

# ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS BIOTECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA SALUD HUMANA

## 1.ª PARTE

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud «Carlos III» testimonia su gratitud a la OECD por todas las facilidades concedidas que han hecho posible la presente traducción.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud Carlos III  
Calle de Arzobispo Morcillo, 44  
28002 Madrid - España  
<http://www.iets.csic.es>



Organisation for Economic Co-operation and Development  
Organisation de Coopération et de Développement Économiques

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud Carlos III  
Calle de Arzobispo Morcillo, 44  
28002 Madrid - España

EPÍTOMES DE POLÍTICA SANITARIA

# **ASPECTOS ECONÓMICOS DE LAS BIOTECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA SALUD HUMANA**

## **PARTE I: BIOTECNOLOGÍA E INNOVACIÓN MÉDICA: EVALUACIÓN SOCIO-ECONÓMICA DE LA TECNOLOGÍA, EL POTENCIAL Y LOS PRODUCTOS**

### **EPÍTOMES DE POLÍTICA SANITARIA**

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud «Carlos III» testimonia su gratitud a la OECD por todas las facilidades concedidas que han hecho posible la presente traducción.

ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y DESARROLLO ECONÓMICOS

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitaria  
C/ Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid (ESPAÑA)

Edita: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III  
Ministerio de Sanidad y Consumo

N.I.P.O.: 354-98-101-4  
I.S.B.N.: 84-930379-1-5  
Depósito Legal: M-48219-1998

Imprime: Rumagraf, S.A. Avda. Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

0.T.20704

## ORGANIZACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y DESARROLLO ECONÓMICOS

En virtud del Artículo 1º de la Convención firmada en París el 14 de diciembre de 1960, y que entró en vigor el 30 de septiembre de 1991, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) tiene por objeto promover las políticas dirigidas a:

- lograr el mayor crecimiento sostenido de la economía y el empleo y mejorar el nivel de vida en los países miembros, manteniendo la estabilidad financiera y contribuyendo así al desarrollo de la economía mundial;
- contribuir a una expansión económica saneada tanto en los países miembros como en los no-miembros, con miras al desarrollo económico;
- contribuir a la expansión del comercio mundial sobre una base multilateral y no discriminatoria de acuerdo con los compromisos internacionales.

Los países miembros originales de la OCDE son Alemania, Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Francia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Luxemburgo, Noruega, los Países Bajos, Portugal, Reino Unido, Suecia, Suiza y Turquía. Los siguientes países se convirtieron en Miembros por adhesión en las fechas indicadas a continuación: Japón, el 28 de abril de 1964; Finlandia, el 28 de enero de 1969; Australia, el 7 de junio de 1971; Nueva Zelanda, el 29 de mayo de 1973; México, el 18 de mayo de 1994; la República Checa, el 21 de diciembre de 1995; Hungría, el 7 de mayo de 1996; Polonia, el 22 de noviembre de 1996 y; la República de Corea, el 12 de diciembre de 1996. La Comisión de las Comunidades Europeas participa en el trabajo de la OCDE (Artículo 13 de la Convención de la OCDE).

Original publicado en inglés por la OECD con el título: *The Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health. Part I: Biotechnology and Medical Innovation: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potential and the Products*. Copyright OECD, 1997.

© OCDE 1998

Los permisos de reproducción parcial de este trabajo para usos no venales o bien académicos, deben obtenerse a través del «Centro Français D'exploitation du Droit del Copie» (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 París, Francia, para cada país excepto los Estados Unidos. En los Estados Unidos el permiso debe obtenerse a través del «Copyright Clearance Center, Inc.» (CCC). Todas las demás solicitudes para obtener el permiso de reproducción o traducción total o parcial de esta publicación deben dirigirse al Departamento de Publicaciones de la OCDE, 2, rue André-Pascal, 75775 París Cedex 16, Francia.

## COMENTARIOS SOBRE LA TRADUCCIÓN

La presente edición española se ha traducido del texto original en lengua inglesa del documento publicado por la OECD bajo el título «*Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health. Part I: Biotechnology and Medical Innovation: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potential and the Products*».

La OECD no se responsabiliza del contenido de la versión española del documento.

La presente traducción se ha editado para uso no venal, por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud «Carlos III», Ministerio de Sanidad y Consumo español; con la colaboración activa de la OECD, hacia la que expresa su reconocimiento.

La traducción ha sido efectuada por el Dr. D. José María Amate Blanco, representante español en el Comité Rector (*Steering Group*) que dirigió los trabajos originales; y Dña. Ana López de Andrés, ambos de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Para la adaptación al español se han auxiliado de las siguientes publicaciones:

- Comisión de las Comunidades Europeas; Unidad de Terminología. Glosario de Biotecnología. Ed. Elsevier Applied Science, 1990.
- Miguel Hernández Bronchud. La industria del DNA. Ed. MCR S.A. Barcelona 1992.
- Santiago Rubio Cebrián. Glosario de Economía de la Salud. Ed. Díaz de Santos S.A. Madrid 1994.
- Alberto Juan Solari. Genética Humana. Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. Ed. Panamericana. Buenos Aires 1996.

Se han mantenido las siglas de los términos originales en inglés (*i.*) en atención a lo generalizado de su difusión y a facilitar las búsquedas bibliográficas en las bases de datos internacionales.

Por la misma razón, en el Glosario, junto a las correspondientes entradas en español, se han expresado en cursiva y entre paréntesis, los términos originales en inglés debido a que su traducción en diversos ámbitos suele ser objeto de amplia variabilidad.

Mayor información en: <http://www/isciii.es/aets>.

## PRÓLOGO

Hace más de quince años la OCDE comenzó su trabajo en biotecnología, a cargo del Comité de Política Científica y Tecnológica («*Committe for Scientific and Technological Policy - CSTP*»). Las sucesivas iniciativas han abordado diversos temas de relevancia internacional, como la evolución de nuevas técnicas desde los descubrimientos científicos hasta la comercialización, en un amplio abanico de áreas. Entre las aplicaciones punteras de la moderna biotecnología, las sanitarias vienen siendo objeto de mención reiterada; y en febrero de 1995, el Foro sobre Biotecnología del CSTP («*CSTP Working Party on Biotechnology – WPB*») estableció un Grupo Específico («*AdHoc Task Force on Human-health-related Biotechnologies*»). La primera responsabilidad de este Grupo Específico fue supervisar un estudio prioritario de los aspectos económicos de estas innovaciones.

Este informe, redactado para su inclusión en la serie de Epítomes de Política Sanitaria del «*Directorate of Science, Technology and Industry*», esta basado en la Parte I del estudio: «*Biotechnology and Medical Innovation: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potencial and the Products*» («Biotecnología e Innovación Médica: Evaluación socioeconómica de la Tecnología, el Potencial y los Productos»)¹. Proporciona una síntesis de los logros de la biotecnología en la atención sanitaria y contempla cómo pueden aplicarse los métodos de la evaluación económica para estimar costes, beneficios, y demás implicaciones de las innovaciones médicas. Aparece en un momento en que la metodología de tal valoración presenta un creciente interés no sólo para los gobiernos, sino también para los investigadores de la Academia y la Industria.

El informe refleja las esperanzas en los augurios y el potencial de las nuevas tecnologías, en particular, para las enfermedades actualmente incurables; pero también considera los costes crecientes de los cuidados de salud en los presupuestos nacionales, y la incertidumbre acerca de si esas nuevas tecnologías forman parte del problema, de la solución o de ambos. Los aspectos económicos son de sumo interés, pero el estudio también se dirige a dimensiones sociales más amplias. La secuenciación, almacenamiento, recuperación e interpretación de los datos genéticos y su aplicación en los ensayos genéticos son ejemplo del

---

1. La Parte I está disponible como Documento de Distribución General de la OCDE [OCDE/GD(97)205] y puede obtenerse en su integridad desde el website de la DSTI Biotechnology Unit: <[http://www.oecd.org/dsti/sti/s\\_t/biotech/index.htm](http://www.oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/index.htm)>.

crecimiento de la información potencialmente disponible. Esto planteará nuevas interrogantes y cambiará las relaciones entre los diferentes operadores, desde el investigador académico hasta el ciudadano o paciente, pasando por la industria, las autoridades y los médicos.

Este trabajo de la OCDE se ha financiado con fondos extrapresupuestarios de la asociación industrial Interpharma, de Suiza; con la ayuda del gobierno suizo, y del Departamento de Salud del Reino Unido. El gobierno japonés también ha proporcionado apoyo general para el trabajo de la OCDE en biotecnología. Todas estas ayudas se reconocen con gratitud.

En el borrador de los estudios presentados en la Parte I han colaborado los siguientes consultores especialistas : M. Drummond y J. Mason; G. Kobelt-Nguyen; V. Demicheli y T. Jefferson; H. Yoshikura, M. Ohyané y A. Matsuda; R. Battista y M. Hodge; C. Murray y J. Salomon; I. Noble y R. Brown; y A. Ono.

Se agradece también a los miembros del Comité Rector (*Steering Group*), designados por los gobiernos miembros que han guiado y asesorado este proyecto durante la elaboración de los informes.

El estudio global y los informes relacionados, se han supervisado y coordinado desde el Secretariado por E. Ronchi. V. Lecomte del Departamento de Salud del Reino Unido colaboró en el borrador de este informe político. S. Elie ha sido la auxiliar responsable de la secretaría a lo largo del proyecto.

El informe se publica bajo la responsabilidad de la Secretaría General de la OCDE. Las opiniones expresadas son las de los autores y no tienen por qué coincidir con las opiniones de la OCDE o de sus gobiernos miembros. La mención en este informe de compañías industriales, nombres comerciales, procesos o productos comerciales no constituye un respaldo o recomendación por parte de la OCDE de las personas ni entidades mencionadas.

## ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	9
<b>Sección I.</b>	
<b>La Biotecnología y la Nueva Revolución en la Asistencia Sanitaria: Hacia el Siglo XXI</b> .....	10
De las plagas y el hambre a la época de las enfermedades crónicas y degenerativas .....	10
La biotecnología, una revolución en la asistencia sanitaria .....	12
<b>Sección II.</b>	
<b>Evaluación de la Tecnología Sanitaria y Evaluación Económica de las Tecnologías Emergentes</b> .....	31
Problemas para evaluar .....	31
¿Qué es la evaluación de tecnologías? .....	31
La evaluación de tecnologías y las valoraciones económicas, ¿se integran eficazmente en el conjunto de los sistemas de planificación y prestación sanitaria? .....	34
¿Cómo puede abordar la comunidad el problema de la debilidad metodológica? .....	36
¿Plantean discusiones analíticas específicas los productos biotecnológicos? .....	37
Reducción de costes frente a coste-efectividad de las tecnologías innovadoras .....	38
Anticipación del impacto socio-económico de las nuevas biotecnologías médicas: diagnóstico genético .....	42
<b>Sección III.</b>	
<b>Implicaciones en el Proceso de Innovación</b> .....	46
Los riesgos de la innovación; la realidad del mercado actual .....	46



<b>Sección IV.</b>	
<b>Conclusiones políticas</b> .....	50
Logros .....	50
Efectos del cambio tecnológico sobre diagnóstico y prevención .....	51
Evaluación de la tecnología sanitaria y evaluaciones económicas .....	52
Políticas de contención de gasto e impacto de las evaluaciones económicas sobre la industria .....	55
<b>Anexo I</b> .....	57
<b>Anexo II</b> .....	58
<b>Referencias</b> .....	59
<b>Glosario</b> .....	65
<b>Lista de Recuadros</b>	
Recuadro A. Biotecnología. Definición .....	13
Recuadro B. Tecnología del anticuerpo monoclonal .....	13
Recuadro C. Química combinatoria .....	13
Recuadro D. Aspectos de la autorización reglamentaria .....	19
Recuadro E. Dos fármacos de innovación biotecnológica: EPO y FECG ..	20
Recuadro F. Identificación de los genes productores de enfermedad .....	26
Recuadro G. Aproximaciones a la terapia génica .....	28
Recuadro H. Componentes de las evaluaciones económicas .....	33
Recuadro I. La evolución del conocimiento sobre la úlcera péptica y el análisis de costes durante los cinco años siguientes a la introducción de la cimetidina en Suecia .....	40

## Introducción

En las últimas décadas de este siglo, las sociedades afrontan la súbita oleada de nuevas nociones sobre la estructura y funcionamiento de los organismos vivos. Este nuevo conocimiento, y las técnicas que de él se derivan, ofrecen un potencial ilimitado para la innovación en todas las áreas aplicadas de las ciencias de la vida, incluidas la asistencia sanitaria, el medio ambiente y la agricultura.

El ritmo del cambio tecnológico es extraordinario y debido a que transformará muchos sectores, se plantearán inevitablemente importantes desafíos para las políticas públicas.

Así, las administraciones públicas están cada vez más interesadas en evaluar y anticiparse a las consecuencias socio-económicas del cambio tecnológico. Reconocen que no se han establecido todavía, ni siquiera identificado adecuadamente: las infraestructuras, las reglamentaciones y los marcos necesarios para una utilización equitativa y trascendente de algunas de las tecnologías más avanzadas.

Este informe sintetiza la Parte I del estudio de la OCDE, «*Biotechnology and Medical Innovation: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potential and the Products*» («Biotecnología e Innovación Médica: Evaluación socioeconómica de la Tecnología, el Potencial y los Productos») (OCDE, 1997). Se dirige a un amplio espectro que incluye políticos, industria y expertos académicos.

Sus objetivos son los mismos que los del estudio original, en particular:

- proporcionar una revisión actualizada de los desarrollos tecnológicos generales y de las innovaciones clínicas;
- definir algunas de las preguntas clave planteadas por los desarrollos biotecnológicos;
- identificar los métodos actuales de evaluación económica aplicables a las nuevas biotecnologías médicas;
- resaltar las insuficiencias metodológicas de los sistemas de evaluación económica existentes y considerar sus implicaciones durante el proceso de innovación; y
- determinar si el uso de los diversos métodos de evaluación tecnológica y de valoración económica se integran eficazmente en el conjunto de los sistemas de planificación y prestación sanitarias.

## Sección I

### LA BIOTECNOLOGÍA Y LA NUEVA REVOLUCIÓN EN LA ASISTENCIA SANITARIA: HACIA EL SIGLO XXI

*Desde 1960, el gasto en asistencia sanitaria en el área de la OCDE se ha duplicado con creces.* En 1996, según datos recientes, el coste de la asistencia sanitaria alcanzaba entre el 6,5% y 14% del Producto Interior Bruto (PIB) en todos los países miembros de la OCDE, excepto dos. En 1960, el intervalo era del 1,5% a 5,5% del PIB.

En consecuencia, los gobiernos buscan la forma de revisar las prioridades asistenciales y fomentar una difusión y utilización más racional de las tecnologías sanitarias. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que más tecnología no significa necesariamente una mejor atención sanitaria. Cada vez se cuestiona más el viejo aserto: «cuanto más mejor». Las necesidades que se han expresado son de una «mejor medicina» que también comprende los aspectos socioeconómicos de las prestaciones sanitarias. Para satisfacer estas necesidades habrá que prestar cuidadosa e inteligente atención a la amplia gama de nuevas tecnologías que a raudales han aparecido o están a punto de aparecer en un futuro inmediato.

#### **De las plagas y el hambre a la época de las enfermedades crónicas y degenerativas**

A comienzos de este siglo, las enfermedades infecciosas fueron la principal causa de mortalidad en los Estados Unidos y en muchos de los países europeos, atribuyéndoseles, al menos, el 37% de las muertes. En aquel momento los principales procesos implicados eran: gripe, pulmonía, diarrea, viruela, tuberculosis, etc. Plagas y hambre contribuyeron en gran medida a la expansión de estas enfermedades. En 1993, la proporción de muertes causadas por las enfermedades infecciosas en los países con economías de mercado desarrolladas, había caído al 1,5%, con la correspondiente mejora en la esperanza de vida. *La consecuencia de este declive en las tasas de mortalidad ha sido un aumento significativo de la población anciana, y un incremento en la mortalidad por enfermedades crónicas y degenerativas.*

#### **Principales causas de muerte en los países miembros de la OCDE**

Hoy, tres de cada cuatro muertes en el mundo desarrollado son debidas a las enfermedades no transmisibles; en particular, a las enfermedades del sistema circulatorio, como ataques cardíacos y apoplejías. Estas enfermedades suponen

aproximadamente el 46,7% del total; mientras las neoplasias malignas representan el 21,6%. Por el contrario, casi el 41,5% de las muertes en los países en vías de desarrollo, incluidas mortalidades materna y perinatal, aun son causadas por enfermedades contagiosas.

Según el Informe de Salud Mundial de 1996 (OMS, 1996), globalmente casi 52 millones de personas de todas las edades murieron en 1995. La mayoría de estas muertes, 40 millones, se produjeron en países en vías de desarrollo. Hasta donde pueden relacionarse las causas específicas, cabe afirmar que 20 millones de muertes se debieron a las enfermedades contagiosas, y de éstas, más de 16 millones, o aproximadamente el 80%, a enfermedades infecciosas y parasitarias. La tuberculosis mató aproximadamente a tres millones de personas, la hepatitis B, posiblemente a un millón; y la malaria, alrededor de los dos millones. Sin embargo, estos números falsean la magnitud de estas enfermedades. La hepatitis B afecta a más de 350 millones de individuos en todo el mundo; la malaria, aproximadamente a 500 millones; y se estima que la tuberculosis afecta a una tercera parte de la población del mundo. Otra gran preocupación es la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que conduce al Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 1995 más de 13 millones de adultos en todo el mundo fueron infectados por VIH. Hacia el año 2000, el total acumulado de infecciones por VIH podría alcanzar los 30 millones.

Además de estas enfermedades contagiosas, las anomalías congénitas y las enfermedades hereditarias son todavía la causa principal de enfermedad y muerte en el primer año de vida. Según la OMS, las enfermedades hereditarias constituyen una preocupación creciente en salud pública, afectando al 25-60 por 1.000 de los nacidos vivos. La magnitud del problema es significativa y justifica el énfasis creciente en investigación genética.

### ***Una población envejecida***

Durante la segunda mitad del siglo veinte, se ha experimentado un gran aumento en la esperanza de vida (Suzman *et al.*, 1992). En Europa occidental, entre 1960 y 1990, la esperanza de vida aumentó un promedio de 6,3 años (OCDE, 1993). *Hoy, en varios países de la OCDE, un recién nacido puede esperar vivir 80 años, y una persona con ochenta años puede esperar vivir hasta los noventa* (Manton y Vaupel, 1995). Como consecuencia, según la OMS, la población del mundo ha crecido en una proporción anual del 1,7% durante el periodo 1990-95, pero la población de más de 65 años está aumentando a un ritmo mucho más rápido, alrededor del 2,7% anual. Las implicaciones de este crecimiento son causa de gran inquietud, pues la mayoría de las dolencias del anciano son enfermedades degenerativas crónicas de escasa curación, como la artritis, la demencia y el cáncer. Una pregunta fundamental que se plantea una y otra vez, es: «¿Este au-

mento de vida significa mejor salud, o simplemente más años de enfermedad, invalidez y dependencia creciente de los servicios sanitarios y sociales?». Por consiguiente, hay una necesidad creciente de desarrollar herramientas adecuadas para contestar esta pregunta y evaluar la efectividad de las nuevas tecnologías sanitarias, en particular, para medir el resultado de las intervenciones en términos de «calidad de vida.»

## **La biotecnología, una revolución en la asistencia sanitaria**

### ***Habilitando los sistemas sanitarios para el futuro: un nuevo enfoque de la medicina***

*A pesar de las grandes conquistas médicas de la primera mitad de este siglo, la investigación biomédica todavía tiene que resolver el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades genéticas, cardiovasculares, neurológicas, víricas y autoinmunes; el cáncer; el VIH; y la tuberculosis multiresistente a fármacos. Además, infecciones nuevas y emergentes como el virus del Ebola, nuevas cepas de gripe, y las encefalopatías espongiiformes transmisibles, plantean desafíos médicos y sociales insospechados.*

Para abordar estas enfermedades, los investigadores biomédicos hoy pueden recurrir a un conjunto de potentes tecnologías moleculares o modernas biotecnologías que permiten entender mejor la base molecular de la patogénesis y allanar el camino de un nuevo enfoque para la medicina. El pronóstico más seguro es que, a través de estas nuevas biotecnologías, será posible identificar específicamente el fenómeno patogénico, individualizar los tratamientos con arreglo a las necesidades de cada paciente y desarrollar fármacos y terapias preventivas más eficaces, incluyendo las terapias génicas contra muchas de las enfermedades actuales.

### ***¿Qué es la biotecnología?***

*En la actualidad, la nueva producción y distribución biotecnológica se sustenta principalmente en dos métodos desarrollados en la década de 1970: la tecnología del ADN recombinante y la del anticuerpo monoclonal (ver Recuadros A y B).*

Para identificar nuevos fármacos, algunos de ellos sin precedentes en la naturaleza, los investigadores han desarrollado recientemente un método que puede impulsar rápidamente el proceso de descubrimiento de un fármaco (ver Recuadro C) denominado química combinatoria. Siguiendo este enfoque, es posible ensayar simultáneamente miles de compuestos relacionados con varios tipos de actividad biológica, en una gran colección de derivados moleculares de productos biológicos y químicos.

**Recuadro A. Biotecnología. Definición**

1. La biotecnología es un conjunto de técnicas poderosas que emplea los organismos vivos o alguno de sus componentes, para hacer o modificar productos, mejorar plantas o animales, o desarrollar microorganismos para usos específicos.
2. La biotecnología primitiva comprende técnicas tradicionales de producción animal y vegetal, o el uso de levaduras en la fabricación de pan, cerveza, vino o queso.
3. La biotecnología moderna incluye el uso industrial del ADN recombinante, fusión celular, nuevas técnicas de bioprocésamiento y biorreparación (National Science and Technology Council, 1995).

**Recuadro B. Tecnología de anticuerpo monoclonal**

La tecnología de anticuerpo monoclonal genera anticuerpos mediante la fusión de un leucocito productor de anticuerpos y una célula cancerígena. El resultado es una célula que puede reproducirse indefinidamente en cultivo, y tiene la capacidad de producir anticuerpos en grandes cantidades. Debido a su reconocimiento de la diana y a su exquisita especificidad de acción, los anticuerpos producidos de esta manera se han utilizado con éxito para desarrollar pruebas de diagnóstico para la detección de hepatitis, enfermedades venéreas, infecciones bacterianas y, recientemente, del VIH. Además, pueden usarse anticuerpos monoclonales marcados con mínimas cantidades de material radiactivo, en combinación con tecnología de imagen digitalizada, para localizar y estudiar *in vivo* tejidos enfermos específicos. Otra aplicación potencial consistiría en ligar un agente citotóxico a un anticuerpo monoclonal específico de las moléculas de superficie de las células cancerígenas, para atacar tumores.

**Recuadro C. Química combinatoria**

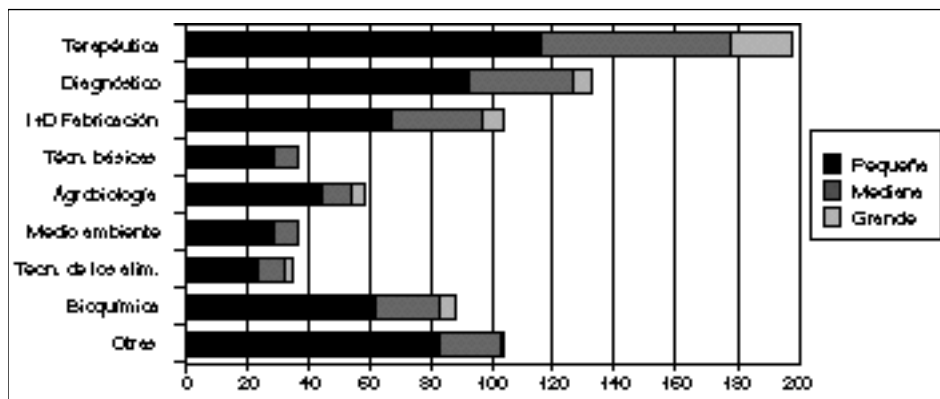
La química combinatoria nació, aproximadamente, hace una década cuando los investigadores de una nueva compañía biotecnológica de California (Affymax) idearon esta técnica, en principio como una manera de generar colecciones de simples moléculas proteicas. El descubrimiento y desarrollo de un producto convencional supone numerosos, largos, costosos y, a veces, inútiles ciclos de ensayo de cada uno de los productos candidatos. Por el contrario, la química combinatoria facilita la síntesis paralela y la evaluación de miles de compuestos. La evaluación paralela del variado conjunto de moléculas de la colección puede considerarse como una especie de selección biológica artificial que conduce, bien a la aparición de un producto aceptable o bien, a la identificación de un compuesto para refinar en una segunda generación. Idealmente, el cribado final sería un proceso continuo de generación y evaluación de la diversidad molecular. Así, la nueva tecnología no sólo integra conocimiento y habilidades de la química y la biología, sino también de las ciencias de los materiales, instrumentación, matemáticas aplicadas, estadística e informática. Para más detalles, ver Ronchi (1997).

## ***Mercados biotecnológicos actuales y previsibles***

*El mayor segmento del mercado de la industria biotecnológica internacional, es la terapéutica humana. En conjunto, representa alrededor del 69% de los recursos del sector de la biotecnología en el ámbito mundial. El mercado mundial para productos derivados de la biotecnología moderna, se estimó en 10.000 millones de dólares en 1992 y se espera que alcance los 100.000-305.000 millones de dólares en los años 2000-2005.*

En 1996, la mayoría de las compañías biológicas europeas, 44%, se orientaban hacia las aplicaciones sanitarias, mientras que el porcentaje de compañías implicadas en los ámbitos: agrario, ambiental o de transformación de alimentos, sumó el 16% (Figura 1). En este mismo año el mercado global de productos biotecnológicos americano se estimó en 101.000 millones de dólares. (*Genetic Engineering News*, Diciembre 1995).

Figura 1. **Industria total según el enfoque de negocio y tamaño de la compañía en Europa. Número de compañías**



Fuente: Adaptado de Ernst & Young, 1997.

## ***Alianzas***

*La I+D de la industria farmacéutica tradicional también ha hecho amplias inversiones en la nueva tecnología, para beneficiarse del caudal de la investigación biomédica. Cada vez más, las empresas biotecnológicas y las compañías farmacéuticas han confirmado su beneficio mutuo desarrollando alianzas estratégicas. Las empresas biotecnológicas necesitan el apoyo de compañías farmacéuticas que cuentan con aptitudes, recursos y poder para emprender los estudios necesarios para el registro, gestión y comercialización del producto; a su vez,*

también han establecido buenas redes de distribución y comercialización. Las compañías farmacéuticas, por otro lado, se benefician de la adquisición de nueva tecnología adecuada a sus necesidades, así como de las aptitudes de que pudieran carecer, y de la comercialización global de nuevos productos competitivos. Durante la presente década, las empresas farmacéuticas han establecido más de 200 alianzas estratégicas con pequeñas empresas biotecnológicas. Así, los límites entre la investigación biotecnológica y la gran I+D de las compañías farmacéuticas se están difuminando, ya que las empresas biofarmacéuticas integran sus actividades en las de corporaciones mayores.

### ***El camino a la comercialización***

*A pesar de estas soluciones estratégicas de riesgo compartido y los nuevos logros técnicos de la industria biofarmacéutica, el camino hacia la comercialización no es fácil. Se asume un promedio de 300-500 millones de dólares y un lapso de 12 años para llevar un producto farmacéutico al mercado desde la fase inicial de investigación* (DiMasi *et al.*, 1991; Boston Consulting Group, 1996). La consecuencia del largo y caro camino de la comercialización, puede reflejarse al final en el alto coste de los nuevos *descubrimientos biofarmacéuticos* (ver página 46), lo cual suele considerarse como una carga adicional a los ya elevados gastos de la asistencia sanitaria.

Cabría esperar que los biofármacos contribuyeran a una reducción global del gasto sanitario, a largo plazo, debido a que identifican los problemas de prevención de la enfermedad y ofrecen soluciones a enfermedades antes incurables. Sin embargo, en la actual situación de inquietud generalizada por el aumento de los gastos en asistencia sanitaria, es probable que las tecnologías innovadoras y los nuevos biofármacos sufran una presión creciente para que justifiquen con argumentos económicos su desarrollo y autorización.

La competitividad plantea su propio reto a la comercialización de los nuevos productos biotecnológicos. La competitividad de los nuevos productos con una determinada indicación terapéutica, es una de las características importantes del mercado farmacéutico. A menudo, varias compañías biotecnológicas y farmacéuticas investigan en el mismo campo, con lo que productos similares acceden al mercado en un corto espacio de tiempo. Por ejemplo, nueve empresas compitieron para producir pruebas de diagnóstico de tuberculosis de primera generación (ver página 23). Es probable que no supieran de los esfuerzos de los demás, porque aunque se percibiera un gran mercado potencial no está claro que sea lo bastante grande para justificar que nueve compañías persigan el mismo tipo de producto.

*Otro problema para los biofármacos durante la comercialización, proviene del desarrollo de las disposiciones reglamentarias.*



Por ejemplo, aun cuando con los reactivos de primera generación para el diagnóstico de la tuberculosis no se esperó que reunieran los requisitos de aumento de sensibilidad, una autoridad dispuso que las nuevas pruebas sólo se usaran para confirmar los casos positivos. Esto pudo reducir el mercado potencial para los diagnósticos de segunda generación en uno o dos órdenes de magnitud. Éste fue el efecto de la disposición de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre los reactivos de diagnóstico de tuberculosis (Murray y Salomon, 1997). Antes de la resolución de la FDA, las compañías que desarrollaban los nuevos productos habrían contado con el mercado potencial de los países miembros de la OCDE para extender los análisis a la mayoría de los pacientes examinados mediante cultivos y frotis de primera generación. Por consiguiente, la decisión que excluyó a los pacientes con frotis negativo, eliminó aproximadamente del 95 al 97% del mercado potencial, reduciéndolo de 1,5-2,5 millones a tan sólo 75.000. Con un objetivo tan notablemente reducido, es improbable que más de una o dos de las nueve empresas que desarrollan estas pruebas, puedan competir con éxito en este mercado (Murray y López, 1996).

En la evaluación de nuevos productos es sumamente importante definir control y garantía de calidad, y establecer la eficacia y efectividad del producto. Sin embargo, en el nuevo clima de atención sanitaria al paciente y de restricciones presupuestarias, no pueden ignorarse los potenciales impactos sociales y económicos. No basta saber que una tecnología es segura o funcionalmente eficaz, si no que deben evidenciarse las ventajas comparativas con tecnologías establecidas, y las mejores consecuencias para el paciente y la sociedad en su conjunto. Se contemple o no expresamente en las reglamentaciones, es cada vez más común que la autorización de comercialización o reembolso de una tecnología requiera la demostración de una efectividad comparativamente superior. Tales consideraciones no son exclusivas de los productos de biotecnología, pero puesto que pretende curar lo que venía siendo incurable, la biotecnología ofrece una oportunidad magnífica de estudiar el impacto de los planes de acción sobre la incorporación de las tecnologías emergentes a los sistemas sanitarios.

### ***Adelantos***

Consecuente al éxito del desarrollo, en los últimos años, de las primeras bacterias manipuladas genéticamente para que produjeran insulina en grandes cantidades, la tecnología del ADN recombinante se ha utilizado ampliamente para producir otras proteínas terapéuticas. Durante el periodo 1986-95 accedieron al mercado muchos e importantes nuevos fármacos de la industria biotecnológica (Tabla 1).

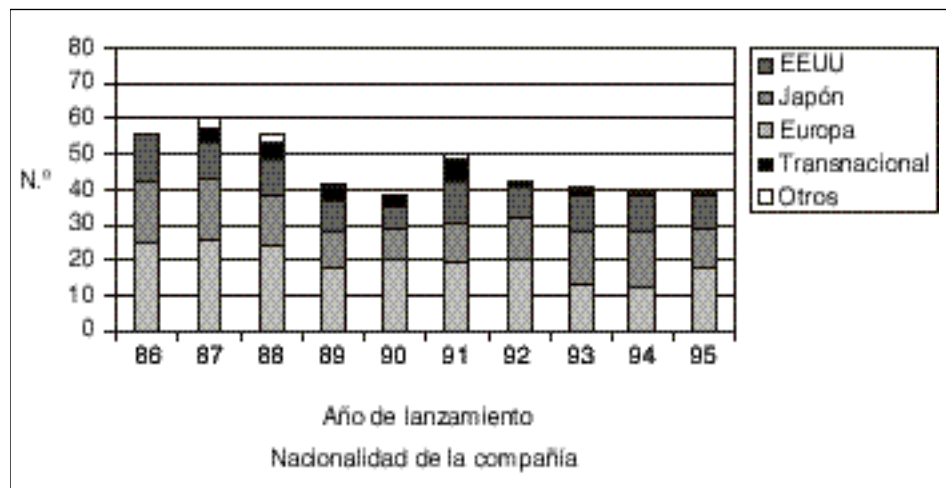
Tabla 1. Ejemplos de fármacos/vacunas biotecnológicos aceptados para el uso médico

Aplicación	Producto
<b>Enfermedades autoinmunes</b>	
Esclerosis múltiple	IFN- $\beta$
Artritis reumatoide	Anticuerpo $\alpha$ -TNF
<b>Deficiencias de la sangre</b>	
Anemia	Eritropoyetina
Sustituto de sangre	Hemoglobina
Neutropenia quimio-inducida	G-CSF
Hemofilia	Factor VIII
<b>Cáncer</b>	
Trasplante de médula ósea	GM-CSF
Leucemia	IFN- $\alpha$
Linfoma de células T	IL-2 toxina de fusión
Melanoma	IL-2/vacuna de melanoma
Cáncer renal	IL-2/IFN- $\gamma$
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>	
Infarto de miocárdico	tPA
Angina/restenosis (cúmulos de sangre en angioplastia)	Anticuerpo de GP-IIb/IIIa
<b>Enfermedades genéticas</b>	
Fibrosis quística	DNasa
Diabetes	Insulina humana
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosido
Deficiencia de crecimiento	hGH
<b>Agentes infecciosos</b>	
Virus de Hepatitis B	IFN- $\alpha$ /subunidad vacuna
VIH	IFN- $\alpha$ /IL-2
Virus del papiloma	IFN- $\alpha$
<i>Bordetella pertussis</i>	Vacuna acelular
<b>Trastornos inflamatorios</b>	
Alergia	Anticuerpo de IgE
Enfermedad Injerto contra Huésped	Anticuerpo del tac
Shock séptico	BPI
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Esclerosis lateral amiotrófica	IGF-1
Trauma	PEG-SOD
<b>Daños en tejidos</b>	
Curación de heridas	TGF $\beta$ /PDGF

Fuente: Adaptado de Koths, 1995.

Sin embargo, tras la euforia inicial, la tasa anual de introducción de nuevas entidades moleculares en el mercado mundial, disminuyó significativamente desde unas 60 a mediados de la década de 1980, hasta sólo 39 en 1995. En los Estados Unidos es donde más se redujo el número anual de lanzamientos, con un promedio del 16%, frente al 46% de Europa o el 33% de Japón (Figura 2). En 1996, debido también a modificaciones en el marco reglamentario, se ha invertido esta tendencia y el número de nuevas entidades moleculares autorizadas por la FDA ha aumentado substancialmente de nuevo.

Figura 2. Nuevas moléculas introducidas a nivel mundial en 1986-95



\* Excluidas las vacunas.

Fuente: Adaptado de las CMR News, 1996a.

### ***Autorización de los nuevos biofármacos e inclusión en la prestación***

*Al incluir un nuevo fármaco en la prestación sanitaria, los gestores, se enfrentan a la decisión de cómo utilizar unos productos caros y para qué indicaciones; y una vez decidida la cobertura del medicamento, se enfrentan a la necesidad de desarrollar protocolos para su uso.*

Al igual que con los medicamentos tradicionales, ha de demostrarse el perfil de seguridad y la eficacia clínica de los productos biotecnológicos para que se autorice su comercialización. Estos aspectos han de contemplarse en el expediente presentado para su autorización (ver Recuadro D).

Recuadro D. **Aspectos de la autorización reglamentaria**

En Europa y Estados Unidos, el expediente sometido a la autoridad para su aprobación se estructura en cuatro partes (ver Noble y Brown, 1997):

- Parte 1: Datos administrativos e Informes de experto.
- Parte 2: Documentación química, farmacéutica y biológica; calidad en la producción.
- Parte 3: Documentación farmacológica y toxicología; perfil de seguridad.
- Parte 4: Documentación clínica acreditativa de la eficacia y, en algunos países, del coste-efectividad.

Evidentemente, la documentación de la Parte 2 relativa a los productos biotecnológicos requiere datos más amplios, debido tanto a la dificultad de analizar la estructura molecular de las proteínas recombinantes como a la modalidad de producción; ej. en la producción de Lenogastim (FECG; *i. GCSF*) se utilizan células de hámsters chinos, y conlleva un riesgo de transmisión de virus a humanos. La documentación de seguridad (Parte 3), incluye pruebas en animales *in vitro* e *in vivo* para las entidades químicas. Productos biotecnológicos como el FECG y la eritropoyetina, se consideran existentes en la naturaleza y, si se administran a dosis fisiológicas, los ensayos preclínicos son de menor amplitud. Aún así, la autorización de sustancias fisiológicas que se han de administrar a dosis supra-fisiológicas puede depender de una adecuada documentación de su seguridad. Así aunque, generalmente, los ensayos de seguridad tienden a ser menos exhaustivos para los productos biotecnológicos que para las entidades químicas, la seguridad clínica ha de documentarse con claridad. La documentación clínica (Parte 4) es diferente para los productos biotecnológicos.

***Estudio de los casos de la eritropoyetina (EPO) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos (FECG)***

La eritropoyetina (EPO) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos (FECG) ilustran eficazmente los obstáculos para la autorización, financiación y difusión de estos medicamentos. El estudio muestra que tales obstáculos pueden ser mayores para los productos biotecnológicos que para las entidades químicas.

En el caso de estas linfoquinas, aunque los organismos evaluadores de los países miembros de la OCDE se enfrentaron con productos, EPO y FECG, fabricados por procesos diferentes que los fármacos tradicionales (es decir, en bacterias o en células de hámster), no se planteó ningún problema puesto que, demostradas su seguridad, calidad y eficacia, se aceptó su valor clínico (ver Recuadro E).

Recuadro E. **Dos fármacos de innovación biotecnológica: EPO y FECG**

La eritropoyetina (EPO) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos (FECG) tienen varios rasgos en común: ocupan un vacío terapéutico que no puede llenarse de otra forma; son caros; son equivalentes recombinantes de sustancias fisiológicas y mejoran significativamente la calidad de vida de los pacientes, pero no tienen efecto significativo en la tasa de supervivencia.

La eritropoyetina es una glicoproteína cuyo principal órgano de producción, tras el nacimiento, es el riñón. La eritropoyetina es secretada por los riñones en respuesta a una disminución del suministro de oxígeno, para estimular la eritropoyesis, es decir, la producción de hematíes. Así, la enfermedad renal afectará, entre otras funciones vitales, a la producción de eritropoyetina causando anemia severa.

La anemia asociada con la enfermedad renal se ha corregido tradicionalmente con transfusiones de sangre hasta 1986, cuando la eritropoyetina recombinante estuvo disponible para el uso clínico.

El uso clínico pronto indicó que la eritropoyetina recombinante mejoraba la anemia, el bienestar y la energía del paciente renal terminal (Winearls et al., 1986; el Eschbach et al., 1987). La corrección de la anemia con eritropoyetina humana recombinante permite que los pacientes con insuficiencia renal terminal sean menos dependientes de las transfusiones sanguíneas. La adopción de EPO también se ha seguido de una ampliación sustancial de las indicaciones.

Los factores estimulantes de las colonias de granulocitos (FECG) son hormonas glucoproteicas que controlan la proliferación, diferenciación y maduración de las células progenitoras hematopoyéticas y en consecuencia, la actividad funcional de las células maduras.

Son producidos por múltiples tipos de células, entre las que se incluyen fibroblastos, células endoteliales, células del estroma y linfocitos, ampliamente distribuidos por todo el cuerpo. Los niveles de FECG son normalmente bajos, pero la producción puede elevarse rápidamente en respuesta a situaciones críticas, como las infecciones.

El uso clínico de FECG comenzó en 1986 y los ensayos iniciales involucraron el uso de ambos factores recombinantes, el factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos (FEC-GM) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos (FECG), para favorecer la recuperación de pacientes con cáncer tratados con quimioterapia tanto estándar como de altas dosis.

En la mayoría de los estudios clínicos hasta la fecha, se ha demostrado ampliamente que el tratamiento con FECG puede corregir estados de neutropenia congénita, total o parcialmente; y contribuir a la recuperación después del trasplante de médula ósea y terapia citotóxica. En consecuencia, el tratamiento con FECG puede traducirse en una reducción del período de cuidados intensivos y de hospitalización.

Debido al alto costo de EPO y FECG, el régimen de financiación de estos productos tiene implicaciones económicas significativas. Por esta razón, la eficacia de FECG y EPO en escenarios clínicos diferentes, así como las implicaciones fármaco-económicas de su uso, han despertado un interés considerable.

Dados los altos costes de los fármacos, las resoluciones sobre el régimen de financiación de EPO y FECG resultaban más relevantes para el caso particular. Así generalmente, el uso de estos productos se restringió a los pacientes que pudieran recibir un mayor beneficio, según protocolos.

EPO y FECG no tienen impacto significativo en la tasa de supervivencia, pero afectan a la calidad de vida (por ejemplo, ver Ono, 1997; y Battista y Hodge, 1997a). Esto tiene grandes implicaciones, puesto que estos fármacos no se habrían evaluado únicamente sobre parámetros económicos estrictos. En este caso, no es suficiente la evaluación de los costes directos, ej. sueldo del médico; los costes directos no médicos, ej. viajes; y los costes indirectos, ej. pérdidas de productividad; puesto que también deben incluirse los factores de calidad de vida a los que es difícil atribuir valores monetarios.

*La lección más consistente de las experiencias con la EPO y el FECG es que los resultados de calidad de vida pesaron más que los costes, en la autorización y comercialización de los agentes. Aunque los datos clínicos proporcionaron mediciones «objetivas» de los efectos de la EPO y del FECG; y los análisis coste-efectividad, fundamentales para persuadir a los gestores de incorporarlos a la prestación, se centraron en las transfusiones y hospitalizaciones evitadas; aunque con resultados conflictivos, fueron las medidas de calidad de vida las que acabaron convirtiéndose en el factor decisivo. Esto implica una ampliación fundamental en las nociones de efectividad, a saber: que la influencia de las consecuencias sobre los pacientes son suficientemente importantes para justificar la introducción y difusión de una nueva terapia. Finalmente, es importante reconocer el papel crítico desempeñado por médicos y pacientes en el fomento de la difusión de los fármacos.*

### ***Principales vacíos ocupados en la terapia: lucha contra la tuberculosis***

Las mejores herramientas de diagnóstico desarrolladas a través de la biotecnología marcan una diferencia. La tuberculosis (TB) continua siendo un problema principal de salud pública. Los cálculos globales cifran los nuevos casos anuales en más de seis millones y los de muertes, en dos millones. Las estimaciones sugieren que la mortalidad por tuberculosis se elevará aproximadamente hasta los 2,4 millones anuales hacia el año 2000 (Murray y López, 1996). En India y Africa subsahariana, es probable que la interacción de tuberculosis con VIH aumente significativamente la transmisión de aquella; por lo que la tuberculosis amenaza con mantener su posición como el patógeno infeccioso más mortífero.

La regresión histórica que la tuberculosis había experimentado durante casi todo este siglo en los Estados Unidos y demás países industrializados, se invirtió a finales de la década de 1980 y principios de la del 90; inflexión parcialmente

atribuible a la inmigración de personas de alto-riesgo, la propagación de la epidemia del VIH y el fracaso de la infraestructura de control de la tuberculosis (Raviglione *et al.*, 1993). Actualmente, cada año se registran en los Estados Unidos unos 24.000 casos nuevos y alrededor de 17.000 muertes por TB (*Centre for Disease Control and Prevention*, 1995). Las estimaciones regionales globales para los países desarrollados, que incluyen Australia, Canadá, Japón, los Estados Unidos y Europa Occidental, indican aproximadamente 150.000 nuevos casos de tuberculosis cada año y 15.000 muertes. De todos los casos incidentes en este ámbito, casi dos tercios ocurren entre los 15 y 59 años (Murray y Salomon, 1997).

Teniendo en cuenta el problema del aumento de la incidencia, la tuberculosis multi-resistente se ha convertido en un problema principal en los Estados Unidos y otros países desarrollados. Desde 1990, el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), junto con las autoridades sanitarias locales y estatales, han investigado varios brotes de tuberculosis multi-resistente en hospitales de los Estados Unidos. En los pacientes afectados se apreciaba resistencia a isoniazida y rifampicina, los dos fármacos anti-tuberculosos más potentes.

En 1997, un estudio conjunto de tres años, publicado por la Organización Mundial de la Salud, CDC y otras dos agencias, llega a calificar de «impotente» la protección contra la tuberculosis de los habitantes de las «zonas candentes» de aparición de resistencias. En estas zonas se incluyen: Argentina, Estonia, la República Dominicana, Costa de Marfil, Letonia y Rusia.

Los métodos convencionales para diagnosticar la tuberculosis se basan, en gran medida, en los procedimientos de frotis y cultivo que datan de 1882, cuando Robert Koch identificó el organismo. La prueba es barata y puede ofrecer resultados en un día; sin embargo, tiene varias limitaciones. Primero, no es específica de *Mycobacterium tuberculosis*. Segundo la sensibilidad del frotis también puede estar limitada por varios factores: principalmente, la concentración de bacilos en el especimen<sup>2</sup>, pero también por la calidad de la toma, almacenamiento y preparación de la muestra; y por la destreza del analista (Pfaller, 1994; Toman, 1979). La microscopía de fluorescencia mejora la sensibilidad de la microscopía convencional pero es relativamente cara y requiere habilidades técnicas más avanzadas y un alto mantenimiento (Toman, 1979).

En la actualidad se utilizan sondas de ADN para detectar la presencia de un determinado organismo, a través de técnicas de hibridación. La hibridación implica la formación de la doble hélice de ADN mediante la duplicación de las hebras complementarias, una de las cuales se marca para permitir la detección. La sonda de ADN usada para la tuberculosis es un segmento corto de ADN que pue-

---

2. La microscopía de frotis tiene un umbral de detección de alrededor de  $10^4$  bacilos/mL de esputo, comparados con los cerca de  $10^2$  bacilos/mL del cultivo.

de usarse para marcar el ADN del *M. tuberculosis* en una muestra clínica que contenga una mezcla de organismos. Las primitivas sondas preparadas para el ADN del *M. tuberculosis* se basaron en la detección directa y adolecían de sensibilidad.

Desde mediados de la década del 80, se han desarrollado varias tecnologías de amplificación con el propósito de conseguir la detección rápida de la tuberculosis. La Tabla 2 relaciona las compañías implicadas en la investigación de métodos para el diagnóstico de la tuberculosis basados en ácidos nucleicos.

Tabla 2. **Ensayos moleculares para *M. tuberculosis***

<b>Método</b>	<b>Compañía (s)</b>
Reacción en cadena de la polimerasa	Roche Molecular Systems, Johnson and Johnson Clinical Diagnostics, ID Labs
Amplificación mediada por transcripción	Gen-Probe, Organon Teknika
Amplificación del desplazamiento de hebra	Becton-Dickinson
Reacción en cadena de la ligasa	Abbott Laboratories
Amplificación Q- $\beta$ replicasa	Gene-Trak
Amplificación de la señal ADN ramificada	Chiron

*Fuente:* Murray y Salomon, 1997.

Los resultados iniciales de los ensayos de los nuevos diagnósticos moleculares son buenos pero su sensibilidad y su especificidad son insuficientes para reemplazar al cultivo como «patrón de oro» diagnóstico.

Cabe esperar que los ensayos de segunda generación representen una mejora sustancial respecto a los de primera. El atributo más deseable en las pruebas moleculares de segunda generación, sería la sensibilidad en pacientes con frotis negativos. Si estas llegasen a alcanzar el poder predictivo del cultivo, ofrecerían grandes ventajas para reducir los retrasos en el diagnóstico. Las posibilidades adicionales a largo plazo, incluyen pruebas de susceptibilidad al fármaco y detección por contacto.

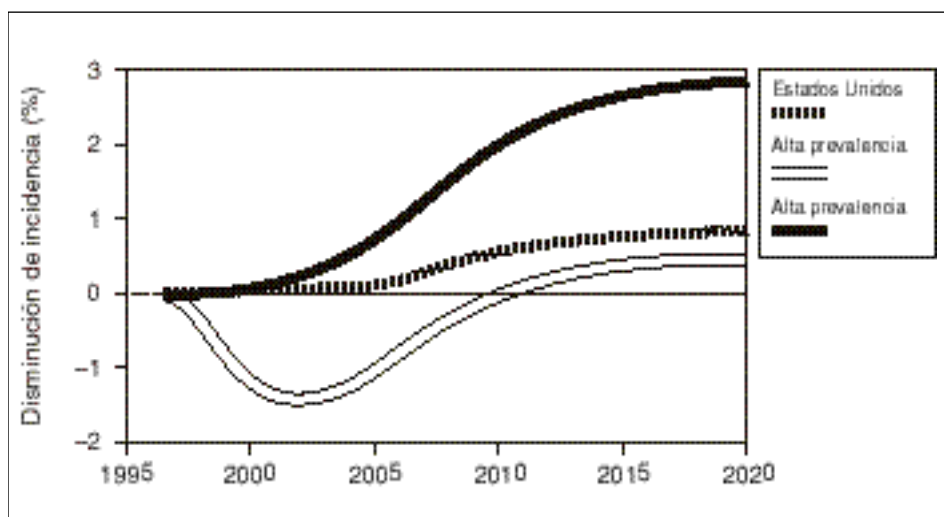
Las ventajas epidemiológicas que se derivarían de la aplicación de las pruebas moleculares de segunda generación, se han explorado usando los modelos matemáticos de transmisión de la tuberculosis en los típicos países con prevalen-



cias alta y baja. En conjunto las ventajas epidemiológicas de estas pruebas, en países desarrollados, son previsiblemente modestas.

Los beneficios de las pruebas moleculares serían más ostensibles en las regiones de alta prevalencia, siempre que dispusieran de tratamientos (Figura 3); pero en los países en vías de desarrollo, el objetivo más inmediato sigue siendo mejorar la calidad de los tratamientos.

Figura 3. **Beneficios previstos de la segunda generación de pruebas moleculares para la tuberculosis**



**Nota:** El gráfico muestra los resultados para tres modelos: los Estados Unidos; los países de alta prevalencia y tratamiento pobre [Alta prevalencia A]; los países de alta-prevalencia y buen tratamiento [Alta prevalencia B]. Las líneas muestran el porcentaje de reducción de la incidencia atribuible a la aplicación en 1996 de pruebas moleculares rápidas y fiables.

**Fuente:** Murray y Salomon, 1997.

*Es necesario algún tipo de incentivo para animar a las compañías farmacéuticas y biotecnológicas a desarrollar propuestas innovadoras para mercados escasamente productivos como son los países en vías de desarrollo, o los definidos por enfermedades de muy baja prevalencia. Este problema se soluciona en parte, a nivel nacional en algunos países de la OCDE, a través de la legislación de «Medicamentos Huérfanos». Por ejemplo, en los Estados Unidos, la «Orphan Drug Act» ofrece una serie de incentivos importantes y exenciones fiscales para los promotores de fármacos para enfermedades que afectan a menos*

de 200.000 personas. Sin embargo, en Europa no hay, por ahora ninguna política consistente ni en el ámbito nacional ni en el comunitario. Por otra parte, tampoco existe ninguna política internacional, para dirigir o facilitar la producción de fármacos para los mercados relativamente improductivos de los países en vías de desarrollo.

### ***El nuevo paradigma médico durante el siglo veintiuno: diagnóstico y prevención de la enfermedad***

#### *Proyecto del Genoma Humano*

En menos de ocho años desde su comienzo oficial en 1990, el Proyecto del Genoma Humano, el principal programa internacional para mapear y secuenciar el genoma humano, ha experimentado un progreso inesperado (OCDE, 1995). En la actualidad se están alcanzando muchas de las metas que parecían optimistas al principio de proponerse el proyecto. El esfuerzo inicial por desarrollar un mapa genético de alta resolución del genoma humano ya se ha demostrado satisfactorio<sup>3</sup>. En 1994, se completó un primer mapa de ligamiento de genes, con marcadores espaciados cada tres millones de pares de bases. La ordenación inicial de los *loci* de ADN con «marcadores» a lo largo del cromosoma compone un mapa muy ventajoso, en el que pueden localizarse nuevos genes de la enfermedad (ver Recuadro F). Los mapas físicos<sup>4</sup> de los cromosomas X e Y; del cromosoma 21, que contiene los genes involucrados en el síndrome de Down, en el de Alzheimer y en otras enfermedades neurológicas; y de los cromosomas 19 y 16, ya se han completado. Este rápido progreso es debido, principalmente, al desarrollo de las nuevas técnicas de clonación, como: los cromosomas artificiales de levadura (*i: YAC*), cromosomas modificados en los que se pueden insertar y amplificar segmentos muy largos de ADN; a los cromosomas artificiales bacterianos más pequeños; y al refinamiento de técnicas, como el mapeo por hibridación isotópica en el genoma completo. Como consecuencia de estos nuevos logros, la cartografía física a gran escala se está desarrollando más rápidamente de lo pre-

- 
3. Un mapa de ligamiento de genes muestra las posiciones relativas de marcadores de ADN específicos a lo largo del cromosoma. Lo valioso de un mapa genético es que las enfermedades heredadas pueden localizarse en este mapa siguiendo la herencia de aquéllos «marcadores de ADN». El mapa será tanto más fiable cuanto más próximos estén los marcadores entre sí.
  4. En un mapa físico las distancias son medidas en unidades físicas «reales» (megabases – Mb). Los diferentes tipos de mapas físicos varían en su grado de resolución. El mapa físico de peor resolución es un mapa citogenético, basado en modelos de bandas característicos, observados por microscopía óptica en extensiones cromosómicas. El mapa físico de máxima resolución sería la elucidación completa de la secuencia de pares de bases de ADN de cada cromosoma en el genoma humano.

visto. Entretanto, las nuevas estrategias prometen acelerar significativamente la secuenciación. Aunque hasta ahora sólo se ha secuenciado aproximadamente el 1,5% del genoma humano, todo indica que la tasa anual de producción en todo el mundo, aumentará durante los próximos tres años a más de 500 megabases, asegurando que la meta del Proyecto del Genoma Humano se alcance hacia el 2005 (Lander, 1996).

**Recuadro F. Identificación de los genes productores de enfermedad**

Aunque la glucoquinasa se venía considerando como un gen candidato a la susceptibilidad de la diabetes, ha sido recientemente, con el uso de marcadores de ADN, cuando se han podido hacer estudios apropiados que relacionen el fenotipo de la enfermedad con un posible gen específico. Una vez que se ha determinado la localización cromosómica del gen productor de una enfermedad, la cartografía fina de la estructura genética puede limitar la región que ha de investigarse. En los últimos años, se han aislado los genes responsables de: la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, la neurofibromatosis, y el cromosoma X frágil relacionado con cierto retraso mental. Además, también se han identificado los defectos genéticos que predisponen a varias formas de enfermedad cardíaca, cáncer de mama y colon, diabetes y artritis. Al mismo tiempo, la expansión de potentes bancos de datos informatizados y el desarrollo de la bioinformática ofrecen visiones más amplias y proporcionan las necesarias relaciones de los datos obtenidos por los múltiples laboratorios internacionales involucrados en este esfuerzo. La base de datos del Genoma, desarrollada por la Universidad John Hopkins en colaboración con el Instituto Médico Howard Hughes, integra varios tipos de datos de cartografía y secuenciación, así como el mapa de ligamiento genético, en constante evolución. El «Centre d'Étude de Polymorphisme Humain» en París organiza los datos de más de 60 laboratorios alrededor del mundo para desarrollar una serie de mapas genéticos de consenso para cada cromosoma. Otro organismo internacional, la Organización del Genoma Humano (*i. Human Genome Organisation*), es coordinador de los esfuerzos de más de 50 naciones. El Centro Nacional de Información Biotecnológica (*i. NCBI*) es responsable de la base de datos GenBank, de secuencia del ADN, junto con el Laboratorio de Biología Molecular Europeo (*i. EMBL*) y el Banco de Datos de ADN de Japón (*i. DDBJ*).

Hasta diciembre de 1997, el Banco de Datos del Genoma Humano contenía aproximadamente 6.478 genes de los que 1.109 se asociaban con 1.223 trastornos genéticos humanos conocidos.

*Uno de los aspectos más controvertidos del Proyecto del Genoma Humano es el de la patentabilidad de las secuencias de ADN humano, en particular las secuencias parciales del gen humano, o «etiquetas de la secuencia expresada»*

(i. *ESTs*) que son la fuente de nuevos genes,<sup>5</sup> en más rápida expansión. Un estudio de 1996, (Thomas et al, 1996) reveló que entre 1981 y 1995, se concedieron un total de 1.175 patentes para las secuencias de ADN humanas, a nivel mundial. Cada una de estas patentes contiene un promedio de sólo tres secuencias de ADN. El sector privado domina abrumadoramente la propiedad de las mismas. Además, la mayoría de las 213 compañías involucradas son japonesas o americanas; estos dos países juntos, poseen aproximadamente el 70% de todas las patentes de secuencias de ADN humano de la Oficina Europea de Patentes. Por el contrario, el sector público está notablemente infrarrepresentado. Ante estos datos, el estudio concluye que a pesar de continuar la controversia sobre si las *ESTs* como tales, pueden satisfacer los criterios de patentabilidad: novedad, actividad inventiva y utilidad o aplicabilidad industrial; en la actualidad las secuencias de ADN se aceptan como materia patentable, y se significa que la Organización del Genoma Humano (i. *Human Genome Organisation*) ha respaldado la patentabilidad de los genes humanos<sup>(NT)</sup>.

### **Terapia Génica**

En la actualidad, lo que se desarrolla como un fármaco para uso terapéutico es el propio gen, y los recientes adelantos científicos han hecho realidad las pruebas clínicas de la terapia génica somática. La terapia génica (ver Recuadro G) puede definirse como una técnica terapéutica en la que un gen funcional se inserta en las células somáticas de un paciente para corregir un error innato o conferir una nueva función a la célula.

La inserción satisfactoria de un gen funcional gobierna la expresión de un producto del gen que, por ejemplo, refuerza la función de la célula o reemplaza un gen defectuoso.

---

5. Una etiqueta o rótulo de secuencia expresada (RSE) en una parte de la secuencia de un clon de ADNc que corresponde a un ARNm (ver glosario). Por consiguiente, una RSE permite identificar un gen expresado y puede utilizarse como «marcador» para localizar ese gen en el genoma. Hasta diciembre de 1997, la división RSE del GenBank contaba con 262.108 rótulos humanos de secuencias expresadas. En la actualidad, un consorcio internacional del Centro de Secuenciación del Genoma (i. *Genome Sequencing Center*) en la Universidad de Washington en St. Louis está usando «RSE» para desarrollar «los mapas de transcripción» del genoma humano.

(NT) Nota de los traductores: Con posterioridad a la publicación de la edición original en lengua inglesa, del presente epítome, se adoptó la Directiva 98/44/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de julio 1998, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas.

## Recuadro G. Aproximaciones a la terapia génica

Los métodos actuales de terapia génica, utilizan células extraídas directamente; líneas de células cultivadas; líneas de células genéticamente modificadas; vectores víricos, normalmente retrovirus o adenovirus modificados, y líneas de células productoras de vectores; virus adeno-asociados y modalidades no víricas, tales como liposomas o ADN «desnudo». En las modalidades *ex vivo*, las células somáticas, entre las que se incluyen células sanguíneas o de médula ósea o muestras de tejidos u órganos, son extraídas, cultivadas y expuestas a vectores, sean o no víricos, o al ADN que contiene el gen de interés. Tras la inserción del gen, por diversos medios, estas células, se reinfunden al paciente. En la modalidad *in vivo*, los vectores víricos o no, o simplemente el «ADN desnudo», se administran directamente a los pacientes por diversas vías. Una tercera modalidad consiste en la encapsulación de células modificadas genéticamente y la implantación reversible en el cuerpo humano de una estructura celular encapsulada, a menudo denominada «organoide». A finales de 1994, en todo el mundo se habían aprobado 100 protocolos clínicos que incluían a casi 300 pacientes. Estos protocolos se aplicaban a nueve enfermedades monogénicas diferentes entre las que se incluían: tres tipos de inmunodeficiencia combinada severa, hipercolesterolemia familiar, enfermedad de Gaucher, deficiencia alpha-1-antitripsina, anemia de Fanconi, y fibrosis quística. En 1997, el Comité Asesor de Terapia Génica del Reino Unido acreditó 18 protocolos de terapia génica, para cáncer de mama, cáncer cervical y síndrome de Hurler. En los Estados Unidos, el Comité Asesor del ADN Recombinante de los NIH había aceptado 125 protocolos en octubre de 1995. Aproximadamente el 70% se dirigía a enfermedades malignas mientras que el resto se aplicaba a trastornos hereditarios monogénicos y al VIH. En verano de 1996, sólo se habían iniciado aproximadamente la mitad de los protocolos americanos, con unos 597 pacientes reclutados. Los retrasos eran debidos a: dificultades en el reclutamiento de pacientes elegibles, demoras en la aprobación de la FDA, y a dificultades en la producción y manufactura de los reactivos. Entre tanto, en otros países se habían aprobado al menos 12 protocolos de terapia génica.

El progreso de la terapia génica depende de adecuados recursos técnicos, financieros y de adiestramiento, y exige la interacción estrecha entre la academia, la administración, los políticos, los médicos y las compañías del sector privado. La importancia y la complejidad de esta interacción entre los sectores privados y públicos se discutieron en una reunión de la OCDE sobre «Sistemas de Liberación de genes» (*i. «Gene Delivery Systems»*), celebrada en Ottawa en 1995 (OCDE, 1996).

Las compañías privadas ejercen un protagonismo cada vez mayor, al promover el desarrollo de la tecnología. Han invertido cientos de millones de dólares para entrar en este campo y, para las compañías involucradas, esto se traduce en riesgo financiero; tienen que escoger por qué tecnologías apostar, sabiendo que las aproximaciones que acaban teniendo éxito, suelen requerir el complejo concurso de nuevas herramientas y procedimientos clínicos. Para la industria, la protección exclusiva de sus descubrimientos es un incentivo y es necesaria para garantizar la rentabilidad de sus inversiones. Sin embargo, la terapia génica puede considerarse como el resultado de una cadena y la limitación del acceso a las tecnologías que la posibilitan, como los vectores, debida a los lentos y costosos procesos de autorización, podría conducir a cargas comerciales prohibitivas y a un retraso en su progreso. De ahí la necesidad de coordinación eficaz entre discurso académico y farmacéutico y de apoyo público para la producción de vectores de grado clínico, durante esta fase inicial de descubrimiento; un paso caro que sobrepasa los recursos de la mayoría de los laboratorios académicos.

La investigación en Europa y los Estados Unidos se encamina actualmente hacia el tratamiento génico de varias enfermedades (Tabla 3)<sup>6</sup>. Hasta comienzos de 1996 y considerando todos los países, 527 pacientes habían entrado en la fase I de los ensayos clínicos; y la terapia génica ya parecía haber tenido éxito aliviando, hasta cierto punto, algunos de los síntomas de pacientes con hipercolesterolemia y de varios niños con inmunodeficiencias combinadas severas debidas a la carencia del enzima adenosina-desaminasa (ADA). Otros ensayos clínicos en Francia, Reino Unido, y los Estados Unidos exploran la eficacia de un tratamiento para la fibrosis quística a través de la inhalación directa del gen normal vehiculizado en una mezcla liposómica o en adenovirus modificados. Aunque la terapia génica se orientaba originalmente hacia las enfermedades monogénicas recesivas y relativamente raras, aproximadamente el 75%-80% de los ensayos clínicos actuales se centra en el cáncer.

Tabla 3. **Enfermedades objeto de ensayos de terapia génica**

---

**Cánceres**

Tumores cerebrales  
 Cáncer de mama  
 Cáncer cervical  
 Linfoma  
 Leucemia  
 Carcinoma renal  
 Melanoma  
 Mieloma múltiple  
 Cáncer pulmonar no microcitario

**Enfermedades genéticas**

Fibrosis quística  
 Deficiencia alpha-1-antitripsina  
 Granulomatosis crónica  
 Síndrome de Hurler  
 Hipercolesterolemia familiar  
 Anemia de Fanconi  
 Síndrome de Hunter  
 Enfermedad de Gaucher  
 Deficiencia de la adenosina desaminasa (ADA)

**Otros**

Virus de la inmunodeficiencia humana - 1 (VIH)  
 Enfermedad arterial periférica  
 Artritis reumatoide

---

*Fuentes:* Sociedad de Cáncer Americana (*i. American Cancer Society*), Centros para la Prevención y Control de la Enfermedad (*i. Centers for Disease Control and Prevention*), Institutos Nacionales de la Salud (*i. NIH*) y Departamento de Salud del Reino Unido (*i. UK Department of Health*) (1997).

---

6. Algunas de ellas son enfermedades genéticas raras; el cáncer de mama y la artritis reumatoide son mucho más comunes (ver Anexos I y II).

A pesar de estos resultados alentadores, quedan muchas preguntas por contestar. En diciembre de 1995, una revisión encargada a los NIH, Informe y Recomendaciones del Panel para Evaluar la Inversión del NIH en Investigación de Terapia Génica (*Report and Recommendations of the Panel to Assess the NIH Investment in Research on Gene Therapy*) (Orkin y Motulsky, 1995) informaba que aunque las expectativas y promesas de la terapia génica eran magníficas, en ningún protocolo se había demostrado definitivamente la eficacia clínica. Es más, los investigadores del NIH concluyeron que quedaban por resolver problemas importantes en todos los aspectos básicos de la terapia génica. Un área destacada de atención era el desarrollo de nuevos vectores de liberación de genes. En el laboratorio, los vectores víricos han sido los más eficaces para insertar los genes en las células; pero en las aplicaciones clínicas, los resultados han sido en algunos casos efímeros, y se han experimentado efectos indeseados.

Además, se necesita desarrollar modelos animales para probar la eficacia biológica y clínica de los nuevos vectores y procedimientos. En conclusión, la terapia génica necesitará más tiempo del que en principio se predijo, para poder llegar a los pacientes.

## Sección II

# EVALUACIÓN DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA Y EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TECNOLOGÍAS EMERGENTES

### Problemas para evaluar

Como se mencionó en la Sección I, los gastos en asistencia sanitaria están aumentando en todos los países de la OCDE. La expansión de las nuevas tecnologías sanitarias se considera cada vez más como una de las causas que contribuyen a ello. Hoy, los gobiernos se enfrentan con la limitación de los recursos y la necesidad de evaluar y establecer prioridades en investigación y asistencia sanitaria. La industria farmacéutica, entretanto, se encuentra bajo la presión de demostrar que sus nuevos productos no sólo son mejores que los existentes, sino también más competitivos y coste-efectivos. Los gobiernos miembros de la OCDE están, por consiguiente, cada vez más interesados en la evaluación y anticipación de las consecuencias socio-económicas del cambio tecnológico. Además, en reconocimiento de estas necesidades, se están desarrollando<sup>7</sup> sistemas nacionales para la identificación temprana y la evaluación de las tecnologías emergentes.

### ¿Qué es la evaluación de tecnologías?

*La evaluación de las tecnologías no es una «ciencia». La evaluación de las tecnologías, en sentido amplio, puede comprender la evaluación de las propiedades técnicas, eficacia clínica, impacto organizativo, consecuencias sociales, e incluso implicaciones éticas. Finalmente la evaluación de las tecnologías podría dirigirse a saber si una nueva tecnología es una solución «sostenible» o la mejor*

---

7. En los Países Bajos, el *Health Council* emitió un primer informe anual consultivo en 1989, y en 1994 se estableció un grupo central para la identificación inicial de las nuevas tecnologías. En el Reino Unido, el *Wessex Institute of Public Health Medicine* (Southampton) ha dirigido un trabajo metodológico en este campo, y el Departamento de Salud ha establecido un *Managing Clinical Innovation Group* para desarrollar y vigilar un sistema de «detección temprana» aplicable a un amplio conjunto de objetivos de política sanitaria. En Suecia se ha completado y evaluado un proyecto piloto de «detección temprana», y opera una organización permanente en el *Swedish Council for Health Care Technology Assessment* (SBU). En Dinamarca se ha completado recientemente un estudio piloto. Canadá está creando un sistema de detección temprana en la *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)*, y en la actualidad está realizando un estudio piloto.



de todas las opciones en un contexto asistencial y social específico. Así, la evaluación de las tecnologías no se contempla como una disciplina única sino como un proceso que integra disciplinas que se entrecruzan, y que comunica ciencia, economía y política (Battista y Hodge, 1995). En este papel integrador, la evaluación de la tecnología se usa para valorar e incorporar los datos de eficacia clínica y las pruebas científicas y económicas a la toma de decisiones y al establecimiento de guías prácticas sobre la adopción y uso de las nuevas tecnologías. No existe ninguna clasificación de los métodos para evaluar la tecnología sanitaria que cuente con una aceptación generalizada. Los métodos de evaluación se han desarrollado, con fines específicos. En libros de texto y revisiones sobre el tema se puede encontrar una descripción detallada de los métodos que pueden usarse en las diferentes etapas de la evaluación de tecnologías; sus ventajas e inconvenientes. Como ejemplos, ver *Office of Technology Assessment, 1995*; y Jönsson, 1985. Para definiciones detalladas, ver Drummond y Mason, 1997; y Demicheli y Jefferson, 1997. Cualquiera que sea la definición aceptada, la evaluación económica, entendida como «el análisis comparativo de acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias», desempeña un papel creciente en la evaluación de las tecnologías sanitarias.

Hay varias formas de evaluación económica que comprenden los análisis: coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio. Éstos análisis se describen brevemente en el Recuadro H.

En todos los análisis se compara alguna combinación de los recursos asignados a un programa de asistencia sanitaria con alguna otra combinación de sus rendimientos (para información detallada ver OCDE 1997, y Figura 4). Es importante destacar que la fármaco-economía, y en general, las evaluaciones económicas de las tecnologías sanitarias están creciendo como campos potencialmente influyentes, prestándose más atención a su aplicación y su metodología.

Uno de los primeros informes concluía: «No se debe pensar que un proceso de evaluación retrasa el desarrollo de una nueva tecnología sanitaria sino que, al contrario, debe acelerar el desarrollo y la difusión de la tecnología médica que se necesita. Al mismo tiempo, debe posibilitar que se evite la difusión incontrolada, rápida, y amplia de tecnologías que todavía no se hayan probado científicamente. (Instituto Sueco de Planificación y Racionalización de los Servicios Sociales y de Salud (*i. Swedish Planning and Rationalization Institute of Health and Social Services*), 1982).

Recuadro H. **Componentes de las evaluaciones económicas**  
*Definiciones*

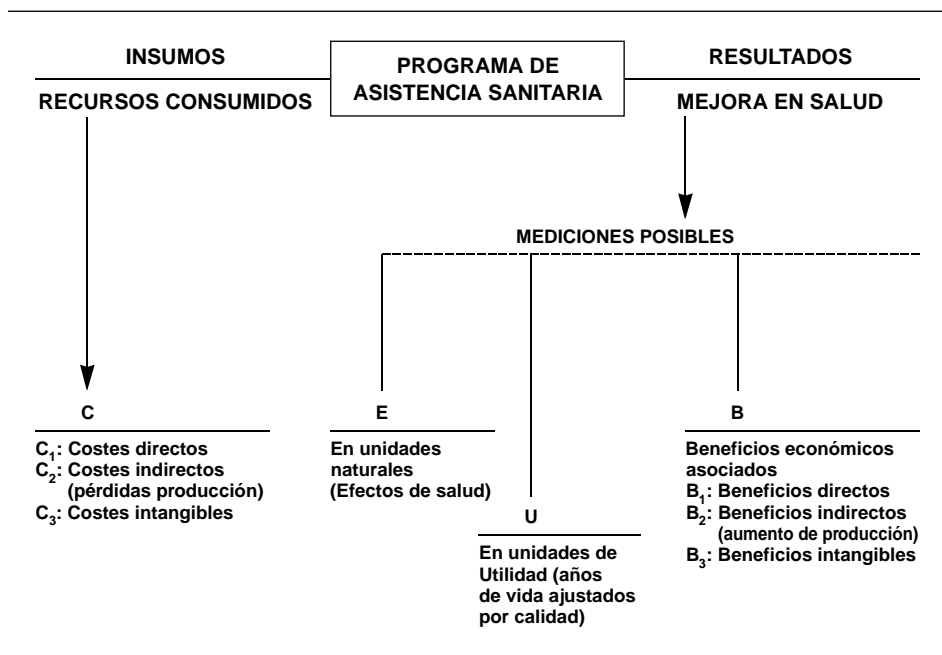
**Análisis de minimización de costes (i. CMA):** Plan de estudio que se usa cuando las consecuencias de las diferentes intervenciones no varían y los recursos consumidos se expresan en coste. Las intervenciones alternativas se comparan en términos de coste.

**Análisis coste-efectividad (i. CEA):** Plan de estudio que se usa cuando los resultados de las diferentes intervenciones pueden variar, pero pueden medirse en unidades naturales idénticas y los recursos consumidos se expresan como coste. Las intervenciones alternativas se comparan en términos de coste por unidad de resultado.

**Análisis coste-utilidad (i. CUA):** Plan de estudio que se usa cuando las intervenciones comparadas producen resultados diferentes en términos de cantidad y calidad de vida que se expresan en «utilidades». Es decir medidas que comprenden tanto la duración de vida como los grados subjetivos de bienestar. En este caso, las intervenciones alternativas se comparan en términos de coste por unidad de utilidad ganada; por ejemplo, coste por QALY, años de vida ajustados por calidad.

**Análisis coste-beneficio (i. CBA):** Plan de estudio que se usa cuando los recursos consumidos y los resultados producidos por intervenciones diferentes se expresan en unidades monetarias de forma que puedan compararse directamente e, incluso, comparar programas al margen de la atención sanitaria.

Figura 4. Componentes de la evaluación económica



Fuente: Drummond et al., 1987.

## La evaluación de tecnologías y las valoraciones económicas, ¿se integran eficazmente en el conjunto de los sistemas de planificación y prestación sanitaria?

En un primer vistazo, las evaluaciones económicas parecen tener pequeño o nulo impacto en las decisiones relativas a la adopción inicial de productos innovadores. (Ver Noble y Broncee, 1997; Battista y Hodge, 1997b; y Demicheli y Jefferson, 1997). Por ejemplo, sólo después de decidir la vacunación contra la hepatitis B con la vacuna recombinante, se realizó un número sustancial de estudios (Tabla 4).

Tabla 4. **Publicación de estudios sobre vacunas recombinantes contra hepatitis-B, 1983-95**

Año de publicación	Frecuencia	Porcentaje
1983	1	3,4
1984	1	3,4
1987	1	3,4
1988	1	3,4
1989	2	6,9
1990	3	10,3
1991	4	13,8
1992	5	17,2
1993	6	20,7
1994	3	10,3
1995	2	6,9
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100,0</b>

*Nota:* La vacuna recombinante de la hepatitis-B se aprobó en 1985-86.

*Fuente:* Demicheli y Jefferson, 1997.

Una serie de artículos publicados en 1994 señalaba que aunque el impacto de las actividades de evaluación de la tecnología (*i. TA*) variaba en ocho países miembros de la OCDE, cabría identificar ciertos principios generales. En países con sistemas nacionales públicos de asistencia sanitaria, las actividades de evaluación de tecnologías tendían a realizarse de acuerdo con el presupuesto global o probable. Los países con menor orientación pública en el sistema de asistencia sanitaria, principalmente los Estados Unidos, tendían a desarrollar actividades de evaluación de tecnologías más directamente relevantes para la gestión de la práctica médica y el uso afín de la tecnología. Sin embargo, en ninguno de los países examinados, ni la evaluación de las tecnologías por sí sola, ni las políticas exclusivamente orientadas a reducir o contener el gasto, parecen optimizar el uso de la tecnología. *En general, los resultados parecen indicar que las evaluaciones económicas tienen más efecto sobre la difusión de una tecnología que sobre la decisión inicial para adoptarla.*

Además, el salto desde una terapia mínimamente eficaz a otra que lo sea ligeramente, crea presiones para su adopción y difusión que difieren de las que se presentan al disponer de una nueva alternativa a las terapias existentes.

Por consiguiente, parece que el uso de las evaluaciones económicas entre políticos y autoridades sea discrecional. Esto plantea preguntas sobre su alcance, calidad, e impacto. Según parece, las limitaciones que se han registrado en la evaluación de tecnologías comprenden: difusión inadecuada de los resultados; oportunidad de los estudios, es decir, los resultados no están disponibles en el momento de la decisión; y falta de consistencia en la calidad y fiabilidad de la información, sobre todo en los estudios prospectivos. En la aplicación de las evaluaciones económicas también hay que contar con pruebas equívocas debido a la serie abrumadora de metodologías que, a menudo incorrectamente, se definen en los principales estudios y a la amplia variabilidad entre los indicadores clave de las evaluaciones (Tabla 5).

Tabla 5. **Concordancia entre la evaluación ciega y la expresada por el autor de un plan de estudio**

Evaluación simple ciego							
Declarado	CBA	CEA	CMA	CUA	EMRE	NC	Total
CBA	8	0	0	0	2	1	11
CEA	0	11	0	0	4	1	16
CMA	0	0	0	0	1	0	1
CUA	0	1	0	1	0	0	2
NC	1	0	1	0	1	0	3
Total	9	12	1	1	8	2	33

*Nota:* Tres de los 33 documentos contenían información insuficiente para hacer una clasificación. NC: no conocido. EMRE: estudio mínimo de recursos económicos<sup>8</sup>.

*Fuente:* Demicheli y Jefferson, 1997.

Los datos de las Tablas 4 y 5 se reproducen en un estudio en el que los métodos de revisión sistemática, véase la definición del Glosario, fueron aplicados para analizar los supuestos que forman la base de 33 evaluaciones económicas de vacunas recombinantes de hepatitis-B. Un número considerable, 13 de los 33, presentaba diferencias entre las afirmaciones de los autores del estudio y la evaluación ciega.

8. Estudio mínimo de recursos económicos: Un documento que contiene información insuficiente para ser definido como una evaluación económica incluida dentro de los tipos listados en el Recuadro H, pero que contiene algunos datos de coste.

La variabilidad de métodos surge pareja de la variabilidad de supuestos epidemiológicos que subyacen en la mayoría de modelos económicos; y el uso de unas estimaciones de incidencia notablemente dispares puede llevar a conclusiones muy diferentes sobre los beneficios atribuidos a las intervenciones médicas (Yoshikura *et al.*, 1997).

Otro problema común es la insuficiencia de la información sobre los determinantes del coste establecido en los estudios principales como, por ejemplo, estructura y financiación de los sistemas de asistencia sanitaria relevantes para el estudio, que pueden justificar la heterogeneidad de las estimaciones del costo. Todo esto crea algunos problemas graves para la comparación y transposición internacional de los resultados.

### **¿Cómo puede abordar la comunidad el problema de la debilidad metodológica?**

Para ayudar a resolver los problemas de comparabilidad y transponibilidad internacional de resultados, se han formulado las dos proposiciones siguientes:

1. Las unidades directivas de la Administración y aquellas a las que se encomiendan las evaluaciones económicas deben definir criterios creíbles y estrictos para realizar los estudios económicos, sin que sofoquen el desarrollo de nuevas metodologías e instrumentos analíticos;
2. Los editores de revistas científicas deberían definir un conjunto equivalente de guías de «correcta metodología» que pudieran utilizarse a los efectos de «revisión por pares», así como para minimizar el riesgo de publicación de estudios de metodología endeble.

Con respecto a la primera sugerencia, debe mencionarse que Australia y Canadá han publicado guías para las evaluaciones económicas de medicamentos; el Reino Unido y Suecia hacen uso de protocolos establecidos y de principios generales sobre cómo deben practicarse tales evaluaciones —Comunidad de Naciones de Australia (*Commonwealth of Australia*), 1992; Oficina Canadiense de Coordinación para la Evaluación de la Tecnología Sanitaria (*Canadian Co-ordinating Office for Health Technology Assessment*), 1994; Departamento de Salud y Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (*Department of Health and Assssoiation of the British Pharmaceutical Industry*), 1994.

## ¿Plantean discusiones analíticas específicas los productos biotecnológicos?

La mayoría de los problemas con que se enfrenta la evaluación económica de productos biotecnológicos son similares a los que suscita la evaluación de medicamentos convencionales. Sin embargo, en algunos casos, dadas las características de los productos biotecnológicos, algunos problemas se pueden experimentar con mayor intensidad. Las características relevantes son las siguientes:

- *«Innovación»*. Como productos «Innovadores», los productos biotecnológicos pueden verse perjudicados por el hecho de que la naturaleza de la enfermedad no sea bien conocida y no se hayan desarrollado los instrumentos apropiados para medir el «éxito» clínico. Por consiguiente, la «curva de aprendizaje» de los productos biotecnológicos puede ser más acusada y sesgar las evaluaciones iniciales clínicas o económicas.
- *Evaluaciones económicas*. Las evaluaciones económicas en la fase inicial del desarrollo de las biotecnologías son difíciles. Este fue el caso de la eritropoyetina. Puesto que en diversos ámbitos se toman decisiones importantes sobre el precio y la financiación cuando se lanza el producto, se corre el riesgo de que se restrinjan desarrollos prometedoros porque al principio se consideraron proporcionalmente caros.
- *Falta de referencia*. Es difícil fijar el precio de ciertos productos biotecnológicos dado que se destinan a satisfacer importantes carencias de la terapéutica donde no hay otros tratamientos que sirvan de comparación. Muchos de estos productos se han presentado como una «bala mágica» merecedora de un alto precio. Además, las dificultades intrínsecas de I+D y fabricación pueden ocasionar costes elevados. Debido al alto precio percibido, autoridades o gestores pueden singularizar los productos biotecnológicos por evaluación detallada, aunque no más que los fármacos convencionales de precio similar. En tales casos, es importante la adecuada aplicación de la evaluación económica porque un precio alto no implica necesariamente un dispendio. La pregunta principal es si los beneficios, en mejora de la salud y/o reducción de otros costes, como hospitalización, justifican el precio de la nueva tecnología.
- *El registro de nuevos fármacos*. Muchos ensayos clínicos para el registro de nuevos fármacos tienden a usar resultados intermedios o a corto plazo, en lugar de resultados más significativos como supervivencia o mejora de la calidad de vida. Esto significa que la estimación de beneficios en la evaluación económica, ej. años de vida ganados o años de vida ajustados por calidad, suele requerir supuestos y extrapolaciones. Además, las dificultades para realizar ensayos clínicos relevantes son

comunes a todas las tecnologías sanitarias, pero dada la naturaleza innovadora de muchos productos biotecnológicos, la presión para un procedimiento acelerado de registro, soslayaría la ejecución de ensayos previos al lanzamiento del producto.

- *La ampliación de la indicación original.* Finalmente, se pueden aumentar las dificultades cuando el uso de la tecnología o el producto se extiende más allá de la indicación original.

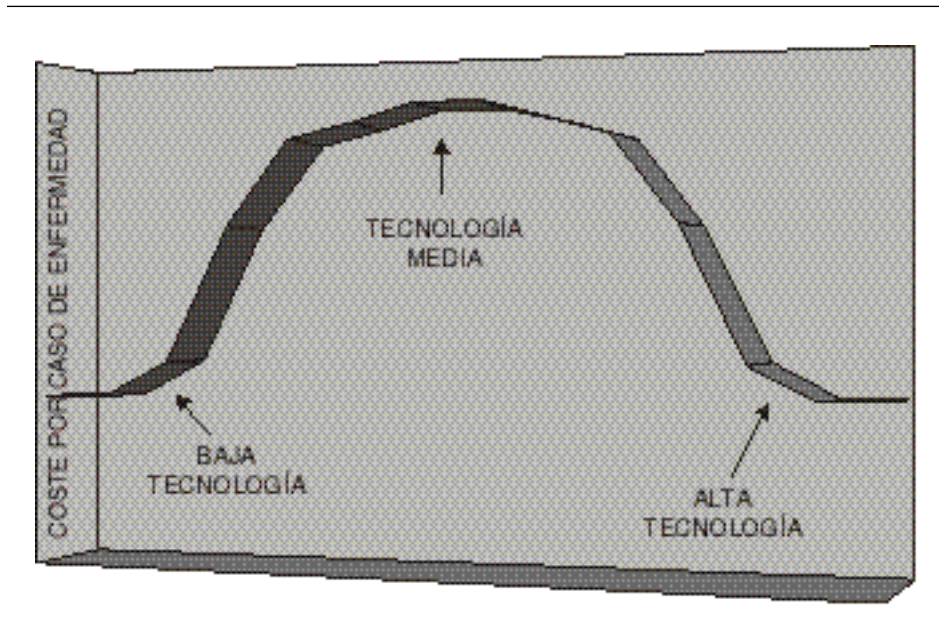
### **Reducción de costes frente a coste-efectividad de las tecnologías innovadoras**

«Reducción de costes» no es sinónimo de «coste-efectividad.» Una tecnología médica de reducción de costes puede definirse como una innovación cuya introducción reduciría los costes totales para una población dada o grupo de pacientes, proporcionando beneficios sanitarios mayores, o cuando menos equivalentes, a los de la práctica establecida. De otro modo, su introducción significaría una cierta equivalencia, es decir: menores beneficios para costes constantes o más bajos, o beneficios mayores con aumento del gasto. Aún así, en ambos casos, una tecnología puede ser «coste-efectiva».

Una nueva tecnología sanitaria nunca es de reducción de costes o coste-efectiva, por sí misma. Su impacto financiero dependerá esencialmente del modo en que la utilice el mercado. Su coste-efectividad dependerá de la indicación para la que se use, de la población de beneficiarios que se defina y de otros aspectos del manejo de la enfermedad y del paciente. Por otra parte, que la tecnología o el producto acaben ahorrando costes, y a quien, dependerá de diversos imperativos estructurales, tales como: limitación de las transferencias presupuestarias entre las organizaciones, o entre los proveedores de asistencia sanitaria; o de restricciones financieras como los ciclos presupuestarios.

El potencial de ahorro de coste también puede depender del estado del conocimiento sobre la enfermedad en particular y de sus tratamientos disponibles. Poniendo por ejemplo un caso extremo: si se consigue habilitar un tratamiento para una condición que antes no tenía ninguno, la consecuencia posible sería que el individuo afectado generase un gasto asistencial imprevisto y mayor que el anterior. Se ha postulado representar la función del coste como una curva en forma de U invertida (Figura 5); con costes asistenciales mayores para las tecnologías cuyo fundamento sólo se conoce parcialmente, y menores para aquellas otras tecnologías cuyos fundamentos son muy poco o, por el contrario, muy bien conocidos (Weisbrod, 1991).

Figura 5. Curva en forma de U invertida



*Nota:* La baja tecnología, o incluso ninguna, se aplica a enfermedades mal conocidas. A este nivel, la intervención médica implica en gran medida, ayuda social y hospitalización sin esperanza de curación. Las tecnologías basadas en conocimientos medios incluyen tratamientos paliativos e intervenciones, para retardar el curso de una enfermedad sobre la que la medicina es incapaz de hacer mucho. La alta tecnología, de fundamentos bien conocidos, es el producto de un buen conocimiento del agente causante de la enfermedad y del proceso de la misma, y puede conducir a su curación completa. Este argumento fue desarrollado originalmente por Lewis Thomas (1972).

*Fuente:* Weisbrod, 1991.

Un ejemplo útil, es la evolución del conocimiento de la úlcera péptica y el análisis de costes durante los cinco años siguientes a la introducción de la cimetidina en Suecia (Jönsson y Carlsson, 1991) (ver Recuadro I).



**Recuadro I. La evolución del conocimiento sobre la úlcera péptica y el análisis de costes durante los cinco años siguientes a la introducción de la cimetidina en Suecia.**

Antes de 1978, el tratamiento de la úlcera péptica se definió como una baja tecnología, con antiácidos como tratamiento farmacológico principal para la mayoría de los pacientes, y la cirugía como única alternativa en los casos más severos. Los costes directos para el sistema de asistencia sanitaria eran bajos, mientras los costes indirectos para la sociedad debido a la pérdida de productividad eran bastante altos. Podría esperarse que cualquier introducción de un tratamiento farmacológico eficaz produjera un aumento en los costes directos de la asistencia sanitaria y, en particular, el gasto farmacéutico; y de hecho éste fue el caso. El presupuesto total para todos los tipos de fármacos usados para la úlcera péptica en 1978 era 110 millones de coronas suecas; cinco años después, casi se había doblado hasta 218 millones de coronas suecas (Tabla A). La mayor parte de este aumento se debía claramente a la cimetidina (73 millones de coronas suecas). Sin embargo, el análisis más riguroso de las recetas mostró que sólo alrededor de 40 millones de coronas suecas correspondían realmente a prescripciones para la úlcera péptica. El resto era para pacientes con problemas gastrointestinales diferentes, o resultado del uso empírico de cimetidina en casos no confirmados de la úlcera péptica. Se asumía que también se había aliviado a un gran número de pacientes, y que los recursos estaban bien invertidos.

¿Qué parte del ahorro de coste era debida a la anulación de un cierto número de procedimientos quirúrgicos, y cómo compensó esto el aumento en el presupuesto farmacéutico? El estudio encontró que los ahorros disminuyeron al hacerlo. En el quinto año tras la introducción de la cimetidina, se estimó que se evitaron más de 700 procedimientos quirúrgicos, ahorros flexibles en costes directos de alrededor de 12 millones de coronas suecas, es decir, el equivalente aproximado de sólo el 30% de las prescripciones de cimetidina para la úlcera péptica y un sexto del total de las prescripciones de cimetidina. Los ahorros en costes indirectos, por menor absentismo laboral debido a la cirugía y la recuperación post-quirúrgica, se estimaron en 5 millones de coronas suecas. Sólo cuando se tuvo en cuenta el ahorro acumulativo quinquenal por la reducción en el número de pensiones de invalidez concedidas, estimado en 48 millones de coronas suecas, el total de los ahorros se acercó a la cuantía del aumento en costes directos (Tabla B).

Estos hechos muestran que la introducción de lo que podría calificarse como tecnología media, de hecho aumentó substancialmente los costes directos, mientras los costes indirectos disminuyeron después de algunos años, aunque el ahorro no compensó la totalidad del aumento en costes directos. Hoy el conocimiento de la enfermedad ha progresado y se están adoptando varias estrategias nuevas en el tratamiento para erradicar el *H. pylori* y curar realmente la enfermedad. La terapia se ha trasladado así a la alta tecnología, y teóricamente debemos poder demostrar el ahorro de los costes. Sin embargo, como estas estrategias se acaban de introducir en el mercado, es demasiado pronto para evaluar el ahorro, por lo que deben usarse técnicas con modelos predictivos. Basándose en esto, varios estudios parecen coincidir que el ahorro del coste real para la úlcera péptica se experimentará dentro de tres a cinco años; ver Tabla C (Unge et al., 1995; Briggs et al., 1996).

**Tabla A. Coste de los fármacos para la úlcera péptica y de la cimetidina en Suecia, 1978 a 1983 (millones de coronas suecas)**

Año	Gasto del conjunto de medicamentos usados en la úlcera péptica	Gasto en cimetidina	Gasto en cimetidina usada en la úlcera péptica
1978	109.8	13.1	7.1
1979	124.1	21.4	11.6
1980	138.7	29.0	15.8
1981	150.5	36.1	19.6
1982	177.1	54.9	29.8
1983	218.3	72.9	39.6

Fuente: Jönsson y Carlsson, 1991.

**Tabla B. Ahorro de costes anuales (millones de coronas suecas) debido a las reducciones en cirugía electiva después de la introducción de cimetidina en Suecia**

Año	Reducción del número de operaciones	Disminución del coste	Número de días de trabajo perdidos (48 días/procedimiento)	Disminución del coste	Disminución del coste acumulado debido al número reducido de pensiones
1978	420	4.2	20.160	2.1	1.7
1979	670	7.7	32.160	3.8	5.8
1980	560	7.3	26.880	3.2	13.4
1981	670	9.5	32.160	4.1	22.6
1982	750	11.5	36.000	4.9	35.4
1983	720	11.9	34.560	5.0	48.4

Fuente: Jönsson y Carlsson, 1991.

**Tabla C. Comparación del coste (millones de coronas suecas) de diferentes estrategias para tratar la úlcera péptica durante más de cinco años**

Estrategia	Fármacos	Visitas	Diagnósticos	Total
Mantenimiento	10.664	6.779	976	18.420
Erradicación	3.869	2.450	2.186	8.505
Mantenimiento	3.077	4.089	976	8.141
Erradicación	2.123	1.830	2.186	6.139

Fuente: Unge et al. 1995.

## **Anticipación del impacto socio-económico de las nuevas biotecnologías médicas: diagnóstico genético**

*Los análisis genéticos constituyen un campo de acción que tendrá las mayores repercusiones sobre la medicina y la sociedad.* La medicina está experimentando un cambio de paradigma, desde la confianza en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad manifiesta, hacia un mayor énfasis en la predicción y prevención de la enfermedad larvada.

Durante años, se han mantenido las discusiones sobre los análisis genéticos y el diagnóstico de la población. Actualmente ya es posible predecir *in utero* o a una edad temprana, el riesgo potencial para varias enfermedades genéticas, de las que son ejemplos típicos: la drepanocitosis, la hemofilia y la enfermedad de Huntington. En general, la detección del portador se ha limitado a las familias con antecedentes. Sólo en circunstancias excepcionales, como con la  $\beta$ -talasemia, se ha realizado un cribado de la población aunque esto puede cambiar pronto con la información obtenida del mapeado y secuenciación del genoma humano. En la medida en que se profundice en el conocimiento de la predisposición genética a ciertas condiciones o enfermedades, se desarrollarán las pruebas de diagnóstico y las medidas preventivas.

En una perspectiva a largo plazo, este conocimiento también permitirá una mejor comprensión del estado de salud de un individuo para adaptar el tratamiento a las necesidades de cada paciente, o para diseñar terapias para pacientes que tengan una «etiología» genética común (ver Glosario para la definición).

En consecuencia, no es de extrañar que el análisis genético se esté desarrollando a un ritmo vertiginoso.

Según el «*Task Force on Genetic Testing*» de los *National Institutes of Health*, en los Estados Unidos, hay en curso unos 450 programas para desarrollar ensayos genéticos, y ya se han comercializado varias pruebas (Tabla 6). Sin embargo, el progreso de los ensayos genéticos está desbordando el conocimiento sobre la historia natural de los genotipos particulares.

En gran medida, los problemas que plantean los ensayos genéticos son los potenciales conflictos de interés y aún no se han establecido las estructuras necesarias para analizarlos y aplicarlos apropiadamente. Aún se carece de medidas terapéuticas eficaces para muchas de las indicaciones para las que ya se están ofreciendo pruebas de diagnóstico; al tiempo que, por lo general, la legislación protectora frente a posibles discriminaciones genéticas se ha desarrollado solo con un alcance limitado.

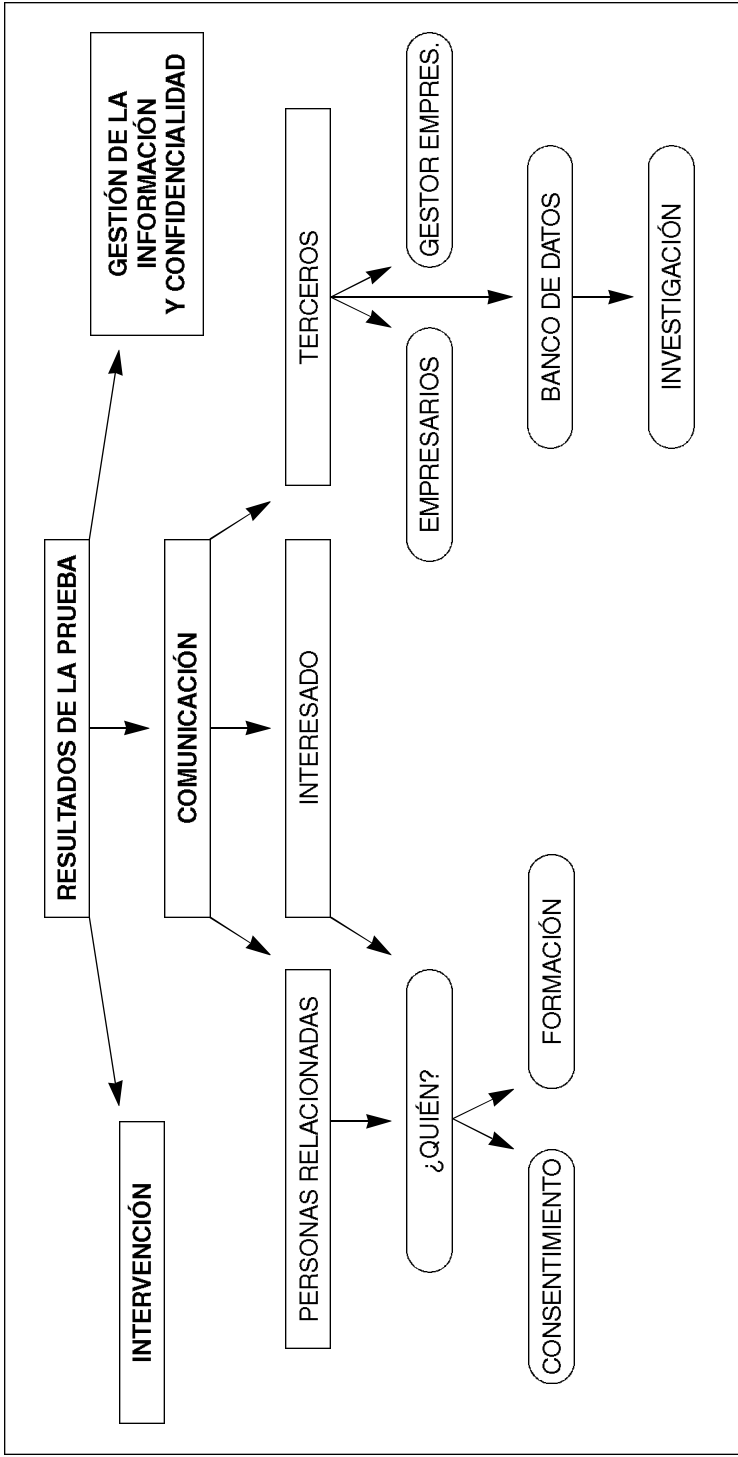
Tabla 6. Pruebas de predisposición genética para el cáncer de mama, comercializadas en los Estados Unidos

Compañía	Metodología <sup>1</sup>	Candidatos a la prueba <sup>2</sup>	Coste/Duración
Laboratorios Myriad Genetic (Salt Lake City, Utah)	Secuenciación de BRCA1/BRCA2 (Análisis BRC)	Población general	2.400\$/4 semanas
Universidad de Pennsylvania (Filadelfia, Pennsylvania)	Secuenciación de mutación específica Múltiples RCP/CEGS de mutaciones BRCA1/BRCA2 y subsecuente secuenciación de variantes de CEGS	Paciente Individuo «de riesgo»	395\$/10 días 1.540\$/8 semanas
OncorMed (Gaithersburg, Maryland)	Secuenciación de la mutación específica Estado I. Análisis mutacional de BRCA1/BRCA2 por AEO Estado II. Análisis mutacional de BRCA1/BRCA2 por PTP Estado III. Sólo secuenciación de BRCA1	Paciente Individuo «de riesgo» Paciente Individuo «de riesgo» Paciente Individuo «de riesgo»	260\$/8 semanas 500\$/2 semanas 350\$/2 semanas 800\$/4 semanas 375\$/4 semanas 800\$/8 semanas
Genetics & IVF Institute (Fairfax, Virginia)	Análisis mutacional de BRCA1/BRCA2 por AEO y secuenciación de p53 Detección del 185delAG y 5382insC en BRCA1 y 6174delT en BRCA2 usando AEO (panel de HERENCIA) Detección de 185delAG, 188del11, y 538insC en BRCA1, y 6174delT en BRCA2 por RCP múltiple	Individuo «de riesgo» Judíos asquenacis Paciente «Judíos asquenacis de riesgo»	2.750\$/12 semanas 350\$/2 semanas 300\$/2 semanas 295\$/2 semanas

1. CEGS: confirmación con electroforesis de gel sensible; AEO: oligonucleótido del alelo específico ; PTP: prueba de truncamiento de proteína; RCP: Reacción en cadena de la polimerasa; BRCA1/BRCA2: genes del cáncer de mama localizados en los cromosomas 17 (BRAC1) y 13 (BRAC2).
2. Individuos «de riesgo» se considera a los miembros afectados de familias con una historia de cáncer hereditario o individuos que han tenido cáncer antes de los 45 años de edad.

El mal uso que pudiera hacerse de la información genética se ha debatido ampliamente desde el inicio del Proyecto del Genoma Humano (*i. Human Genome Project*) en atención a la información de las pruebas genéticas que pudiera desvelarse a terceros o a personas asociadas (Figura 6). Se podría exigir a los individuos que facilitasen información genética para acceder a los sistemas de previsión sanitaria, y tal información sobre la evaluación genética de riesgos de salud también se podría extender al resto de la familia. En muchos países se ha debatido la necesidad de legislación que restrinja el acceso de las compañías de seguros a la información genética. Como reacción a esta posición, las compañías aseguradoras han preparado, para sus miembros, un código de prácticas sobre el uso de la información genética. Sin embargo, se reconoce que la historia personal convencional ya es una fuente de información genética bastante rica. En consecuencia, las políticas concebidas para proteger la intimidad genética habrían de orientarse en un sentido más amplio, hacia la intimidad de la información sanitaria. En mayo de 1991, en los Estados Unidos, el Grupo de trabajo, conjunto NIH-DOE, sobre las implicaciones sociales, legales y éticas (*i. ELSI*) de la investigación sobre el genoma humano, constituyó un comité especial de Seguros e Información Genética para elaborar recomendaciones que previnieran el impacto negativo que pudiera tener el acceso de las compañías aseguradoras a la información genética. Uno de los principales puntos de estas recomendaciones ha sido la inclusión de tratamientos y servicios de genética en los servicios sanitarios básicos. En 1996, el Congreso americano aprobó la legislación que prohíbe a los planes de salud colectivos tanto usar la información obtenida de las pruebas genéticas, como negar o limitar la cobertura de las personas así estudiadas, o imponerles recargos en su cotización. En la actualidad se está debatiendo la nueva legislación que extienda esta protección a la población activa. En otros países de la OCDE se están considerando leyes similares.

Figura 6. Flujo de información en las pruebas genéticas



### Sección III

## IMPLICACIONES EN EL PROCESO DE INNOVACIÓN

### Los riesgos de la innovación; la realidad del mercado actual

*El coste de investigación ha aumentado exponencialmente en los últimos años* (Kobelt-Nguyen, 1997), desde unos 100 millones de dólares en 1984, a cerca de 298 millones de dólares en 1996<sup>9</sup> (DiMasi *et al.*, 1991), pero cálculos más recientes han situado esta cifra en torno a los 500 millones de dólares (Boston Consulting Group, 1996). Simultáneamente, un estudio reciente ha mostrado que la rentabilidad de la inversión que requirieron los productos lanzados en la década de 1980, apenas permitió cubrir gastos (Grabowski y Vernon, 1994). El estudio calculó una tasa interna de rentabilidad del 11,1% para los medicamentos presentados en el mercado entre 1980 y 1984; que lo situaba en el punto porcentual del coste financiero de la industria durante esos años. A su vez, la distribución de los beneficios estaba muy sesgada, indicando que fueron pocas empresas las que llegaron a recuperar la inversión original.

Como consecuencia del aumento de los costes de desarrollo y la disminución de la rentabilidad de la inversión en un mercado de precios intervenidos, los beneficios de la industria farmacéutica empezaron a decaer a principios de la década de 1990, poniendo en peligro los anteriores niveles de inversión en I+D, superiores al 15% de las ventas. En consecuencia, el crecimiento de los presupuestos de I+D se redujo en la primera mitad de la década. Un análisis de una muestra de 32 compañías farmacéuticas internacionales muestra que, mientras en términos absolutos, los gastos de I+D de estas compañías crecieron desde 1990 a 1994, el incremento anual medio disminuyó desde el 16,9% al 3,7%. En 1993, nueve compañías disminuyeron sus gastos de I+D y diez compañías lo hicieron en 1994 (MacFarlane *et al.*, 1995). Sin embargo, los gastos globales de I+D en 1995 alcanzaron 33.700 millones de dólares, un aumento del 17% respecto a 1994 (CMR News, 1996b; CMR Annual Report, 1996) (Figura 7). Se podría suponer que ésta era una consecuencia de la intensa actividad de fusión que venían experimentando las industrias. Sin embargo, el número de productos lanzados al mercado no ha mostrado análoga tendencia positiva. Según un estudio reciente, el número de nuevos productos comercializados anualmente en los 20 mercados principales, ha disminuido desde unos 60 a mediados de la década de 1980, hasta cerca de los 40 actuales, a pesar de que casi se han quintuplicado los gastos totales de investigación (Drews, 1995).

---

9. La conversión de los valores de DiMasi 1991 se basó en la información sobre la deflación del PIB en la OCDE. Economic Outlook, diciembre 1997.

Así, muchas compañías están revisando el enfoque de su inversión en I+D. La definición de los proyectos de investigación se hace más estricta y se reduce el número de productos en desarrollo, para concentrar los recursos disponibles sobre productos verdaderamente innovadores con potencial de ventajas terapéuticas reales y con tiempos de desarrollo más cortos. Esto aumenta considerablemente el riesgo, ya que se concentran más recursos en menos proyectos y si los productos no ofrecen el beneficio terapéutico esperado, peligrará la supervivencia de las compañías.

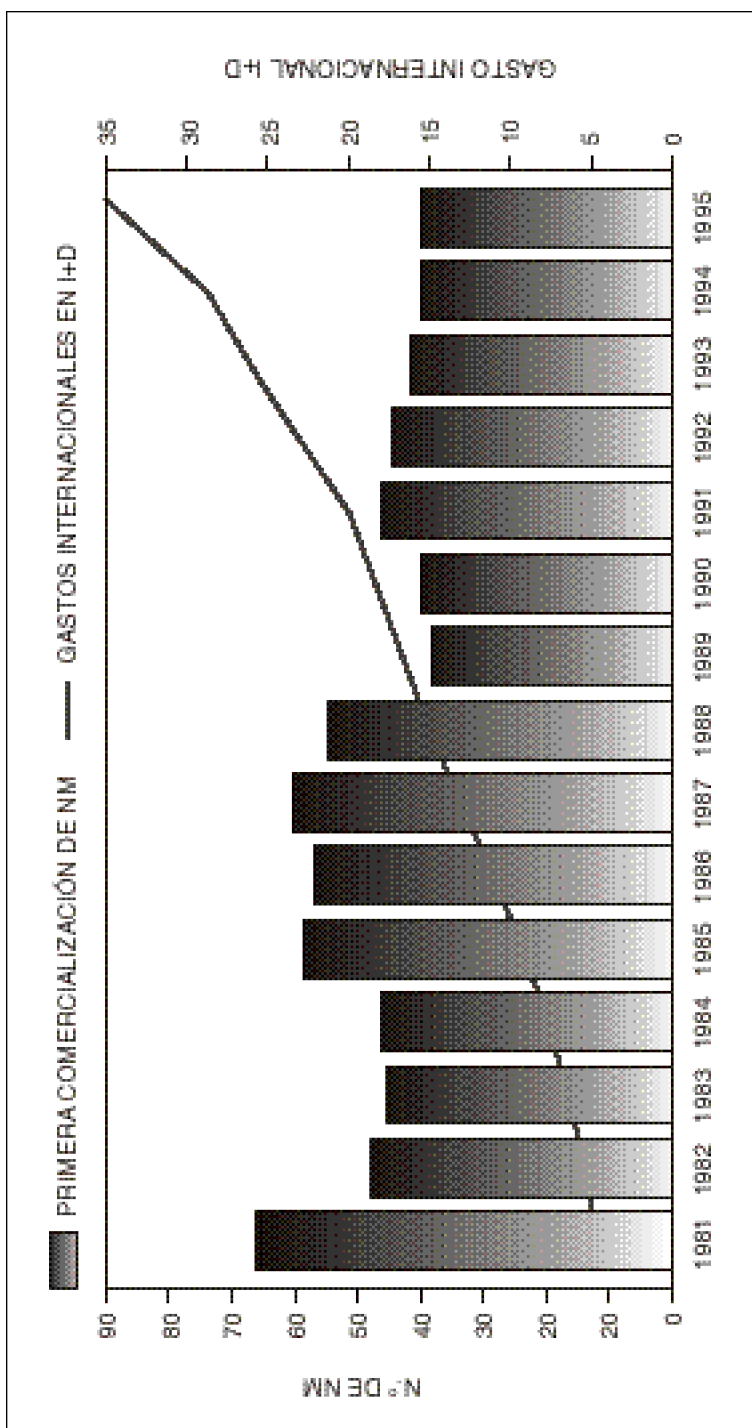
El riesgo es particularmente alto para la investigación biotecnológica, que se centra sobre enfermedades complejas y donde las técnicas experimentales previas a los ensayos clínicos no están bien establecidas, por lo que tanto la proporción de fallos como los costes, pueden ser sustanciales.

El efecto combinado de: la investigación estrechamente dirigida; el mercado consciente del coste y la protección de la patente, ha aumentado la dificultad de las pequeñas compañías biotecnológicas para movilizar el capital riesgo necesario para la investigación. Como ya se ha mencionado (ver página 12) las compañías biotecnológicas están compartiendo cada vez más innovaciones con la industria farmacéutica, a cambio de los recursos necesarios y una amplia promoción de su capacidad tecnológica.

*La propia industria farmacéutica está experimentando cambios profundos para hacer frente a la caducidad de las patentes de los medicamentos de mayores ventas; el limitado potencial innovador de los circuitos de investigación; la contención de costes y la gestión asistencial en los mercados; y la presión sobre los precios.* En particular, están aumentando: las alianzas de investigación, los proyectos conjuntos y las fusiones con compañías biotecnológicas. De un total de 326 alianzas en el cuarto trimestre de 1995, 143 (44%) pertenecían al campo de la biotecnología con sustanciales volúmenes de negocio que superaban los 15 millones de dólares en 35 empresas, y los 50 millones de dólares en otras siete (Partridge, 1996a). Además, en los dos últimos años se ha acelerado la adquisición de empresas biotecnológicas por compañías farmacéuticas. En el primer trimestre de 1995 se registraron 313 cambios de propiedad en la industria del sector sanitario, es decir, un aumento del 80% respecto al año anterior, y muchos de ellos se dieron en el campo de la biotecnología (Partridge, 1996b). En 1995, las grandes empresas farmacéuticas gastaron 3.500 millones de dólares en adquirir compañías biotecnológicas, 1.600 millones de dólares en acuerdos de licencias de I+D, y más de 700 millones de dólares para obtener el acceso a los bancos de datos del genoma humano.



Figura 7. Costes de desarrollo y número de nuevas moléculas (NM) aprobadas  
 Autorización anual de NM y gasto global en I+D en 1981-95



Fuente: CMR News, 1996b; Drews, 1995.

*El aspecto positivo del desarrollo actual del mercado es que, en la industria en general y en la biotecnológica en particular, la financiación de la investigación, está muy canalizada a productos que se enfocan hacia necesidades insatisfechas de la enfermedad cuya etiología es mal conocida y, en consecuencia, carece de un tratamiento eficaz. Sin embargo, resulta obvio que será más difícil conseguir a corto plazo una reducción sustancial de gasto ya que, en muchos casos, queda poco margen para la compensación de otros costes.*

## Sección IV

### CONCLUSIONES POLÍTICAS

<b>Logros</b>
---------------

Los logros de la biotecnología para la atención sanitaria humana son considerables y su potencial es enorme. Es una fuente principal de:

- conocimiento nuevo y fundamental de los procesos de la enfermedad;
- nuevos enfoques para investigar, identificar y producir nuevos compuestos con potencial terapéutico;
- nuevas pruebas diagnósticas, muy sensibles y específicas.

La biotecnología ha hecho posible:

- métodos nuevos y eficientes para la producción a gran escala de sustancias conocidas pero que previamente eran escasas y sumamente caras, o bien de medicamentos biológicos nuevos o inasequibles; y
- el desarrollo de nuevas vacunas seguras y eficaces.

La aceptación de innovaciones y logros biotecnológicos depende de juicios de valor. Éstos pueden variar ampliamente de un país a otro y plantear diferentes interrogantes cuando se desplazan desde las intervenciones terapéuticas a las medidas profilácticas y las pruebas de diagnóstico.

## Efectos del cambio tecnológico sobre diagnóstico y prevención

El rápido avance del conocimiento científico y la innovación tecnológica en la atención sanitaria no se ha acompañado de un proceso similar de cambio en la sociedad. Todavía no se han establecido, ni siquiera identificado adecuadamente, las estructuras, infraestructuras y reglamentaciones necesarias para la aplicación apropiada y equitativa de algunas de las biotecnologías más avanzadas. Esto es particularmente evidente en el caso de las pruebas genéticas, de las que cabe esperar que tengan amplias consecuencias económicas y sociales.

Como resultado de la oleada de datos genéticos que van apareciendo, el diseño de pruebas predictivas de trastornos hereditarios, incluidas las mutaciones asociadas con enfermedades tan extendidas como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y algunos tipos de enfermedad cardiovascular, se ha convertido en un asunto relativamente sencillo. Estos desarrollos podrían transformar la ciencia médica, lo que despierta el interés por las implicaciones que puedan tener estas novedades.

Si, más allá de las condiciones específicas de cada país, se atiende a la posibilidad de desarrollo de una estructura de toma de decisiones y guías de práctica clínica para las pruebas genéticas, aplicables en todos los países miembros de la OCDE, cabe esbozar las siguientes conclusiones generales:

- Las pruebas basadas en ácidos nucleicos, para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas ofrecen, en principio, mayores: sensibilidad, precisión y rapidez. Sin embargo, el mayor beneficio marginal se obtendrá si las nuevas pruebas ofrecen respuestas para un rápido diagnóstico diferencial. Si aumentasen los reactivos de autodiagnóstico y las ventas directas a los consumidores, se requerirían ciertas medidas de ordenación.
- Una información más objetiva y oportuna sobre el gasto que suponen diversos productos diagnósticos y terapéuticos sería de gran utilidad pública y podría aumentar la eficiencia del sector de la biotecnología. Se debe estimular que los países compartan tal información con los bancos de datos existentes, como la Base de Datos en Salud de la OCDE (*i. OECD Health Database*).
- La autorización de las vacunas recombinantes se ha basado, principalmente, en la apreciación de que ofrecen mayores ven-

tajas en seguridad y eficacia. Sin embargo, serán los datos epidemiológicos y las estadísticas comparables y fiables, los que faciliten las decisiones acerca del uso apropiado de las vacunas.

- El cambio en el espectro de aplicación de los ensayos genéticos, desde trastornos poco frecuentes hacia condiciones más comunes, así como la disponibilidad de pruebas genéticas predictivas de enfermedades o condiciones que, por ahora, carecen de tratamiento, plantea la necesidad de: clara definición de objetivos de salud pública; evaluación del ensayo en términos de coste-efectividad; y rigurosa evaluación de guías para evitar aplicaciones impropias o prematuras de la prueba diagnóstica en cuestión.
- Los centros de consejo genético no están adecuadamente preparados para enfrentarse a las consecuencias de una expansión rápida del análisis genético. Se necesita mejorar los servicios de genética clínica y proporcionar al médico general mayor formación en genética.
- Debe abordarse con carácter urgente, el desarrollo de estructuras políticas, legales y sociales que protejan a las personas de cualquier uso perjudicial o inapropiado de la información genética.

### **Evaluación de la tecnología sanitaria y evaluaciones económicas**

El uso de la evaluación de la tecnología sanitaria, en particular la evaluación económica de nuevas tecnologías médicas y medicamentos, se ha extendido significativamente. La contención presupuestaria y la reciente evolución hacia criterios de financiación más estrictos, conduce progresivamente a los promotores de la innovación hacia el análisis de coste efectividad de sus nuevos desarrollos tecnológicos.

Se han establecido organizaciones de evaluación de tecnología sanitaria y/o guías sistemáticas para la evaluación económica, en varios países entre los que se incluyen: Australia, Canadá, Finlandia, los Países Bajos, España, Suecia, y el Reino Unido<sup>10</sup>. Además, se han creado varias organizaciones internacionales que sirven como foros para la producción e intercambio de investigación en la evaluación de la tecnología sanitaria. Es patente la necesidad de un debate internacional o del establecimiento de un centro o mecanismo de coordinación para compartir datos y ampliar el espectro de la experiencia disponible.

Hay muchas formas de evaluación económica de la tecnología sanitaria, y se han desarrollado considerablemente en las dos últimas décadas, por ejemplo, para incorporar el lugar que ocupen los valores individuales en los diferentes estados de salud; pero todavía se está lejos de un consenso sobre cómo medir los resultados en salud, y cómo, en su caso, evaluar el valor social o el impacto de una tecnología.

Además, la evaluación de las tecnologías emergentes, en particular las nuevas biotecnologías, se enfrenta a algunos desafíos analíticos específicos. Una evaluación económica precipitada, realizada demasiado pronto, podría conducir

---

10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España); Agencia d'Avaluació de Tecnologia Médica (Barcelona, España); Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Vitoria, España); Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía (Sevilla, España).

Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, Australia.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec, Montreal, Quebec, Canada; and Canadian Co-ordinating Office for Health Technology Assessment, Ottawa, Canada.

National Co-ordination Centre for Health Technology Assessment, Reino Unido.

National Research and Development Centre for Welfare and Health, Health Services Research Unit, Helsinki, Finlandia.

Programme in Health Care Technology Assessment, Netherlands Organization for Applied Research, Holanda.

Swedish Council for Health Care Technology Assessment (SBU), Estocolmo, Suecia - also responsible for the development of a European Center for Health Technology Assessment - ECHTA.

INAHTA - International network of agencies on health technology assessment establecida en el SBU.

ISTHAC - International Society of Technology Assessment in Health Care, Montreal (QC), Canada.

a una sobre o infra valoración del potencial de la tecnología; en consecuencia se precisa un enfoque dinámico del «aprendizaje».

Muchos de los nuevos fármacos se aplican en afecciones crónicas, y en este caso alguna de la información terapéutica más importante, tanto sobre efectos adversos raros o tardíos, como sobre efectividad a largo plazo, sólo se puede obtener cuando el nuevo fármaco se ha usado durante algún tiempo. Además, la trascendencia de una precoz evaluación farmaco-económica de los medicamentos de alta innovación, es dudosa. Por definición, un fármaco de innovación posibilita una intervención terapéutica donde antes no había otra equivalente, por lo que mejora significativamente la atención médica. Cualquier fármaco con esta característica suele recibir un alto precio que refleja los costes del proceso de I+D, lo que supone un recargo sobre los costes totales. Según esto, los fármacos de innovación no permiten obtener disminución de los costes de los sistemas asistenciales, de forma inmediata.

Un interés adicional lo suscitan los graves problemas para trasponer y comparar los resultados a nivel internacional. A su vez, las evaluaciones económicas se usan de modo dispar por autoridades y gestores, planteando interrogantes sobre alcance, calidad, e impacto de las evaluaciones.

Las limitaciones comprenden: difusión inadecuada de los resultados; duración de los estudios, cuyos resultados no suelen estar disponibles en el momento de la decisión, y calidad y fiabilidad de la información irregulares, sobre todo en lo que respecta a los estudios prospectivos.

Todos estos factores pueden contribuir a la utilización desigual de la evaluación económica. Dadas estas consideraciones, pueden extraerse algunas conclusiones:

- Las evaluaciones económicas deben ponderar una tecnología médica en su ciclo de vida y deben usar variables de valoración significativas<sup>11</sup> en su contexto, así una evaluación *a priori* basada en suposiciones o datos precoces puede diferir significativamente de un análisis exhaustivo *a posteriori*;
- Para que las evaluaciones económicas sean eficaces, tienen que definir con claridad su alcance, limitaciones y destinatarios, expresando los puntos de vista que se adopten, de modo tan explícito como sea posible.

---

11. El uso, en los ensayos clínicos, de variables de valoración inadecuadas ha sido un problema en las evaluaciones económicas. Ver definiciones en Glosario.

- Deben discutirse en foros internacionales criterios fiables y rigurosos e, incluso, diseños comunes de las evaluaciones económicas, que deben revisarse regularmente para incorporar los nuevos desarrollos analíticos.

### **Políticas de contención de gasto e impacto de las evaluaciones económicas sobre la industria**

En la actualidad, la contención del gasto es el principal problema en la política asistencial para la mayoría los gobiernos de la OCDE. En los debates de reforma, se han hecho propuestas para reducir o limitar la cobertura asistencial, en alguna medida. Evidentemente esto puede crear tensiones entre los gobiernos y la industria en relación a los precios de los medicamentos; problemas comerciales con las importaciones «paralelas»; los productos sanitarios y, en general, en la nueva tecnología médica. Las políticas asistenciales en general y específicamente las farmacéuticas, tal como puede ser la financiación selectiva, repercuten sobre la tasa de innovación. Sin embargo, gobiernos e industria tienen intereses comunes y comparten objetivos comunes como: promover y garantizar la contribución más eficaz de la tecnología a la atención sanitaria; y sostener la innovación y la competitividad industrial en el mercado global.

No obstante, el creciente interés por la evaluación económica y la exigencia de datos económicos que plantean algunas administraciones, han supuesto ciertos desafíos para los promotores de tecnologías sanitarias, en particular, las compañías farmacéuticas. Muchos de los agentes que actúan en el mercado asistencial tienen una visión presupuestaria a corto plazo y esperan que la adopción de nuevas tecnologías suponga una disminución del gasto. Sin embargo, la tecnología coste-efectiva no es idéntica a la tecnología que reduce costes.

En paralelo a esta evolución del mercado, el gasto en investigación ha aumentado exponencialmente en los últimos años. El mantenimiento de un flujo de productos innovadores es esencial tanto para los pacientes como para el sector industrial. Esto es particularmente cierto para el sector de la biotecnología, donde la investigación se centra en enfermedades complejas y necesidades insatisfechas, y donde los ensayos preclínicos aún no están bien establecidos. En consecuencia la proporción de fracasos y sus costes pueden ser determinantes. Dadas estas consideraciones, pueden formularse las conclusiones siguientes:



- las administraciones deben consultar y debatir con la industria, cómo generar datos clínicos y económicos más relevantes sin imponer cargas financieras desproporcionadas o reglamentaciones complementarias que podrían ahogar la innovación;
- las reglamentaciones y medidas de ordenación que afectaran a los gastos y prácticas asistenciales y a la innovación, deberían someterse a vigilancia y evaluación regulares sobre una base comparativa que sería ideal que fuese internacional; y
- este proceso se facilitaría si hubiera más diálogo entre las compañías biofarmacéuticas y las autoridades, antes del lanzamiento de un producto.

## ANEXO I

### Ejemplos de cáncer que constituyen objetivos actuales de la investigación en terapia génica

Cánceres	Frecuencia de la enfermedad (× 100.000)
Tumores de cerebro	8,1
Cáncer de mama	411,4
Cáncer cervical	54,1
Linfoma	43,7
Leucemias	19,7
Carcinoma renal	26,7
Melanoma	38,8
Mieloma múltiple	9,7
Cáncer pulmonar no microcítico	49,5

*Nota:* Datos de cinco años (edad  $\geq 15$  años).

*Fuente:* EUCAN90 (IARC 1996); Negro, R.J. et.al. (1997).  
Eur. J. Cáncer, Vol. 33, N° 7, pp. 1.075-1.107.

## ANEXO II

### Ejemplos de enfermedades monogénicas, objetivos actuales de la investigación en terapia génica

Enfermedad	Frecuencia de la enfermedad
Fibrosis quística	$5 \times 10^{-4} - 3 \times 10^{-4}$
Diabetes melitus	$3,3 \times 10^{-3} - 2,5 \times 10^{-3}$
Enanismo hipofisario	$2 \times 10^{-5}$
Deficiencia $\alpha$ 1-antitripsina	$2,5 \times 10^{-4} - 1,25 \times 10^{-4}$
Hipercolesterolemia familiar	$1 \times 10^{-6}$ (severo) $1 \times 10^{-3}$ (leve)
<i>Hemoglobinopatias</i>	
Talasemia mayor	$2,5 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-3}$ (mediterráneos)
Anemia drepanocítica	$2,5 \times 10^{-3} - 1,25 \times 10^{-3}$ (africanos)
<i>Hemofilia</i>	
Hemofilia A	$1,33 \times 10^{-4}$ (varones)
Hemofilia B	$3,33 \times 10^{-5}$ (varones)
<i>Enfermedades del lisosoma</i>	
Enfermedad de Gaucher	$4 \times 10^{-4}$ (judíos de origen europeo)
Almacenamiento del glucógeno (varias enfermedades)	$2 \times 10^{-5}$ (acumulativo)
Síndromes de Hunter y Hurler	$4 \times 10^{-4}$
Fenilcetonuria	$2 \times 10^{-4} - 8,3 \times 10^{-5}$ (caucásicos)
<i>Immuno-deficiencia combinada severa</i>	
IDCS	$1 \times 10^{-5}$
IDCS	$1 \times 10^{-6}$
Distrofia muscular Duchenne	$2,9 \times 10^{-4}$
<i>Trastornos del SNC</i>	
Síndrome de Lesch-Nyhan	$2,9 \times 10^{-4}$ (varones)
Enfermedad de Tay-Sachs	$3,33 \times 10^{-4}$ (judíos de origen europeo)

Fuente: Adaptado de Dodet, 1993.

## REFERENCIAS

- BATTISTA, R.N. and M.J. HODGE (1995), «The development of health care technology assessment: an international perspective», *Int. J. Tech. Assess. Health Care* 11, pp. 287-300.
- BATTISTA, R.N. and M.J. HODGE (1997a), «Erythropoietin: Taking the Pulse of Innovation and Product Launch of a Recombinant Biological», in OECD, 1997.
- BATTISTA, R.N. and M.J. HODGE (1997b), «Putting the genome to work: testing for genetic disease and implications for health services», in OECD, 1997.
- BOSTON CONSULTING GROUP (1996), «Sustaining innovation in US pharmaceuticals: Intellectual property protection and the role of patents», Report of the Boston Consulting Group, BCG report.
- BRIGGS, A.H., M.J. SCULPHER, R.P.H. LOCAN, J. ALDOUS, M.E. RAMSEY, and J.H. BARON (1996), «Cost-effectiveness of screening for and eradication of *H. pylori* in management of dyspeptic patients under 45 years of age», *BMJ* 312, pp. 1 321-1 325.
- CANADIAN COORDINATING OFFICE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (CCOHTA) (1994), *Guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals*, CCOHTA, Ottawa.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (1995), *Reported tuberculosis in the United States, 1994*, Centers for Disease Control, Atlanta.
- CMR NEWS (1996a), «International Regulatory Review Times Converge», Vol. 14 No. 1.
- CMR NEWS (1996b), «Worldwide R&D expenditures: Can growth continue?», Volume 14, Number 2.

- COMMONWEALTH OF AUSTRALIA (1992, revised in 1995), *Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: Including Submissions involving Economic Analysis*, Commonwealth Department of Health, Housing and Community Services, Canberra.
- COOMBS, J. and Y.L. ALSTON (1995), *The Biotechnology Directory 1996: Products, Companies, Research and Organizations*, Stockton Press, New York.
- DEMICHELI, V. and T. JEFFERSON (1997), «An exploratory review of the economics of recombinant vaccines against Hepatitis-B», in OECD, 1997.
- DEPARTMENT OF HEALTH AND ASSOCIATION OF THE BRITISH PHARMACEUTICAL INDUSTRY (DH/ABPI) (1994), *Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals*, Department of Health Press Release, May 1996, London.
- DIBNER, M.D. (1995), *Biotechnology Guide USA: Companies, Data and Analysis*, Institute for Biotechnology Information, Research Triangle Park, North Carolina.
- DIMASI, J.A., N.R. BRYANT and L. LASAGNA (1991), «New drug development in the United States from 1963 to 1990», *Clin. Pharmacol. Ther.* 50(5), pp. 471-486.
- DODET, B. (1993), «Commercial prospects for gene therapy - a company survey», *Trends in Biotechnology*, May 1993, Reference Edition Vol. 11, pp. 182-189, Elsevier.
- DREWS, J. (1995), «The impact of cost-containment on pharmaceutical research and development», Tenth CMR Annual Lecture, June 1995, Centre for Medicines Research, London.
- DRUMMOND, M. and J. MASON (1997), «Biotechnology in the Changing Health-care Environment: Methods for Economic Evaluations of Innovative Technology», in OECD, 1997.
- DRUMMOND, M.F., G.L. STODDART, and G.W. TORRANCE (1987), *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford University Press, Oxford.

- ERNST & YOUNG (1997), *European Biotech 1997: «A New Economy»*, The Fourth Annual Ernst & Young Report on the European Biotechnology Industry, Ernst & Young International, Germany.
- ESCHBACH, J.W., J.C. EGRIE, M.R. DOWNING, J.K. BROWNE and J.W. ADAMSON (1987), «Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant erythropoietin: results of a combined Phase I and II clinical trial», *New England Journal of Medicine* 316, pp. 73-78.
- GRABOWSKI, H.G. and J.M. VERNON (1994), «Returns to R&D on new drug introductions in the 1980s», *J. Health Economics* 13, pp. 383-406.
- JÖNSSON, B. and P. CARLSSON (1991), «The effect of cimetidine on the cost of ulcer disease in Sweden», *Soc. Sci. Med.* 35(3), pp. 275-282.
- JÖNSSON, E. (1985), «How can medical technology be assessed?», The Swedish Planning and Rationalization Institute of the Health and Social Services, Sweden.
- KOBELT-NGUYEN, G. (1997), «The Demand For New, Safe, Efficacious and Cost-effective Medicines — Can the Pharmaceutical Industry Deliver?», in OECD, 1997.
- KOTHS, K. (1995), «Recombinant Proteins for Medical Use: The Attractions and Challenges», *Current Opinion in Biotechnology* 6, pp. 681-687.
- LANDER, E.S. (1996), «The New Genomics: Global Views of Biology», *Science* 274, pp. 536-539.
- MACFARLANE, F.G. *et al.* (1995), «Worldwide pharmaceutical research and development expenditures: 1981-1991 and current trends», *J. Pharm. Med.* 5, pp. 17-31.
- MANTON, K. and J. VAUPEL (1995), «Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England, and Japan», *New England Journal of Medicine* 333, pp. 1 232-1 235.
- MURRAY, C.J.L. and A.D. LOPEZ (1996), *Global Health Statistics: A Compendium of Incidence, Prevalence and Mortality Estimates for over 200 Conditions*, Harvard University Press Cambridge.

- MURRAY, C.J.L. and J.A. SALOMON (1997), «New biotechnology diagnostics for tuberculosis», in OECD, 1997.
- NATIONAL SCIENCE AND TECHNOLOGY COUNCIL (1995) July 1995, Washington biotechnology and medical technology online, [http://www.wabio.com/about\\_us.htm](http://www.wabio.com/about_us.htm), July.
- NATURE BIOTECHNOLOGY, 1996 (December, Vol. 14).
- NOBLE, I. and R. BROWN (1997), «Granulocyte Colony-stimulating Factor: A Successful Biotechnology», in OECD, 1997.
- OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, U.S. (1995) *Tools for evaluating health technologies*, USGPO, Washington D.C.
- ONO, A. (1997), «The Effect of Recombinant Erythropoietin on Expenditures by Dialysis Patients», in OECD, 1997.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1993), *OECD Health Systems, Facts and Trends 1960-1991*, OECD, Paris.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1994), «The Reform of Health Care Systems. A Review of Seventeen OECD Countries», Health Policy Studies No. 5, OECD, Paris.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1995), *The Global Human Genome Programme*, OECD, Paris.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1996), *Proceedings of the OECD Workshop Ottawa 96 on Gene Delivery Systems: A State-of-the-art Review*, OECD, Paris.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1997), «Biotechnology and Medical Innovation: Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health. Part I: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potential and the Products», OCDE/GD(97)205 and <[http://www/oecd.org/dsti/sti/s\\_t/biotech/index.htm](http://www/oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/index.htm)>. OECD, Paris.

- ORKIN, S.H. and A.G. MOTULSKY (1995), *Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy*, 7 December 1995.
- PARTRIDGE, M. (1996), «Selected Alliances in the Life Sciences Industry, Fourth Quarter 1995», *Spectrum* 123-1, 12 April.
- PARTRIDGE, M. (1996), «Selected Ownership Changes in the Life Sciences Industry, Fourth Quarter 1995», *Spectrum* 122-1, 12 April.
- PFALLER, M.A. (1994), «Application of new technology to the detection, identification, and antimicrobial susceptibility testing of mycobacteria», *Am. J. Clin. Pathol.* 101, pp. 329-337.
- RAVIGLIONE, M.C. *et al.* (1993), «Secular trends of tuberculosis in Western Europe», *Bull WHO* 71(3/4), pp. 297-306.
- RONCHI, E. (1997), «Biotechnology and the New Revolution in Health Care and Pharmaceuticals: the Science and the Technology», in OECD, 1997.
- SWEDISH PLANNING AND RATIONALIZATION INSTITUTE OF THE HEALTH AND SOCIAL SERVICES (1982), «Must we assess medical technology?», No. 74.
- STUART *et al.* (1995), Recommendation of the Joint NIH-DOE Working Group on the Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) of Human Genome Research Task Force on Genetic Testing Science (1995), p. 270.
- SUZMAN, R., F. KINSELLA, and G. MYERS (1992), «Demography of older populations in developed countries», in J.G. Evans, T.F. Williams (eds.), *Oxford Textbook Of Geriatric Medicine*, Oxford Medical Publications, pp. 3-14, Oxford.
- THOMAS, L. (1972), «Science, Medicine and the Community: The last hundred years», a statement presented before the Senate Committee on Appropriations, Briggs, A. and J.H. Shelley, eds., *Excerpta Medica International Congress Series* 728.
- THOMAS, S.M., A.R.W. DAVIES, N.J. BIRTWISTLE, S.M. CROWTHER, and J.F. BURKE (1996), «Ownership of the Human Genome», *Nature* 380, pp. 387-388.



- TOMAN, K. (1979), *Tuberculosis Case-finding and Chemotherapy*, World Health Organization, Geneva.
- UNGE P., B. JÖNSSON, and N.O. STÅLHAMMER (1995), «The cost effectiveness of *H. pylori* eradication versus maintenance and episodic treatment in duodenal ulcer patients in Sweden», *Pharmacoeconomics* 8, pp. 410-427.
- US CONGRESS, OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT (1995), *Tools for Evaluating Health Technologies*, Washington, DC
- WEISBROD, B.A. (1991), «The Health Care Quadrilemma: An Essay on Technological Change, Insurance, Quality of Care, and Cost Containment», *Journal of Economic Literature* XXIX, pp. 523-552.
- WINEARLS, C.G., D.O. OLIVER, M.J. PIPPARD, C. REID, M.R. DOWNING, and P.M. COTES (1986), «Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis», *Lancet* 2, pp. 1.175-1.178.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1996), *The World Health Report 1996 – Fighting Disease: Fostering Development*, Geneva.
- YOSHIKURA. H., M. OHYANE, and A. MATSUDA (1997), «The impact of biotechnology on medical expenditure in liver diseases», in OECD, 1997.

## GLOSARIO\*

### **Actualización** (*Discounting*)

Procedimiento utilizado en el análisis económico, ej. análisis coste-efectividad, para expresar como «valores actuales» los costes y beneficios que se producirán en años futuros. La Actualización o Descuento se basa en dos premisas: (i) los individuos prefieren recibir beneficios hoy mejor que en el futuro; y (ii) los recursos que hoy se inviertan en otros programas alternativos, con el tiempo podrían generar intereses.

### **ADN** (*DNA*)

Ácido desoxirribonucleico. Constituido por secuencias de deoxiribonucleótidos (nucleótidos para abreviar). Cada nucleótido contiene cualquiera de las bases: adenina, timina, guanina o citosina. En un gen, la secuencia de estos nucleótidos, determina la de los aminoácidos de la proteína, función última del gen.

### **Alelo** (*Allele*)

Cada una de las formas alternativas de un gen que codifica formas alternativas de una sola característica.

### **Aminoácido** (*Amino acid*)

«Pieza» constitutiva de las proteínas. En los vertebrados hay 20 aminoácidos. En un gen, cada sucesión de 3 nucleótidos (codón) codifica un único aminoácido y «ordena» a la célula insertarlo en una posición específica para ensamblar la proteína.

### **Análisis coste-beneficio** (*Cost-benefit analysis*)

Plan de estudio que se usa cuando los recursos consumidos y las consecuencias de las diferentes intervenciones se expresan en unidades monetarias, de modo que se pueden comparar directamente y a través de los programas, incluso al margen de la atención sanitaria. Ver Recuadro H.

### **Análisis coste-efectividad** (*Cost-effectiveness analysis*)

Plan de estudio que se usa cuando las consecuencias de intervenciones diferentes aunque puedan variar, pueden medirse en unidades naturales idénticas y

los recursos consumidos se expresan como costes, en unidades monetarias. Se comparan intervenciones alternativas en términos de coste por unidad de consecuencia. Ver Recuadro H.

**Análisis coste-utilidad** (*Cost-utility analysis*)

Plan de estudio que se usa cuando las intervenciones que se comparan producen consecuencias diferentes, tanto en términos de duración como de calidad de vida, que se expresan en utilidades. Estas son medidas que comprenden tanto la duración de vida como niveles subjetivos de bienestar. En este caso, las intervenciones alternativas se comparan en términos de coste por la unidad de utilidad ganada (por ejemplo, coste por QALY). Ver Recuadro H.

**Análisis de minimización del coste.** (*Cost-minimisation analysis*)

Plan de estudio que se usa cuando las consecuencias de intervenciones diferentes no varían y los recursos consumidos se expresan como costes, en unidades monetarias. Las intervenciones alternativas se comparan en términos de coste. Ver Recuadro H.

**Análisis de predisposición** (*Predisposition testing*)

Ensayo o prueba para determinar una predisposición genética. No todas las personas con un resultado positivo del análisis manifestarán la enfermedad.

**Años de vida ajustados por calidad** (*Quality-adjusted life year – QALY*)

Años de vida salvados por una tecnología o servicio, ajustados según la calidad de esas vidas, como se determine mediante algún procedimiento de evaluación. El «QALY» es la unidad que se utiliza con más frecuencia para expresar los resultados del análisis de coste-utilidad.

**ARN** (*RNA*)

Ácido ribonucleico. Constituido por la sucesión de ribonucleótidos. Cada nucleótido contiene cualquiera de las siguientes bases: adenina, uridina, guanina, o citosina. También ver ARNm.

**ARN m** (*mRNA*)

Ácido ribonucleico (ARN) transcrito desde el ADN de un gen en el núcleo de la célula. El «ARN mensajero» -ARNm- sirve como una plantilla para la síntesis de la proteína; es decir, dicta la secuencia de aminoácidos del polipéptido, codificada por el gen.

**Biología** (*Biotechnology*)

Ver Recuadro A.

**Calidad de la atención** (*Quality of care*)

Evaluación de la atención médica en función de que aumente la probabilidad de resultados deseados por los pacientes y disminuya la probabilidad de resultados indeseados, en consonancia con el estado del conocimiento médico. Los elementos predominantes entre los resultados deseados por los pacientes, dependerán del estado de estos.

**Calidad de vida** (*Quality of life*)

En el contexto de investigación de efectividad y análisis coste-efectividad, la calidad de vida relacionada con la salud es «el valor asignado a la duración de vida y modificado por los deterioros, estados funcionales, percepciones y oportunidades sociales sobre los que influye la enfermedad, lesión, tratamiento o política sanitaria.»

**Costes directos no-médicos** (*Direct non-medical costs*)

Coste no-médico asociado con la provisión de servicios médicos, aunque no corresponda intrínsecamente a la intervención médica (ej. transporte de un paciente a un hospital).

**Costes indirectos** (*Indirect cost*)

Costes debidos a la disminución de la productividad ocasionados por la enfermedad o el tratamiento; puede calcularse por la pérdida de sueldos y otros medios.

**Costes intangibles** (*Intangible cost*)

Coste atribuido al dolor y el sufrimiento que se ocasionan como resultado de una enfermedad o un tratamiento.

**Costes médicos directos** (*Direct medical costs*)

Costes fijos y variables asociados directamente con una intervención de atención sanitaria; ej. sueldos de los profesionales.

**Cromosoma** (*Chromosome*)

Nucleoproteínas a lo largo de las que se ordenan los genes en el núcleo. En las células somáticas humanas, los cromosomas se disponen en 22 pares de autosomas, más dos cromosomas X en las mujeres, o un cromosoma X y otro cromosoma Y en los varones. Por lo tanto, cada célula contiene, normalmente, 46 cromosomas.

**Efectividad** (*Effectiveness*)

Probabilidad de que los individuos de una población determinada obtengan utilidad de una tecnología sanitaria aplicada a un problema concreto y en condiciones reales. Comparar con eficacia.

**Eficacia** (*Efficacy*)

Probabilidad de que los individuos de una población determinada resulten beneficiados por una tecnología sanitaria aplicada para un problema concreto en condiciones ideales. La eficacia generalmente se evalúa mediante ensayos controlados de un tratamiento experimental y bajo control de la condición clínica. Comparar con efectividad.

**Ensayo clínico** (*Clinical trial*)

Investigación sistemática de los efectos de materiales o métodos, ej. una tecnología médica, sobre humanos en un ámbito clínico. Los ensayos clínicos pueden ser aleatorizados, o no aleatorizados ej. un ensayo reducido para probar los principales efectos adversos de un fármaco.

**Enzima** (*Enzyme*)

Proteína con función catalizadora; es decir, que acelera la consecución del estado de equilibrio en una reacción química.

**Equidad** (*Equity*)

Imparcialidad en la asignación de recursos o tratamientos entre diferentes individuos o grupos.

**Especificidad** (*Specificity*)

Analítica: Probabilidad de que una prueba analítica sea negativa cuando no existe el analito en una muestra biológica.

Clínica: Probabilidad de que una prueba clínica sea negativa en una persona libre de una enfermedad, y que no desarrollará la enfermedad.

**Etiología** (*Aetiology*)

Causa o explicación de una enfermedad.

**Evaluación económica** (*Economic evaluation*)

Término colectivo para referirse a los análisis coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad, etc.

**Evaluación de tecnología sanitaria.** (*Health technology assessment*)

Análisis estructurado de una tecnología sanitaria, un conjunto de tecnologías relacionadas o un problema relacionado con la tecnología sanitaria, que se realiza con objeto de proporcionar elementos para sustentar la toma de decisiones.

**Expresión del gen** (*Gene expression*)

Proceso escalonado en el que una secuencia génica se convierte en una proteína funcional, fenotipo. Los principales pasos moleculares en este proceso son: la transcripción de una secuencia de ADN en ARN y traducción del ARN en la proteína. Ver ARN.

**Fenotipo** (*Phenotype*)

Expresión de un genotipo. El mismo genotipo se puede expresar de forma diferente en dos individuos semejantes, debido a las diferencias en otros *loci* del gen o a condiciones ambientales.

**Fiabilidad** (*Reliability*)

Reproducibilidad de una medición. Una medición es fiable si rinde resultados similares cada vez que se practica sobre muestras similares.

**Gen** (*Gene*)

Según la actual definición molecular, un gen consiste en todas las secuencias de ADN necesarias para producir un polipéptido funcional o producir ARN. En términos biológicos, un gen es una función hereditaria percibida al observar el efecto de una mutación.

**Genoma** (*Genome*)

Serie completa de los genes de un organismo o de una especie.

**Genotipo** (*Genotype*)

El par de alelos particular que un individuo posee en el *locus* del gen. Estos alelos se heredan uno de la madre y el otro del padre.

**Guías de práctica clínica** (*Clinical practice guidelines*)

El Instituto de Medicina define las guías de práctica clínica como «una declaración enunciada sistemáticamente para ayudar a médicos y pacientes en sus decisiones sobre la atención sanitaria apropiada para circunstancias clínicas específicas.» Sin embargo, también pueden desarrollarse guías con objetivos adicionales explícitos, como la contención del gasto.

**Heterocigoto** (*Heterozygote*)

Individuo que ha heredado dos alelos diferentes, uno de cada progenitor, en un *locus* del gen.

**Homocigoto** (*Homozygote*)

Individuo que ha heredado alelos idénticos, uno de cada progenitor, en un *locus* del gen.

**Información genética** (*Genetic information*)

Información sobre los genes, productos génicos o características hereditarias, que puede proceder de un individuo o un miembro de la familia.

**Investigación de la efectividad** (*Effectiveness research*)

Conjunto de actividades orientadas a identificar tecnologías y procedimientos y a desarrollar y depurar métodos que sustenten la identificación de una atención efectiva.

**Investigación de resultados** (*Outcomes research*)

Término usado, en principio, para describir una determinada línea de investigación en servicios de salud que se orienta a identificar las variaciones en los procedimientos médicos y sus respectivas consecuencias. También se ha aplicado a una amplia variedad de actividades vagamente relacionadas con lo anterior, aunque sin alcanzar un significado mucho más nítido. Ver investigación de efectividad.

**Línea germinal** (*Germline*)

Espermátidas y oocitos, así como las células que los originan, que tienen un único conjunto de cromosomas.

**Metabolito** (*Metabolite*)

Compuesto que interviene o se produce en una reacción enzimática. Si la enzima es inoperante, se acumulará el metabolito que interviene, mientras que el resultante se producirá en menor o nula cantidad.

**Morbilidad** (*Morbidity*)

Proporción en que una enfermedad o trastorno se da en una determinada población.

**Mortalidad** (*Mortality*)

Proporción de fallecimientos en una determinada población.

**Mutación** (*Mutation*)

Cualquier cambio en la secuencia de los nucleótidos del ADN.

**Nucleotido** (*Nucleotide*)

Unidad básica de ADN y ARN, que consta de una base púrica o pirimidínica; un azúcar, ribosa y desoxirribosa para ARN y ADN respectivamente; y fosfato.

**Pagador** (*Payer*)

Entidad que costea los servicios de atención sanitaria; ej. personas físicas o particulares; aseguradoras sanitarias; o programas públicos. Se denominan pagadores «terceros» o de «tercera parte» a los que no son receptores de los servicios sanitarios que sufragan; generalmente se trata de aseguradoras sanitarias.

**Penetrancia** (*Penetrance*)

Proporción de casos en que los organismos con un genotipo dado, expresan el fenotipo correspondiente. La penetrancia se considera «completa» si el fenotipo del gen en cuestión se expresa en el 100% de los casos; si no, se considera «incompleta». Expresa la probabilidad de que un individuo con un determinado genotipo patogénico desarrolle la enfermedad.

**Polimorfismo** (*Polymorphism*)

Presencia en la misma población de dos o más alelos distintos, variantes de secuencias, en *loci* determinados. Se admite que, al menos una de las variantes ha de presentarse con una frecuencia superior al 1%.

**Portador** (*Carrier*)

(1) Persona que ha heredado de alguno de sus progenitores un alelo que puede producir en su descendencia una enfermedad autosómica recesiva (sí la heredó de ambos padres).

(2) Mujer que en uno de sus cromosomas X posee un alelo que determina la enfermedad en varones.

**Predisposición genética** (*Genetic predisposition*)

Presencia de una variante en la constitución de los genes de un individuo o miembro de su familia que se puede identificar científicamente y que se asocia estadísticamente con mayor riesgo de expresar una discapacidad o una enfermedad física o mental; o de que la padezca su descendencia, sin que en el individuo en cuestión se exprese tal trastorno ni se manifiesten síntomas del mismo.

**Producto de expresión del gen** (*Gene product*)

ARNm o proteína codificada por un gen específico o, más propiamente, alelos del gen.

**Proteína** (*Protein*)

Cadena de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. En las proteínas que constan de más de una cadena polipeptídica, cada una de las cadenas es codificada por un gen diferente.



**Proveedor asistencial** (*Provider*)

Persona física o jurídica, organización, que proporciona servicios de asistencia sanitaria, ej. médicos, optometristas, hospitales, Servicios de Salud.

**Prueba genética** (*Genetic test*)

Cualquier prueba o ensayo de laboratorio sobre ADN humano, cromosomas, genes o productos génicos para diagnosticar la presencia de una variación genética asociada a la predisposición a una discapacidad o enfermedad genética del individuo o su descendencia; tal término también puede incluir el perfil del análisis del ADN.

**Resultado** (*Outcome*)

Cualquier consecuencia o efecto que proviene de la exposición a un factor causal, o de las intervenciones preventivas o terapéuticas.

**Revisión sistemática** (*Systematic review*)

Aplicación de métodos explícitos para identificar, localizar, recuperar y analizar sistemáticamente los datos publicados sobre un tema, con objeto de minimizar los sesgos y poder generalizar las conclusiones.

**RSE** (*EST*)

Rótulo o etiqueta expresada (RSE) se denomina a un fragmento de la secuencia de un clon del ADNc que corresponde a un ARNm. Por consiguiente, un RSE puede, usarse para identificar un gen expresado y como un «marcador» para localizar ese gen en el genoma.

**Técnicas de ADN recombinante** (*Recombinant DNA techniques*)

Procedimientos consistentes en escindir exactamente determinados segmentos de ADN e insertarlos en el ADN de otros organismos que pueden reproducir los segmentos iniciales millones de veces.

**Tecnologías sanitarias** (*Health technologies*)

Cualquier fármaco, dispositivo, procedimiento, sistema organizativo o de apoyo mediante los cuales se presta la asistencia sanitaria.

**Trastorno monogénico** (*Single-gene disorder*)

Trastorno, sea enfermedad o rasgo, producido por un único gen; bien a dosis única, trastornos dominantes en varones o hembras, o ligados al X en los varones; o bien a dosis doble, trastornos recesivos.

**Variable de resultado clínico** (*Clinical endpoint*)

Término para indicar cualquier variable de resultado que el director de una investigación clínica establezca como medición apropiada de un ensayo.

**Variable de resultado económico** (*Economic endpoint*)

Medida de coste-efectividad para establecer el valor económico de una tecnología sanitaria.

---

\* Las definiciones incluidas en este glosario son traducción de las contenidas en el original en inglés que provienen de las siguientes fuentes:

- CANADIAN COORDINATING OFFICE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (CCOHTA) (1994), *Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada*, CCOHTA, Ottawa.
- OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT (1994), *Identifying Health Technologies That Work*, Congress of the United States.
- Definitions included in the Senate Bill 4293 of the New York 219th General Assembly to amend the civil rights law and the insurance law, in relation to genetic testing.
- *Interim Principles of the Task Force on Genetic Testing of the NIH-DOE Working Group on Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) of Human Genome Research*.
- LEWIN, B. (1990), *Genes IV*, Cell Press, Cambridge, Massachusetts.
- ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (1997), «Biotechnology and Medical Innovation: Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health. Part I: Socio-economic Assessment of the Technology, the Potential and the Products», OCDE/GD(97)205 and <[http://www/oecd.org/dsti/sti/s\\_t/biotech/index.htm](http://www/oecd.org/dsti/sti/s_t/biotech/index.htm)>. OECD, Paris.

## PRINCIPALES PUNTOS DE VENTA DE LAS PUBLICACIONES OCDE

<b>ANIA</b> Bonn Centre t-Bebel-Allee 6 75 Bonn	Tel. (0228) 959.120 Fax: (0228) 959.12.17	E-mail: mundiprensa@tsai.es Internet: http://www.mundiprensa.es	Librairie des Sciences Politiques 30, rue Saint Guillaume 75007 Paris	Tel. 01.45.48.36.02
<b>RALIA</b> nformation Services Whitehorse Road, P.O.B 163 m, Victoria 3132	Tel. (03) 9210.7777 Fax: (03) 9210.7788	Mundi-Prensa Barcelona Consell de Cent No. 391 08009 - Barcelona	P.U.F. 49, boulevard Saint-Michel 75007 Paris	Tel. 01.43.25.83.40
<b>RIA</b> I & Co. n 31 l	Tel. (0222) 533.50.14 Fax: (0222) 512.47.31.29	Libreria de la Generalitat Palau Moja Rambla dels Estudis, 118 08002 - Barcelona	Librairie de l'Université 12a, rue Nazareth 13100 Aix-en-Provence	Tel. 04.42.26.18.08
<b>ICA</b> te Lannoy e du Roi Koningslaan 202 0 Bruxelles	Tel. (02) 538.51.69/538.08.41 Fax: (02) 538.08.41	(Suscripciones) Tel. (93) 318.80.12 (Publicaciones) Tel. (93) 302.67.23 Fax: (93) 412.18.54	Documentation Française 165, rue Garibaldi 69003 Lyon	Tel. 04.78.63.32.23
<b>IDA</b> f Publishing Company Ltd. anotek Road		<b>ESTADOS UNIDOS</b> OECD Washington Center 2001 L. Street N.W., Suite 650 Washington, D.C. 20036-4922	Librairie Decitre 29, place Bellecour 69002 Lyon	Tel. 04.72.40.54.54
<b>IA</b> i, Ont. K1J 9J3	Tel. (613) 745.2665 Fax: (613) 745.7660	Internet: washcont@oecd.org	Librairie Sauramps Le Triangle 34967 Montpellier Cedex 2	Tel. 04.67.58.85.15 Fax: 04.67.58.27.36
<b>IA</b> i, Ont. KIP 5R1	Tel. (613) 238.8985 Fax: (613) 238.6041	<b>FILIPINAS</b> International Booksource Center Inc. Rm 179/920 Cityland 10 Condo Tower 2 HV dela Costa Ext cor Valero St. Makati Metro Manila	A la Sorbonne Actual 23, rue de l'Hôtel-des-Postes 06000 Nice	Tel. 04.93.13.77.75 Fax: 04.93.80.75.69
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 1L6	Tel. (416) 363.3171 Fax: (416) 363.5963	<b>FINLANDIA</b> Akateeminen Kirjakauppa Keskuskatu 1, P.O. Box 128 00100 Helsinki	GRECIA Librairie Kauffman Stadiou 28 10564 Athens	Tel. (01) 32.55.321 Fax: (01) 32.30.320
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Agencia de suscripciones: P.O. Box 23 00100 Helsinki	<b>HONG KONG</b> Swindon Book Co. Ltd. Astoria Bldg. 3F 34 Ashley Road, Tsimshatsui Kowloon, Hong Kong	Tel. 2376.2062 Fax: 2376.0685
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	<b>*FRANCIA</b> OECD/OCDE Mail orders/Commandes par correspondance: 2, rue André-Pascal 75775 Paris Cedex 16	<b>HOLANDA-PAÍSES BAJOS</b> SDU Uitgeverij Plantijnstraat Externe Fondsen Postbus 20014 2500 EA's-Gravenhage Voor bestellingen:	Tel. (070) 37.89.880 Fax: (070) 34.75.778
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Internet: Compr.PUBSINQ@oecd.org	Subscription Agency/Agence d'abonnements: SWETS & ZEITLINGER BV Heereweg 347B P.O. Box 830 2160 SZ Lisse	Tel. 252.435.111 Fax: 252.415.888
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Órdenes por Minitel, Francia exclusivamente 36 15 OCDE	<b>HUNGRÍA</b> Euro Info Service Margitsziget, Európa Ház 1138 Budapest	Tel. (1) 111.60.61 Fax: (1) 302.50.35
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	OECD Bookshop/Librairie de l'OCDE: 33, rue Octave-Feuillet 75016 Paris	E-mail: euroinfo@mail.mata.vu Internet: http://www.euroinfo.hu/index.html	
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Dawson B.P. 40 91121 Palaiseau Cedex	<b>INDIA</b> Oxford Book and Stationery Co. Scindia House New Delhi 110001	Tel. (11) 331.5896/5308 Fax: (11) 332.2639
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Documentación Française 29, quai Voltaire 75007 Paris	E-mail: oxford.publ@access.net.in 17 Park Street Calcuta 700016	Tel. 240832
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Economica 49, rue Héricart 75015 Paris	<b>INDONESIA</b> Pdii Lipi P.O.Box 4298 Jakarta 12042	Tel. (21) 573.34.67 Fax: (21) 573.34.67
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Gilbert Jeune (Droit-Economie) 6, Place Saint-Michel 75006 Paris	<b>IRLANDA</b> Government Supplies Agency Publications section 4/5 Harcourt Road Dublin 2	Tel. 661.31.11 Fax: 475.27.60
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Librairie du Commerce International 10, Avenue d'Iéna 75016 Paris		
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Librairie Dunod Université Paris-Dauphine Place du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 75016 Paris		
<b>IA</b> i, Ont. QN MSH 3B8	Tel. (416) 860.1611 Fax: (416) 860.1608	Librairie Lavoisier 11, rue Lavoisier 75008 Paris		

**JDIA**  
: Menning  
/egi 18, Pósthólf 392  
ykjavík  
Tel. (1) 552.4240  
Fax: (1) 562.3523

**EL**  
:ta  
er Street  
x 34030  
em 91430  
Tel. (2) 652.84.90/1/2  
Fax: (2) 652.84.93

International  
x 13056  
iv 61130  
Tel. (3) 546.1423  
Fax: (3) 546.1442

:royil@netvision.net.il

nian Authority/Middle East:  
Information Services  
x 19502  
em  
Tel. (2) 627.16.34  
Fax: (2) 627.12.19

**A**  
a Commissionaria Sansoni  
ca di Calabria, 1/1  
Firenze  
Tel. (055) 64.54.15  
Fax: (055) 64.12.57

: licosa@ftbcc.it

rtolini 29  
Milano  
Tel. (02) 36.50.83

e e Libreria Herder  
Montecitorio 120  
Roma  
Tel. 679.46.28  
Fax: 678.47.51

a Hoeppli  
eppli 5  
Milano  
Tel. (02) 86.54.46  
Fax: (02) 805.28.86

a Scientifica  
ucio de Biasio 'Aeiu'  
ronelli, 6  
Milano  
Tel. (02) 48.95.45.52  
Fax: (02) 48.95.45.48

**N**  
Tokyo Centre  
Akasaka Building  
Akasaka Minato-ku  
107  
Tel. (81.3) 3586.2016  
Fax: (81.3) 3584.7929

**SLA**  
sity of Malaya Bookshop  
sity of Malaya  
x 1127, Jalan Pantai Baru  
Kuala Lumpur  
sia  
Tel. 756.5000/756.5425  
Fax: 756.3246

**CO**  
Mexico Centre  
o INFOTEC  
1 Fernando No. 37  
riello Guerra  
1 C.P. 14050  
, D.F.  
Tel. (525) 528.10.38  
Fax: (525) 606.13.07

: ocde@rtn.net.mx

**A ZELANDA**  
silation Services  
x 12418  
lon, Wellington  
Tel. (04) 496.5655  
Fax: (04) 496.5698

**NORUEGA**  
NIC INFO A/S  
Ostensjoveien 18  
P.O. Box 6512 Etterstad  
0606 Oslo  
Tel. (22) 97.45.00  
Fax: (22) 97.45.45

**PAKISTÁN**  
Mirza Book Agency  
65 Shahrah Quaid E-Azam  
Lahore 54000  
Tel. (42) 735.36.01  
Fax: (42) 576.37.14

**POLONIA**  
Ars Polona  
00-950 Warszawa  
Krakowskie Przedmiescie 7  
Tel. (22) 264760  
Fax: (22) 265334

**PORTUGAL**  
Livraria Portugal  
Rua do Carmo 70-74  
Apart. 2681  
1200 Lisboa  
Tel. (01) 347.49.82/5  
Fax: (01) 347.02.64

**REINO UNIDO**  
The Stationery Office Ltd.  
Órdenes por correo únicamente:  
P.O. Box 276, London SW8 5DT  
Información general  
Tel. (171) 873.0011  
Fax: (171) 873.8463

The Stationery Office Ltd.  
Órdenes por correo únicamente:  
49 High Holborn, London WC1V 6HB

Branches at Belfast, Birmingham, Bristol,  
Edinburgh, Manchester

**REPÚBLICA CHECA**  
National Information Centre  
NIS - prodejna  
Konvikská 5  
Praha 1-113 57  
Tel. (02) 24.23.09.07  
Fax: (02) 24.22.92.33

E-mail: nkposp@dec.niz.cz  
Internet: http://www.nis.cz

**SINGAPUR**  
Ashgate Publishing  
Asia Pacific Pte. Ltd.  
Golden Wheel Building, 04-03  
41 Kallang Pudding Road  
Singapore 349316  
Tel. 741.5166  
Fax: 742.9356

**SRI LANKA**  
Centre for Policy Research  
c/o Colombo Agencies Ltd.  
No. 300-304, Galle Road  
Colombo 3  
Tel. (1) 574240-573551-2  
Fax: (1) 575394-510711

**SUECIA**  
CE Fritzes A B  
S-106 47 Stockholm  
Tel. (08) 690.90.90  
Fax: (08) 20.50.21

Para publicaciones electrónicas únicamente:  
STATISTICS SWEDEN  
Informations service  
S-115 81 Stockholm  
Tel. 8 783.5066  
Fax: 8 783.4045

Agencia de suscripciones:  
Wennergren Williams Info A B  
P.O. Box 1305  
171 25 Solna  
Tel. (08) 705.97.50  
Fax: (08) 27.00.71

Liber distribution  
International organizations  
Fagerstagatan 21  
S-163 52 Spanga

**SUIZA**  
Maditec S.A. (Books and Periodicals/Livres  
et périodiques)  
Chemin des Palettes 4  
Case postale 266  
1020 Renens VD 1  
Tel. (021) 635.08.65  
Fax: (021) 635.07.80

Librairie Payot S.A.  
4, Place Pépinet  
CP 3212  
1002 Lausanne  
Tel. (021) 320.25.11  
Fax: (021) 320.25.14

Librairie Unilivres  
6, rue de Candolle  
1205 Genève  
Tel. (022) 320.26.23  
Fax: (022) 329.73.18

Agencia de suscripciones:  
Dynapresse Marketing S.A.  
38, Avenue Vibert  
1227 Carouge  
Tel. (022) 308.08.70  
Fax: (022) 308.07.99

Véase también:  
OECD Bonn Centre  
August-Bebel-Allee 6  
D-53175 Bonn (Alemania)  
Tel. (0228) 959.120  
Fax: (0228) 959.12.17

**TAILANDIA**  
Suksit Siam Co. Ltd.  
113, 115 Fuang Nakhon Rd.  
Opp. Wat Rajbopith  
Bongkok 10200  
Tel. (662) 225.9531/2  
Fax: (662) 222.5188

**TAIPEI**  
Good Faith Worldwide Int'l Co. Ltd.  
9th Floor, No. 118, Sec. 2  
Chung Hsiao E. Road  
Taipei  
Tel. (02) 391.7396/391.7397  
Fax: (02) 394.9176

**TRINIDAD Y TOBAGO**  
Systematics Studies Limited  
9 Watts Street  
Curepe  
Trinidad & Tobago, W. I.  
Tel. (1809) 645.3475  
Fax: (1809) 662.5654

E-mail: tobe@trinidad.net

**TÚNEZ**  
Grande Librairie Spécialisée  
Fendri Ali  
Avenue Haffouz Imm El-Intilaka  
Bloc B 1 Sfax 3000  
Tel. (216-4) 296.855  
Fax: (216-4) 298.270

**TURQUÍA**  
Kültür Yayınları Is-Türk, Ltd.  
Atatürk Bulvarı No. 191/Kat. 13  
06684 Kavaklıdere/Ankara  
Tel. (312) 428.11.40 Ext. 2458  
Fax: (312) 417.24.90

Dolmabahce Cad. No. 29  
Besiktas/Istanbul  
Tel. (212) 260.7188

Las suscripciones a las publicaciones periódicas de  
la OCDE pueden ser adquiridas en las agencias de  
suscripciones en todo el mundo.

Los pedidos provenientes de países donde la OCDE  
no ha designado aún un distribuidor pueden ser diri-  
gidas a: OCDE, Service des Publications, 2, rue  
André-Pascal, 75775  
Paris Cedex 16, France.