o más conveniente a sus intereses? ¿cómo podríamos convencerla de que una apariencia distinta no implica una sustancia diferente? No es sólo el paciente extranjero con dificultades idiomáticas; son, también, entre otros, los ancianos que viven solos o con otros ancianos, los pacientes maleta o golondrina (que están algunos meses con distintos hijos y para los cuales conviene que el tratamiento sea sencillo, claro y uniforme), los pacientes de bajo nivel intelectual, los que tienen un tratamiento complejo y los que directamente expresan con vehemencia su preferencia por determinada marca de fantasía, por experiencia previa desagradable (ineficacia, efectos adversos, coste, etc.) tras cambios en la marca (no se olvide que el ejercicio clínico es de coordinación, no de confrontación entre médico y paciente). Sea, por ejemplo, Antonia Martínez, viuda de 86 años que vive sola, pero a la que atiende una hija que vive cerca de ella, que le lleva la comida y le organiza las medicinas; no hay problemas, pues, para prescribir furosemida 40 mg, tal cual, pues la hija entiende que dicho contenido puede presentarse con aspectos muy distintos, según el EFG que le dispensen. Esta situación es muy distinta a la de Pedro Gómez, de 79 años, casado con

Laura, de 81, que tiene un tratamiento complejo por su isquemia postinfarto e insuficiencia cardíaca relativamente estable. Para lograr el cumplimiento del tratamiento, es fundamental asegurarse de la similitud que facilite la identificación unívoca de los distintos medicamentos y se requiere el uso de marcas de fantasía. ¿La solución? Hay muchas; por ejemplo, que el Sistema Nacional de Salud (SNS) hiciera un concurso anual para adjudicar la compra de los distintos genéricos, especificando las características de su presentación (forma, color, tacto, tamaño y sabor, pues no se trata sólo de la bioequivalencia) para que se mantuviera la similitud con el producto de los laboratorios que ganasen los distintos concursos anuales. La presentación similar conllevaría, además, gracias al concurso, un acercamiento a las condiciones exigidas para el pleno disfrute de las ventajas de la sacrosanta competencia y de las leyes de la economía de mercado que rigen en la Unión Europea (y en España), y una sustancial rebaja para el sistema sanitario.

Respeto al colega, como forma de contribuir al crédito del sistema sanitario

El médico de cabecera es, muchas veces, «la puerta de salida», pues el sistema sanitario ofrece excesiva resolución en la atención especializada⁵, lo que atrae a los pacientes a las consultas externas y las urgencias de los hospitales, y a las consultas de los especialistas de ambulatorio, con el resultado de la implantación de tratamientos que el médico general suele aceptar para evitar más contradicciones y el excesivo descrédito del sistema aunque la alternativa propuesta no sea la más racional. En otras ocasiones, el médico de cabecera inició la cascada de derivación del paciente y debe aceptar el tratamiento de urgencias o del especialista. Situación distinta, pero frecuente, es la del paciente desplazado, al que idealmente su médico proporciona un informe acerca de su patología y tratamiento (muchas con marcas de fantasía, problema que enlaza y concatena con el previo, de uso de genéricos), que le acompaña en su desplazamiento y que el buen clínico no cambiará, salvo peligro de muerte o daño grave. Caso diferente es la impronta del médico sustituto, que ocupa la plaza por ausencia del titular (enfermedad, docencia, vacaciones y demás), que introduce medicamentos que no pueden sustituirse a la primera de cambio, por más que sean ineficaces o una mala alternativa; sólo con el paso del tiempo se retornará a la situación previa, con tacto y paciencia. Algunos ejemplos. Sea Fuencisla Téllez, casada, de 45 años, que ha consultado 33 veces en los 2 últimos años por faringitis crónica y a la que finalmente se ha derivado al otorrinolaringólogo; la paciente consulta de nuevo y explica que la ha visto el especialista, que coincide con el diagnóstico de faringitis crónica, que le ha pedido una radiografía, que le ha mandado un medicamento, pero que ha ido a la farmacia y que no lo hay en gránulos, sino en jarabe, de forma que la farmacéutica se lo ha dado ya y viene para que le haga la receta del jarabe (un producto de probada ineficacia, pero que financia el SNS); trae la receta mal hecha, de gránulos, como prueba. Sea Andrés Cánovas, de 22 años, soltero que vive con sus padres, quien se acatarró durante el fin de semana y acudió a urgencias el domingo; viene a consulta el martes y trae el informe en que consta como

diagnóstico bronquitis aguda y como tratamiento, cápsulas de amoxicilina 500 mg con ácido clavulánico 125 mg, más un jarabe con acetilcisteína; está mejor, tal y como se demuestra en la exploración, y pide que se le hagan las recetas que le dispensaron en una farmacia de guardia; se le explica que «no siempre» se necesitan antibióticos en la bronquitis aguda⁶, mientras que se expiden las recetas. Sea María Rodríguez, casada, de 74 años, a la que se intervino hace 4 años de adenocarcinoma gástrico con metástasis en hígado y que ha evolucionado muy bien; la siguen los oncólogos, pero no le han hecho nada y recomiendan en la última revisión suplementos de hierro, en una marca de fantasía en forma de proteínsuccinilato, más omeprazol, para proteger el estómago; la paciente y su esposo aceptarán a lo largo del año el cambio a una forma más simple de hierro y el abandono del omaprazol innecesario, pero las primeras recetas son inevitables. Sea, por último, Teresa Campanal, casada, de 58 años, que está de vacaciones en el pueblo (tiene historia clínica, una simple hoja, como todos los desplazados) y que ha sido intervenida durante el invierno por cardiopatía isquémica; requiere medicación para su hipertensión e isquemia: lovastatina, clopidogrel y enalapril; a los pocos minutos vuelve a la consulta el marido para explicar que le han dado en la farmacia un EFG de enalapril distinto del habitual y que a su esposa cualquier cambio le genera dolor precordial, que «¡por Dios, haga una receta con lo de siempre!»; dicho y hecho. ¿La solución? Es múltiple; desde dar al paciente un informe detallado que deje libertad al médico prescriptor, hasta el empleo de la denominación científica en los informes de los especialistas (urgencias, altas hospitalarias y consultas externas y de ambulatorios), pasando por la difusión de pautas farmacológicas científicas. Sin embargo, no es sencillo; así, sirva de ejemplo del fracaso de la racionalidad el fracaso del Presidente Ejecutivo del extinto Insalud, Alberto Núñez Feijoo, quien estableció una Instrucción en la Circular 8/96 sobre «Regulación de la prescripción a través de receta médica oficial en la atención especializada»⁷, por la cual «el médico especialista hospitalario hará constar en su informe clínico la recomendación farmacoterapéutica con mención expresa del tratamiento farmacológico, duración y posología del mismo, bajo su denominación común internacional (DCI) o denominación oficial española (DOE). En cualquier caso, este médico especialista realizará la primera prescripción en recetas oficiales del SNS». Todo un dechado de lógica y cordura, tan insólito como ignorado en la práctica (¿por la abducción de los médicos por la industria farmacéutica y sus marcas de fantasía y EFG? o, quizá, ¿por el papel de algunos especialistas que se comportan como si fueran delegados y representantes ilustrados de la industria farmacéutica para introducir en atención primaria las novedades?).

Respeto al paciente, en el contexto del proceso de negociación durante la entrevista clínica

La entrevista clínica es la expresión oral de la búsqueda de ayuda del paciente y de la respuesta profesional del médico aunque lamentablemente a veces recuerde a un

interrogatorio policial. En ambos extremos, el médico puede imponerse, a despecho de los deseos, creencias y miedos del paciente, y el paciente puede forzar al médico en contra de su criterio, pero lo normal es la búsqueda del acuerdo y de la coordinación, pues la imposición lleva a la confrontación, tal y como ya he señalado. En la negociación se tratan y discuten las condiciones del acuerdo, de la respuesta a los problemas que ha planteado el paciente, pero toda negociación implica perder y ganar al tiempo, a ambas partes, y ello exige del médico arte, flexibilidad, inteligencia, conocimiento científico, etc. y, a veces, la receta irracional. Describimos algunos casos. Sea Ángel Ruiz, viudo, de 72 años, que vive solo, con una patología compleja (diabetes mal controlada, retinopatía diabética, tabaquismo, fibrilación auricular, epilepsia, hipertrofia prostática, malas relaciones con los vecinos y mal cumplimiento de las pautas terapéuticas) y mal genio, que acude a consulta a por medicación, al cual se le comenta la necesidad de que cambie a insulina, pues los antidiabéticos orales no son suficientes; manifiesta que ya lo sabe, que lo mismo le dicen su hija, la enfermera y el oftalmólogo, que está harto, y que si seguimos así, dejará toda la medicación puesto que no vale para nada; se logra llegar al acuerdo de que continúe con la misma medicación, pero que pase a fumar la mitad, lo que acepta encantado, como fórmula de compromiso, pues «no quiero enfadarme también con mi médico». Sea Encarna Martín, casada, de 45 años, que consulta por primera vez tras la muerte de su hijo mayor en un accidente de moto, hace 15 días; está tomando lansoprazol 15 mg, que le dio un vecino, pues no aguanta el malestar de estómago que le produce la angustia del duelo; al no haber patología orgánica, se le sugiere, tras la escucha terapéutica y la exploración física, un tratamiento corto con un ansiolítico y se le prescribe el lansoprazol para que devuelva el envase al vecino. Por último, sea Lucía Mercado, viuda, de 73 años, que vive sola, que padece gonartrosis y *hallu valgus* bilateral, obesidad, sordera, hipertensión y reflujo gastroesofágico; acude por catarro a por un antibiótico, tal y como le ha recomendado su hijo por teléfono; acepta, tras ser explorada, tratamiento con paracetamol, pues es una infección respiratoria alta probablemente vírica; también se queja de insomnio y decide seguir el consejo médico de emplear valeriana; al terminar la consulta, saca el envase de una crema antirreumática, que ya se le ha negado otras veces, y pide que se le prescriba, que la está comprando, que es muy cara y que le alivia mucho; aunque el médico amablemente gruñe sobre «estas cremas sirven para poco, lo que debería hacer es adelgazar», la paciente sale de la consulta con la receta. El componente negociador es muy variable en la entrevista clínica, pero siempre existe. Su intensidad depende de muchas circunstancias y el médico debería saber adaptarse a las mismas de forma que a la larga, tras años de trabajar con la misma población, su perfil de prescripción reflejara sus conocimientos científicos. ¿La solución? Hay muchas; entre otras, una medicina general prestigiada que atrajera a médicos inteligentes, la formación en medicina general de los estudiantes y de los residentes de todas las especialidades, la enseñanza del manejo de la entrevista clínica y la formulación de indicadores de prescripción que valoraran la longitudinalidad de la atención (años de práctica clínica en el mismo puesto de trabajo).

Resolución apropiada de situaciones insólitas, pero frecuentes

Las situaciones insólitas son casi diarias en la consulta, sin ironía. De nada sirven 30 años de ejercicio profesional, pues no habrá día en que no haya algo sorprendente, algún paciente extraño, una solicitud esotérica, una situación esperpéntica, un problema del cual no se ha publicado nunca nada y que se presenta por primera vez. No es fantasía, sino reflexión y análisis de la actividad diaria, y búsqueda de la mejor respuesta ante estas situaciones insólitas, también en lo que se refiere a la prescripción de medicamentos, para que sea lo más racional posible. Describimos algunos casos. Sea lunes, de diciembre, tras un fin de semana de frío y nieve; se ha estropeado la calefacción; es un fallo eléctrico, pues el automático salta de continuo; viene el alguacil y no puede arreglarlo; lo logra el electricista, ya casi al final de la mañana; al dar la buena noticia, aprovecha que hay un hueco sin pacientes en la sala de espera y pide ser visto «para que me recete un jarabe para el catarro»; se queda asombrado cuando se le abre una minihistoria, como a todos los desplazados; está casado, tiene 42 años, fuma y tuvo un infarto de miocardio a los 28 años; lleva con tos el fin de semana, sin fiebre; tras la exploración, está claro que no tiene más que una infección de vías altas; se le prescribe un jarabe (de acetilcisteína), tal y como había pedido, y se le recomienda el abandono del tabaco, por los catarros y por el corazón. Sea Valentín García, de 30 años, casado, con tres hijos; vive en Perú y nunca ha venido a la consulta; acude su madre, que se ha trasladado a vivir al pueblo y explica que su hijo está de misionero y que, de vez en cuando, si va algún amigo, le mandan medicamentos para su uso en la familia; pide dos recetas de antibióticos (amoxicilina), una crema para las hemorroides e ibuprofeno; se le explica la necesidad de conocer al paciente y la madre promete que vendrá en verano, cuando esté en España de vacaciones; sale con las recetas. Sea Ainoha Cuadrado, de 3 años, que ha consultado por catarros varios, 15 veces en los últimos 3 meses de invierno; estamos a viernes y vuelve por un catarro por el cual la madre ya la ha traído el lunes, y el miércoles de la misma semana; está harta de que nunca (o «casi nunca») se le prescriban antibióticos y advierte «mi prima, en Madrid, tiene una niña igual, siempre acatarrada; la llevó a urgencias al hospital y le recetaron unos sobres (azitromicina) que sólo tuvo que darle 3 días y, por lo menos, lleva ya 2 semanas sin catarros; si sigue igual, la llevaremos el sábado, que libra mi marido, a urgencias». Se insiste en la naturaleza vírica de los catarros, en las resistencias a los antibióticos y en la resolución previa de todos los catarros sin complicaciones, pero se le da una receta de fenoximetilpenicilina, «por si la niña empeora el fin de semana», para que la niña no corra el peligro de ir innecesariamente a urgencias (y que le prescriban otro antibiótico más agresivo, cuya receta le tocará hacer al médico el lunes). Por último, sea Benita Díaz, viuda, de 68 años, que vive sola, con fibrilación auricular, sin otra patología, que acude a por su receta de ácido acetilsalicílico 100 mg y que comenta que ha estado con molestias al orinar y ha tomado unos comprimidos (ciprofloxacino) que le ha traído su hija, que le pasó algo parecido, y que tengo que hacerle la receta, para que su hija pueda devolverlo a su farmacia; «¡pero mujer, si generalmente eso no necesita tratamiento, o basta con algo

más simple (nitrofurantoína!); tras los comentarios adecuados acerca de los riesgos de dicha medicación concreta en las molestias urinarias y de los de la automedicación, la paciente se va con la receta («no me lo pida otra vez, por favor; comprenda que puede y debe consultarme antes de tomar antibióticos», insiste el médico al despedirle en la puerta). Desde luego, cada ejemplo es casi irreplicable, pero en su singularidad admite variantes que se presentan a diario en la consulta y que obligan a improvisar sobre la marcha. No se trata de dar la única respuesta científica, pues no existe, ni de sacrificar la relación entre médico y paciente en el altar del trabajo perfecto, sino de lograr un equilibrio que facilite la propuesta y adopción de la mejor alternativa posible. Son estos casos y muchos más, en los cuales frente a la consulta del paciente la decisión del médico no es independiente, desde el familiar de la enfermera hasta el hijo del paciente que murió por un retraso diagnóstico de neumonía. No es fácil dar una regla universal ni existe. ¿La solución? Hay que aceptar que las situaciones inesperadas, insólitas e infrecuentes son el pan nuestro de cada día y lograr que el médico no sienta insatisfacción o desagrado por no dar la respuesta perfecta, sino la mejor que exige la necesidad inmediata, apropiada a las circunstancias, y con preferencia de la piedad sobre la ciencia. La buena formación permite reducir la incertidumbre y el desasosiego que producen estas situaciones, pero continuarán produciéndose por mucho que se intenten evitar. Lo importante es no perder el norte, ser cortés, constante y flexible, y aceptar la prescripción ocasional irracional como un peaje que permite circular, no hay duda, por la autopista de la prescripción apropiada.

De la categoría a la anécdota, a través de la bibliografía

El enorme empuje de la «medicina basada en pruebas» (los ideólogos de la misma traducen mal el inglés y hablan de «medicina basada en la evidencia») casi logra convencer al médico honrado de que ser un médico científico es ser un médico pertrechado de los resultados de los ensayos clínicos y de que lo sencillo es:

1. Aceptar que conocemos la «verdad» (el conocimiento, la categoría, la noción abstracta) mediante los ensayos clínicos.
2. Introducir en la práctica clínica diaria (los pacientes, las «anécdotas», la noción concreta) dicha categoría.

Craso error, pues esta aparente sencilla opción desacredita el trabajo diario en la cabecera de la cama del paciente, en el despacho y en la sala de urgencias, que se desarrolla en condiciones «sucias», con pacientes que no cumplen los criterios de inclusión requeridos en dichos ensayos, en un medio bien distinto al de las instituciones que participan en los ensayos clínicos (las muestras de pacientes, los métodos, los controles, los profesionales y las instituciones en que se hacen los ensayos clínicos sólo raramente tienen algo que ver con la práctica clínica diaria). Además, los ensayos clínicos

suelen responder mejor a las cuestiones en torno a su estructura formal que a su relevancia clínica⁸; frecuentemente responden con elegancia interna a cuestiones irrelevantes, comparan un fármaco con un placebo, no suelen considerar la existencia simultánea de varias enfermedades y varios tratamientos y, desde luego, muchas veces se obtienen resultados más fiables, más coherentes y útiles, con los menospreciados estudios observacionales en el «mundo real»^{9,10}. Así pues, al enfrentarse al mundo de las publicaciones, el médico clínico debe utilizar la misma o mayor agudeza que al pasar consulta, pues ni siquiera los ensayos clínicos bien realizados ofrecen información suficiente para pasar directamente de la teoría (categoría y eficacia) a la práctica (anécdota y efectividad). Además, nuestros pacientes no han dado el consentimiento informado para ser incorporados a una suerte de «ampliación» del último ensayo clínico que se refiera a su enfermedad, por lo que no deberíamos someterlos a la situación experimental que se estudió, excepto cuando los resultados permitan disminuir la incertidumbre en su manejo o, al menos, cuando podamos compartir con el propio paciente dicha probable disminución de la incertidumbre para tomar la decisión en común^{11,12}. Por supuesto, no basta un ensayo clínico para cambiar la práctica médica, tal y como algunos han pretendido respecto al uso de la digoxina en la insuficiencia cardíaca¹³, pues ni siquiera ofrecen resultados concluyentes y coincidentes los «megaensayos» clínicos, en los cuales participan miles de pacientes¹⁴.

El médico clínico debería aceptar con cierto grado de sana sorna gallega los resultados «evidentes» de los múltiples ensayos clínicos que airean y pregonan los interesados especialistas del ramo aunque sólo sea por la cuestión filosófica de la validez externa. Los ensayos clínicos están diseñados habitualmente para ofrecer una alta validez interna y una escasa o nula validez externa, lo que implica que la extrapolación de los resultados sea tarea más religiosa (de creencias) que científica (de hechos)¹⁵; por no hablar de los ensayos clínicos cuyos resultados son falsos positivos¹⁶, de los cuales dicen en falso que se han realizado según «la intención de tratar»¹⁷, o de las dificultades globales de la evaluación de las intervenciones, es decir, de dar respuesta a la pregunta básica de «dada la situación actual del paciente, ¿existe una intervención que la modifique, en qué grado y sentido, con qué beneficios y perjuicios, y por qué mecanismos?»¹⁸. En el mejor supuesto, podríamos tener idea de la probabilidad de la efectividad de la intervención considerada, pero desconocemos todo (o casi todo) acerca de la probabilidad de la efectividad en el paciente concreto considerado. *Stricto sensu*, los resultados de los ensayos clínicos no pueden aplicarse a los individuos, pues es imposible que logren el resultado de la media del grupo, por ejemplo, una reducción del 50 % en la posibilidad de morir; es más, el tratamiento que logra dicho éxito global puede ser peligroso en algunos individuos, por lo cual, al aplicarlo al paciente concreto, podemos hacerle flaco favor si pertenece al grupo en que es perjudicial¹⁹. Hay que ser prudentes, pues, y poner los ensayos clínicos en su sitio, muy lejos del altar en que los colocan los *cochranianos*^l. Los pocos ensayos clínicos sobre cuestiones clínicas relevantes, bien diseñados, bien realizados y bien publicados, aportan algo al necesario apartado de los conocimientos actualizados, uno entre los muchos apartados necesarios para una práctica clínica de calidad técnica y humana^{10,20}, pero todos los ensayos

clínicos tienen puntos débiles cuya valoración obliga a ser moderados y cautos en la difusión y aplicación de sus resultados^{21,22}.

Ejemplos varios acerca de las consecuencias prácticas del paso alegre y confiado por el estrecho de aguas turbulentas y procelosas que separa la Tierra de la categoría de la Tierra de la anécdota

Los pacientes se merecen lo mejor y, en la búsqueda de dicho grial, los médicos clínicos tratamos de introducir en la práctica diaria lo bueno de los ensayos clínicos, con resultado incierto. No es sencillo el empeño de lograr el uso racional de la información generada, tal y como he señalado con anterioridad. Describimos algunos ejemplos, muy diferentes y complementarios.

Fuerte impacto del estudio HOPE (*Heart outcomes prevention evaluation*) sobre la prescripción de ramipril

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) se desarrollaron para su uso en el tratamiento de la hipertensión; el primer fármaco fue el captopril, con grupo sulfidril. No se conoce con precisión su mecanismo de acción, pero parece que se debe fundamentalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina. Los IECA disminuyen la síntesis de angiotensina II y, por ende, sus potentes efectos, directo de vasoconstricción e indirecto de hipertrofia miocárdica y retención de sodio. Los diuréticos continúan siendo los antihipertensivos de primera elección (en bajas dosis ofrecen mejor resultado en salud frente a cualquier otro antihipertensivo), pero los IECA tienen también un lugar como terapia de segunda línea, en hipertensos con isquemia coronaria y diabetes, y/o insuficiencia cardíaca²³. Posteriormente, se ha demostrado su eficacia en la prevención secundaria tras el infarto de miocardio y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La estructura química de los distintos IECA es muy variable, lo que conlleva diferencias en potencia, tiempos de vida media plasmática, distribución, biodisponibilidad, afinidad por distintos tejidos y eliminación. Así, el ramipril es ejemplo de IECA con grupo carboxilo, profármaco que precisa ser metabolizado en el hígado para convertirse en diácido activo del tipo captopril. Por tanto, no debería

¹Cochraniano/a: *m y f*. 1. Se dice del que cree en los ensayos clínicos con más pasión y menos juicio que Archie Cochrane. 2. Sujeto que ha transformado su fe en los ensayos clínicos en una actividad altamente lucrativa. Ambas especies conviven sin dificultad, pues tienen un triple denominador común: la veneración de las universidades de Mac Master (Canadá) y Oxford (Reino Unido), el culto a los informes de la Biblioteca Cochrane y el patrocinio de sus actividades por la industria farmacéutica (a la que aparentan despreciar, en público). Muchos son médicos que han renegado del trabajo clínico y que reniegan de los médicos clínicos. Además, utilizan barbarismos incontables, como traducir *evidence* por *evidencia* (y no por *prueba*, *testimonio* o *hechos*) y *library* por *librería* (y no por *biblioteca*). *Nota*: voz no incluida todavía en el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española.

atribuirse un «efecto de clase» a los IECA y el resultado de un ensayo clínico respecto a alguno no debería extrapolarse al resto, pero la industria farmacéutica y los médicos tienden a atribuir el efecto de clase a todos sus productos para optimizar el gasto en ensayos clínicos y para ampliar el número de indicaciones de los medicamentos, tal y como se demuestra, también, con las estatinas, por ejemplo²⁴. A este respecto es muy ilustrativo el estudio del impacto de la difusión y publicación de los resultados del estudio HOPE sobre la prescripción de ramipril en Ontario (Canadá)^{25,26}. El ramipril había sido poco estudiado; ni siquiera en alguno de los ensayos clínicos sobre el uso de IECA tras el infarto de miocardio (casi 100.000 pacientes en total). El estudio HOPE es un ensayo clínico multinacional (19 países) para valorar el efecto del ramipril, un IECA comercializado en 1995, frente a placebo en la prevención de sucesos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo (con historia de isquemia coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica o diabetes más otro factor de riesgo cardiovascular); se excluyeron los pacientes con disfunción ventricular izquierda y con insuficiencia cardíaca; un tercio de los pacientes en el ensayo tenía diabetes. El centro coordinador del HOPE estuvo en Ontario y en el estudio participaron muchos médicos y pacientes canadienses. El estudio HOPE terminó en abril de 1999, antes de lo previsto, por la espectacularidad de los resultados positivos en los pacientes del grupo experimental (en especial en los diabéticos), en tratamiento con ramipril. En mayo se publicó la noticia en la prensa general canadiense; en agosto se presentó en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (Barcelona, España) y en noviembre, en el de la Asociación Americana del Corazón (Atlanta, Estados Unidos) y al tiempo se publicó en la versión electrónica del *New England Journal of Medicine*; a comienzos del año 2000 se publicaron los primeros artículos con los resultados en la versión en papel del *New England*²⁷ y del *Lancet*²⁸. El impacto del HOPE fue sorprendente, mucho más allá de lo esperable²⁶. Las nuevas prescripciones de ramipril aumentaron el 400 % en Ontario, en ancianos (de 66 años y más), desde 58 a 304 por 100.000, entre abril de 1999 y mayo de 2000²⁵. Así pues, por fin, un ensayo clínico con éxito entre los clínicos: el caso ejemplar por la prontitud y magnitud del uso en la práctica del medicamento beneficioso. Sin embargo, si se estudian los resultados con detenimiento, se descubre que el aparente éxito científico es, más bien, un éxito comercial, de ventas, quizá peligroso para la salud, pues un solo ensayo clínico provocó el abandono de IECA de probada eficacia en múltiples ensayos clínicos, y se inició el tratamiento con ramipril en diabéticos (el 23,7 % del total entre los ancianos de Ontario) y, lo peor, en pacientes con insuficiencia cardíaca (12,3 %), expresamente excluidos del estudio HOPE. Así pues, no «esperanza» (HOPE), sino «un farol» (HYPE o *bluff*), tal y como se titula un editorial al respecto²⁶.

Escaso impacto de múltiples ensayos clínicos en el uso de β -bloqueantes en la isquemia de miocardio, por contraste con el abuso de estatinas

Los β -bloqueantes son fármacos muy bien estudiados, de aplicaciones múltiples, que en el aparato cardiovascular disminuyen la demanda de oxígeno por el

miocardio (al disminuir el cronotropismo y el inotropismo cardíacos), aumentan su perfusión (al alargar la diástole), disminuyen la conducción en el nódulo auriculoventricular (lo que explica su efecto antiarrítmico) y alteran las resistencias periféricas. Por ello, son útiles en el tratamiento de la hipertensión, en la angina de esfuerzo, en las arritmias y el infarto de miocardio (en la fase aguda y en la prevención secundaria, para evitar el reinfarcto). Tienen efectos adversos varios, como bradicardia, insuficiencia cardíaca, impotencia, vasoconstricción periférica, broncoespasmo, hipoglucemia en diabéticos, fatiga y otros. Entre los médicos clínicos han gozado y gozan de inmerecida mala fama, de incómodos de manejar, de ajuste difícil y de contraindicaciones múltiples, por lo que se utilizan inadecuadamente, por defecto. El problema es mundial, especialmente si se compara la lenta introducción de los β -bloqueantes en la isquemia coronaria, con el uso más liberal del ácido acetilsalicílico, los IECA y las estatinas^{29,30}. En el estudio EUROASPIRE se comparó el uso de las medidas de prevención secundaria en 9 países europeos, en 1995/1996 (fase I) y en 1999/2000 (fase II)³⁰, en pacientes con isquemia coronaria, y pudo demostrarse una mejora en la introducción y difusión de las medidas de prevención secundaria, pero con cierta selectividad que refleja bien la forma de pensar y la conceptualización del trabajo del médico clínico. Así, no disminuyó la prevalencia ni del tabaquismo ni de la hipertensión, aumentó la prevalencia de la obesidad y disminuyó la de la hipercolesterolemia; respecto a los medicamentos, se mantuvo el uso de ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes (en el 84 % de los pacientes), aumentó ligeramente la utilización de β -bloqueantes (del 54 al 66 %), algo más el uso de IECA (del 30 al 43 %) y, espectacularmente, el de hipolipemiantes (del 19 al 58 %; las estatinas constituyeron el 58 % de los hipolipemiantes en la fase I, y el 92 % en la fase II). Los médicos clínicos prefieren centrarse en la medicación y se olvidan del tabaco y del control del peso (dieta y ejercicio), según lo esperable en un modelo médico intervencionista de predominio farmacológico y técnico. Lo absurdo, dentro de este modelo, es el rechazo a los β -bloqueantes, baratos, seguros y eficaces; el absurdo brilla más por comparación con el uso liberal de las estatinas cuando ambos tipos de medicamentos han demostrado su eficacia en múltiples ensayos clínicos. Las estatinas tienen, por supuesto, efectos adversos varios, como trastornos digestivos, aumento de transaminasas, hepatitis, mialgias, cefalea, vértigo y demás; también interactúan con múltiples fármacos de uso frecuente, que potencian sus efectos adversos, como anticoagulantes, digoxina, antibióticos macrólidos, ciclosporinas, fibratos y otros³¹. Su peligro se muestra en el caso de la mortalidad por cerivastatina, que ha obligado a la suspensión de su comercialización, lo que no ha roto la magia de las estatinas, pues ni los médicos clínicos ni los investigadores se han inmutado (al menos en público)²⁴. El romance entre médicos y estatinas llega al ridículo (peligroso y costoso) de prescribirlas sin necesidad: en prevención primaria llega a utilizarse innecesariamente en más de la mitad de los pacientes^{32,33}. En cambio, los β -bloqueantes se usan por defecto tanto en la fase aguda del infarto de miocardio como en la prevención secundaria de la isquemia coronaria, pese a que haya resultados repetidos, coincidentes y

concordantes en múltiples ensayos clínicos desde 1981 (para la prevención secundaria) y 1985 (para el tratamiento del infarto de miocardio)³⁴. ¿Cuándo cambiará nuestra conducta terapéutica el exceso de muertes por la falta de uso de los β -bloqueantes? ¿Por qué es suave y ligera esa tremenda carga mortal, invisible e indolora en la actualidad?

Un verdadero galimatías para el médico clínico: la búsqueda de la seguridad en el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son los medicamentos de elección en el tratamiento paliativo de la inflamación articular aguda y crónica (artritis reumatoidea, gota, artrosis y otras) y son eficaces como analgésicos (dismenorrea, p. ej.) y como antitérmicos. Los AINE disminuyen la síntesis de prostaglandina, por inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) y la de leucotrienos, por estimulación de la enzima lipooxigenasa. Existen dos tipos de COX; la COX-1 se encuentra en la mayoría de los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas con funciones varias, como la protección de la mucosa del estómago; la COX-2 es responsable de la producción de prostaglandinas en la inflamación tisular. Se asocia la acción antiinflamatoria terapéutica de los AINE con la inhibición de la síntesis de COX-2, y los efectos adversos gastrointestinales, con la inhibición de la síntesis de la COX-1. Por ello se postuló hace tiempo que la producción de AINE inhibidores selectivos de la COX-2 representaría un avance en la seguridad de este grupo de medicamentos. La cuestión no es baladí; así lo destacaba, por ejemplo, un anuncio a toda página del gobierno de Canadá en el *Canadian Family Physician*, con una imagen brutal de un coche estrellado contra un árbol y sus ocupantes destrozados y muertos en un accidente de tráfico, con un escondido y terrible pie de página que decía: «Mueren más canadienses por las hemorragias provocadas por AINE que por accidentes de tráfico». A los médicos clínicos se les ha bombardeado con la posibilidad de disminuir dicha mortalidad si cambiaban su prescripción a favor de AINE con una favorable relación en la inhibición COX-1/COX-2 cuando sólo se contaba con datos de estudios *in vitro*, en las últimas décadas del pasado siglo. Poco importaba que no siempre se cumpliera la hipótesis si se valoraba la incidencia de efectos adversos en los ensayos clínicos y en estudios de farmacovigilancia. Así ocurre con el ibuprofeno, por ejemplo, AINE que apenas presenta selectividad por la COX-2, pero que ha demostrado la mejor tolerancia gastrointestinal en los ensayos clínicos y en la práctica diaria³⁵. Puesto que «no aportan nada nuevo», casi el 70 % de los nuevos medicamentos autorizados para su venta en España³⁶, y financiados por el SNS, una de las falacias para promover su venta es destacar una distinta estructura química y un mecanismo de acción «más seguro»; en el caso de los nuevos AINE, una favorable relación en la inhibición COX-1/COX-2 aunque sólo fuera *in vitro*³⁷. Además, la discusión acerca de la inhibición selectiva de la COX distrae al médico clínico del fondo del problema, es decir, del uso y abuso de indicaciones prácticas de los AINE, de la duración de la terapia y de la dosis de ésta. No cabe duda, el AINE más

seguro es el que no se usa o se usa en las indicaciones apropiadas, en la dosis y con la duración mínima necesaria, y con las precauciones debidas según las características del paciente. Sin embargo, el caldo de cultivo de la discusión sobre la hipótesis de la inhibición selectiva de la COX-2, con su barniz científico, preparó el camino para la recepción alegre y confiada de los resultados de los ensayos clínicos CLASS y VIGOR, dos grandes estudios sobre toxicidad con celecoxib y rofecoxif, respectivamente, inhibidores selectivos de la COX-2^{38,39}. Ambos ensayos demostraban, sin ningún género de dudas, la superioridad de los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 sobre los AINE tradicionales⁴¹. Los resultados se difundieron a través de los cauces habituales, como revistas científicas médicas de prestigio, especialistas interesados, delegados de la industria farmacéutica y prensa diaria. La presión para el tratamiento con los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2 llegó a los médicos más recalcitrantes, como el firmante, que no recibe a los delegados de la industria y mantiene cierta independencia de los especialistas interesados, a través de los propios pacientes y de revistas de prestigio en salud pública, como *Gaceta Sanitaria*⁴⁰. Sin embargo, no cabe duda del fraude científico y del engaño grosero cometido en la publicación de los resultados de ambos AINE, como han destacado distintas revistas técnicas^{41,42}, pues se manipularon y ocultaron los datos completos que demuestran un aumento del total de efectos adversos graves provocados por éstos. Adicionalmente, parece que la pócima ponzoñosa que ofuscó e intoxicó a los investigadores y patrocinadores de CLASS y VIGOR es altamente contagiosa, y que el beneficio comercial puede romper cualquier barrera frente al interés de los pacientes, como sugiere el titular de una carta al director⁴³ (crítica con un artículo secundario laudatorio previo⁴⁰), «Posibles problemas de falta de objetividad, transparencia, doble publicación y autoría en el análisis coste-efectividad del celecoxib». No cabe duda, hay quien tiene claro que antes es la bolsa (de los interesados) que la vida (de los pacientes). Estos ensayos clínicos sirven de ejemplo, como los que demuestran la eficacia de la oración¹⁰, para atemperar el espíritu y la inocencia de los *cochranianos*, pues no todo ensayo clínico es revelación de la verdad. Pudiera suceder que, en paralelo al capitalismo, cuyo mayor enemigo es el capitalista, respecto a los ensayos clínicos el mayor enemigo sea el *cochraniano*, siempre armado de «la evidencia», como aquel va armado de «la competencia», pero que arrastra una turbia historia negadora de su verdad y salpicada de inevitables escándalos continuos. Por consiguiente, el médico clínico se pierde entre números, tablas, interpretaciones contrapuestas, publicaciones en revistas de prestigio y opiniones diversas de distintas autoridades; sobre todo, no entiende que se autorice la venta de celecoxib y rofecoxib y luego se pongan barreras para su prescripción. Su impresión, fomentada por especialistas interesados y delegados de la industria, es que no se habla de seguridad,

⁴¹El uso del idioma no es casual ni inocente, cuando se trata de la promoción de medicamentos. Utilizo en este caso «tradicional» en sentido irónico, no en el sentido despectivo con que se contraponen en la propaganda a los «nuevos» inhibidores selectivos de la COX-2.

sino de gasto y se niega a sus pacientes la posibilidad de evitar dolores con un medicamento mejor por un problema de costes. ¿Quién le da información sencilla, concreta y opuesta?

Conclusión

Los médicos clínicos tomamos sobre la marcha miles de decisiones diarias, por activa o por pasiva, necesarias para responder a las expectativas de nuestros pacientes^{10,12,20}, que todavía depositan una esperanza inquebrantable en el médico. Es un trabajo duro, pues exige conocimientos científicos y compromiso humano, y no es extraño que algunos renieguen y se transformen en *cochranianos* (o, más lejos todavía, en gestores o políticos sanitarios). Aunque los ensayos clínicos ayudan a hacerlo bien, no son suficientes^{19-22,44}. Como he destacado con los casos clínicos expuestos, a pesar de dominar los resultados de los ensayos clínicos, muchas veces se fuerza la ciencia a conciencia y se toman decisiones científicas incorrectas, pero quizá clínicamente acertadas. La piedad con los pacientes, con los colegas y consigo mismo debería predominar sobre la ciencia siempre que las decisiones a contraciencia fueran sólo el peaje que debe pagarse para introducir en la Tierra de la anécdota lo mejor de la Tierra de la categoría.

Tierra de la categoría, por cierto, en que no es oro todo lo que reluce, lo que muchas veces descubre tarde el médico bien intencionado. Así, he comentado varios ensayos clínicos cuyas conclusiones han llegado torticeramente a los médicos. En parte es nuestra culpa, pues son bien pocos los ensayos clínicos en cualquier aspecto concreto de la terapéutica y podrían dominarse sin dificultad, para plantar cara a los que los difunden malévolamente. Además, hay toda una conjura de necios interesados que conlleva desde el uso tergiversado del lenguaje hasta la publicación y citación repetidas de ensayos clínicos favorables, ciertos o falsos, con ninguneo de los neutrales o negativos para sus intereses. Todo ello es muy evidente y torpe, tal y como ya he señalado en este texto y en otros^{6,10,24,45}, y no se refiere sólo a AINE, antibióticos, estatinas e IECA¹⁶. Hay muchos más casos, por ejemplo, la píldora contraceptiva de *tercera generación*, la última, mucho más peligrosa que las anteriores⁴⁶; también los nuevos *antipsicóticos* (los antiguos no son sólo antiguos, sino *neurolépticos*), con la olanzapina y risperidona de punta de lanza de un negocio billonario que está transformando a la población mundial en psicótica si se juzga por el volumen de ventas, aunque no hayan aportado nada nuevo^{47,48}; asimismo, los antagonistas de los receptores de leucotrienos, introducidos como panacea del asma, pero que tienen menor eficacia que los viejos glucocorticoides inhalados⁴⁹, los estrógenos de la *terapia hormonal sustitutiva*, la calcitonina y el alendronato para la osteoporosis (esa *epidemia silenciosa*), y muchos más.

Los nuevos medicamentos se autorizan por mecanismos que dejan mucho que desear y que hablan por vía de los hechos en contra de las agencias de evaluación (¿cómo, si no, hay que entender que casi el 70 % de los nuevos medicamentos auto-

rizados en España «no aportan nada nuevo»^{36?}, tal y como ya se ha comentado). No es sólo la falta de utilidad; también es la aceptación de ensayos clínicos con resultados intermedios, lo que permitió la debacle de la cerivastatina²⁴, la permisividad para considerar probada la bondad de un medicamento por su simple comparación con placebo, cuando existen alternativas en el mercado, y la falta de exigencia de mejoras de coste-efectividad. En conjunto, el esfuerzo en políticas de regulación del mercado farmacéutico es escaso, torpe, repetitivo, débil y casi inútil⁵⁰⁻⁵². Los médicos clínicos se ven en un mar de soledad, solos frente a su sueño, el sueño de la razón y de la racionalidad, y los monstruos que genera el mercado farmacéutico les hacen ir de flor en flor, de nuevo hallazgo terapéutico a novedad en el mercado, sin norte y sin consuelo^{36,37}. No es raro que establezcan una relación intensa con la industria farmacéutica, generalmente interesada, y a veces venal. Consuela, no obstante, comprobar que el perfil nacional de prescripción de algunos países puede ser admirable; es el caso del Reino Unido, con 49 de los 50 medicamentos más vendidos de eficacia probada en ensayos clínicos frente a Italia, con sólo 25⁷.

Los médicos clínicos no son inocentes. En su soledad, no dominan los ensayos clínicos y se dejan dominar por los especialistas en los distintos campos, que actúan de representantes o delegados ilustrados de la industria farmacéutica. Así, por ejemplo, se ha demostrado repetidamente que la participación de especialistas disminuye la calidad de las guías de práctica clínica^{53,54}. Los indicadores de calidad de la prescripción farmacéutica suelen ser ajenos a los médicos clínicos y los ven como instrumentos de puro control del gasto, por más que se demuestre que pueden participar provechosamente en su diseño⁵⁵, y que la calidad se suele asociar inversamente con cantidad (a más calidad, menos gasto)⁵⁶. Además, es excesivo el peso de la industria farmacéutica en la formación continuada y en la vida diaria del médico clínico; en el Reino Unido, hasta el 10 % de los médicos generales siguen el criterio de «no ver representantes»⁵⁷; en España, no creo que seamos ni el uno por mil. Así, lo esperable es una escasa formación, capacitación y responsabilización del médico clínico acerca de la prescripción de medicamentos^{58,59}, con ignorancia de las cuestiones científicas y éticas^{36,37,60}.

En síntesis, la prescripción científica es un arte, como todo en medicina, y exige, como mínimo, ciencia, conciencia, conocimientos, experiencia, flexibilidad, inteligencia, paciencia, piedad y ética (de la ignorancia y de la prescripción^{1,60}), lo que va mucho más allá de la simple aplicación de los principios de la medicina basada en pruebas.

Epílogo (con un mensaje optimista)

De todo lo dicho no se deduce que sea imposible prescribir bien. Es posible mejorar la prescripción de cada cual y la del conjunto nacional. Desde luego, nunca será una prescripción de perfecta calidad científica, pero no importa si el conjunto es decente y defendible. Las excepciones de los casos clínicos y de las situaciones espe-

ciales se refieren sólo al 20 % del total de forma que resta un aplastante 80 %, que da el perfil del médico y puede adaptarse a la ciencia y al arte de la medicina de calidad.

En este texto se han hecho múltiples sugerencias para la mejora de la prescripción farmacéutica, desde incluir la denominación común internacional en los informes de los especialistas hasta la convocatoria de una subasta nacional para proveer de genéricos homogéneos al SNS, pasando por la mejora sustancial de los ensayos clínicos (mejora de la validez externa y de la selección de las preguntas que deben responderse).

No hay mejor ejemplo de la eficacia de la promoción de un medicamento que el éxito de ventas del ramipril tras el ensayo clínico HOPE^{25,26}, tal y como se ha comentado. Aunque no conviene pasar a ese extremo, la comparación con el aumento de ventas (y de uso) de la espironolactona tras el ensayo RALES es muy ilustrativa^{61,62}. La espironolactona puede disminuir la mortalidad en el 30 % en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave y el ensayo que lo demostró, RALES, se publicó casi al tiempo que el HOPE. Lamentablemente, la espironolactona careció de la inteligente, intensa e interesada promoción del ramipril y su uso es mucho menor del que debería ser⁶¹. De esta lección y de otras muchas similares pueden aprender todos los responsables de la prescripción, a su apropiado nivel (macro, meso y microgestión de los recursos terapéuticos farmacológicos).

Que así sea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith S. The ethics of ignorance. *J Med Ethics* 1992; 18: 117-118, 134.
2. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344: 1594-1602.
3. Ortún V, Gervas J. Fundamentos y eficiencia de la atención médica primaria. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 97-102.
4. Hampton JR. The end of clinical freedom. *Br Med J* 1983; 287: 1237-1238.
5. Gervas J, Palomo L. ¿Alta o excesiva resolución? *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 315 [carta].
6. Gervas J. La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Aten Primaria* 2000; 25: 147-158.
7. Núñez Feijoo A. Regulación de la prescripción a través de receta médica oficial en la atención especializada. *Insalud, Circular 8/96*, del 16 de octubre de 1996, Madrid.
8. Starfield B. Quality of care research. Internal elegance and external relevance. *JAMA* 1998; 280: 1006-1008.
9. Barton S. Which clinical studies provide the best evidence? The best RCT still trumps the best observational study. *BMJ* 2000; 324: 255-256.
10. Gervas J. Experiencia, ciencia y «medicina basada en pruebas» en atención primaria. *Semergen* 2002; 28: 302-304.
11. Naylor CD. Clinical decisions: from art to science and back again. *Lancet* 2001; 358: 523-524.
12. Elwyn G, Edwards A, Eccles M, Rovner D. Decision analysis in patient care. *Lancet* 2001; 358: 571-574.
13. The Digitalis Investigators Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.

14. Furukawa TA, Streiner DL, Hori S. Discrepancies among megatrials. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1193-1199.
15. Graham RP, James PA, Cowan TM. Are clinical practice guidelines valid for primary care? *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 949-954.
16. Knipschild P. The false therapeutic trial. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1191-1195.
17. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319: 670-674.
18. Fletcher RH. Evaluation of interventions. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 1183-1190.
19. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet* 1995; 345: 1616-1619.
20. Tanenbaum S. What physicians know. *N Engl J Med* 1993; 329: 1268-1271.
21. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the «evidence» of «evidence-based medicine». *Am J Med* 1997; 103: 529-535.
22. Huston P, Campbell N. Influencing prescribing patterns. Evidence-based recommendations are not enough. *Can Fam Physician* 1998; 44: 221-223.
23. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
24. Gervas J, Pérez Fernández M. El resultado intermedio como problema clínico y de salud pública. A propósito de la mortalidad por cerivastatina. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 254-259.
25. Tu K, Mamdami MM, Jacka RM, Forde NJ, Rothwell DM, Tu JV. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ* 2003; 168: 553-557.
26. Pilote L. Ramipril use in Canada: HOPE or HYPE? *CMAJ* 2003; 168: 568-569.
27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
28. Health Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
29. Tunsall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, the WHO MONICA Project. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 688-700.
30. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
31. Capellá D, Bosch M. Estatinas, ¿beneficios o riesgos? *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 335-336.
32. Bonet S, García I, Tomás P, Tapia I, Gussinyé P, Mundet X. ¿Cuándo y cómo tratamos a nuestros pacientes hipercolesterémicos? *Aten Primaria* 1999; 24: 397-403.
33. Segade XM, Dosil O. Adecuación de la prescripción de hipolipemiantes y riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia. *Gac Sanit* 2002; 16: 318-323.
34. Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Buring JE. Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction. Evidence from trials. *N Engl J Med* 1996; 335: 1660-1667.
35. Anónimo. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y selectividad sobre la Cox-2. *Bol Ter Andal* 1998; 14: 14-16.
36. Anónimo. Prescripción de nuevos medicamentos en atención primaria. *Bol Ter Andal* 2001; 17: 16-18.
37. Anónimo. Criterios de seguridad en la selección de medicamentos. *Alerta Farmacovig* 2003; 30: 17-18.
38. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatic arthritis. The CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
39. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatic arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.

40. Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J. Análisis coste-efectividad del empleo del celecoxib en el tratamiento de la artrosis. *Gac Sanit* 2003; 17: 27-36.
41. Anónimo. Las supuestas ventajas del celecoxib y rofecoxib: fraude científico. *Butl Groc* 2002; 15: 13-15.
42. Anónimo. ¿Fraude en las publicaciones científicas? Ventajas en materia de seguridad de celecoxib y rofecoxib. *Bol Terap Andal* 2003; 19: 5-6.
43. Peiró S, Meneu R, Ortún V, Puig J. Posibles problemas de falta de objetividad, transparencia, doble publicación y autoría en el análisis coste-efectividad del celecoxib. *Gac Sant* 2003; 17: 342-344.
44. Palomo L. Ensayos clínicos en atención primaria, o la investigación a ras del suelo. *Semergen* 2001; 27: 466-468.
45. Gérvas J, Pérez Fernández M. Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 549-552.
46. Berg LJ, Tobi H, Bijker B, Berg P. Influence of the third generation pill controversy on prescriptions for the oral contraceptives among first time users: population based study. *BMJ* 2003; 326: 254.
47. Anónimo. Olanzapine. Keep an eye on this neuroleptic. *Can Fam Physician* 2000; 46: 322-326.
48. Anónimo. Antipsicóticos atípicos: ¿presentan ventajas? *INFAC* 2003; 2: 25-30.
49. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326: 621.
50. Maynard A, Bloor K. Dilemmas in regulation of the market for pharmaceuticals. *Health Affairs* 2003; 22: 31-41.
51. Guillén AM, Cabiedes L. Reforming pharmaceutical policies in the European Union: a «penguin effect»? *Internat J Health Serv* 2003; 33: 1-28.
52. Garattini J, Garattini L. Pharmaceutical prescriptions in four countries. *Lancet* 1993; 342: 1991-1992.
53. Savoie I, Kazanjian A, Bassett K. Do practice guidelines reflect research evidence? *J Health Services Res Policy* 2000; 5: 76-82.
54. Burgers JS, Cluzeau FA, Hanna SE, Hunt C, Grol R. Characteristics of high-quality guidelines. *Internat J Technol Assess Health Care* 2003; 19: 148-157.
55. Gómez-Castro MJ, Arcos P, Rubiera G, Rigueira AI. Un sistema de indicadores de calidad de prescripción farmacéutica en atención primaria desarrollado por médicos prescriptores. *Aten Primaria* 2003; 32: 460-465.
56. Gómez-Castro MJ, Arcos P, Rubiera G, Rigueira AI. Comparación de dos modelos de indicadores de la calidad de la prescripción farmacéutica en atención primaria. *Gac Sanit* 2003; 17: 375-383.
57. Centro Recursos Medicamentos RU. Prescripción de nuevos medicamentos. *Bol Medicamentos Esenciales* 1995; 19: 15-16.
58. Buitrago F, Mendoza R. Responsabilidad del médico de atención primaria en el uso racional de medicamentos. *Aten Primaria* 1995; 15: 137-138.
59. Baos V. La formación del médico de familia para el uso racional de los medicamentos. *Aten Primaria* 1995; 16: 243-246.
60. Marijuán M. Ética de la prescripción. *INFAC* 2003; 2: 11-16.
61. Majundar SR, McAlister FA, Soumerai SB. Synergy between publication and promotion: comparing adoption of new evidence in Canada and the United States. *Am J Med* 2003; 115: 467-472.
62. Naylor CD. The complex world of prescribing behavior. *JAMA* 2004; 291: 104-106.