



336

Panorama Actual Med. 2010;
34 (septiembre): 581-704

Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

**Tolvaptán (*Samsca*®),
en hiponatremia
asociada a SIADH**

**Bazedoxifeno
(*Conbriza*®), en
osteoporosis**

**Saxagliptina
(*Onglyza*®), en
diabetes mellitus
tipo 2**

**Asesoramiento
farmacéutico en aftas**

**Ácidos grasos
hiperoxigenados
(AGHO), en úlceras
cutáneas**



Insuficiencia venosa crónica

1 **2010** **0**
Bilbao **Octubre** **Congreso**
Nacional
Farmacéutico

XVII Congreso Nacional Farmacéutico

*La farmacia al
servicio del paciente*

Inscríbete en
www.portalfarma.com

Bilbao

20, 21 y 22 de octubre de 2010

Palacio de Congresos y de la Música Euskalduna Jauregia

Organizado por:

Con la colaboración:



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS

COLEGIO
OFICIAL DE
FARMACÉUTICOS
DE BIZKAIA



BIZKAIKO
FARMAZILARIEN
ELKARGO
OFIZIALA

www.portalfarma.com

SECRETARÍA TÉCNICA



BGA ASESORES S.L.
Tfno.: 91 536 08 14
www.accionmedica.com

NÚM. 336 • SEPTIEMBRE 2010

DIRECTOR

Luis Amaro Cendón

REDACCIÓN

Santiago Cuéllar (*Coordinador*)

Antonio Blanes

Blanca Dauder

Luis M. Díez

Iván Espada

Cristina Fernández

Daniel Fernández

Buensuceso Fernández del Pozo

Blanca Gutiérrez-Colomer

Carmen López-Antuñano

Inés Madurga

Laura Martín

Carmen Megía

María Motero

Manuel Núñez

M. Carmen Parrondo

Elisa Ruiz

Raquel Varas

EDITA

Consejo General de Colegios Oficiales
de Farmacéuticos de España

Villanueva, 11 - 7.º - 28001 MADRID

Teléf. 91 431 25 60

Fax 91 432 81 00

E-mail: congral@redfarma.org

DEPÓSITO LEGAL

M. 19085-1977

ISSN

0210-1394

IMPRIME Y DISTRIBUYE

EGRAF, S. A.

Calle Luis I, núms. 3, 5 y 7

28031 MADRID

Soporte válido de revista n.º 44

© Copyright de los textos originales Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2006. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

MONODOSIS	582
REVISIÓN	
– <i>Insuficiencia venosa crónica</i>	583
NUEVOS FÁRMACOS	
Nuevos principios activos en España	
• Evaluados por AEMPS/EMA	590
• Comercializados	596
– <i>Tolvaptán (Samsca®), en hiponatremia asociada a SIADH</i>	599
– <i>Bazedoxifeno (Conbriza®), en osteoporosis</i>	606
– <i>Saxagliptina (Onglyza®), en diabetes mellitus de tipo 2</i>	616
Nuevos fármacos en el mundo	
• Nuevos medicamentos durante el año	625
• Terapias avanzadas	627
• Nuevos medicamentos huérfanos	629
Nuevos medicamentos en España	
Descripción	631
Estadísticas	634
Altas, bajas y modificaciones	635
Modificaciones	640
Nuevas indicaciones aprobadas	643
Principios activos y medicamentos	645
Alertas de la AEMPS	647
FARMACOVIGILANCIA	650
– <i>Levonorgestrel (Mirena®): perforación uterina.</i>	
– <i>Modafinilo: evaluación del beneficio/riesgo.</i>	
– <i>Ketoprofeno/Dexketoprofeno: evaluación beneficio/riesgo.</i>	
– <i>Destropropoxifeno: suspensión de comercialización.</i>	
– <i>Isotretinoína: reacciones adversas graves.</i>	
– <i>Medicamentos y conducción.</i>	
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	655
– <i>Resultados finales de la 6ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica, centrado en pacientes con trastornos del ánimo (I): dispensación de antidepresivos.</i>	
ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE	
– <i>Aftas</i>	663
ACTUALIDAD FARMACOTERAPÉUTICA	667
Aparato digestivo y metabolismo	
• <i>Diabetes: una estrategia para la prevención.</i>	
Sangre y órganos hematopoyéticos	
• <i>Hemorragia: ácido tranexámico reduce la mortalidad en hemorragias asociadas a traumatismos.</i>	
Antineoplásicos e inmunomoduladores	
• <i>Inmunodeficiencia combinada severa: terapia génica.</i>	
Aparato locomotor	
• <i>Artritis: celecoxib vs. diclofenaco/omeprazol.</i>	
FARMACOECONOMÍA	671
– <i>Coste del síndrome metabólico en hipertensos.</i>	
– <i>Eficiencia de los programas de prevención del tabaquismo.</i>	
– <i>Coste-efectividad a largo plazo de la alitretinoína en Suiza.</i>	
ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO	675
– <i>Internacional: Caídas, un problema mundial de salud pública.</i>	
– <i>Internacional: OMS alerta sobre resistencia a los antimicrobianos.</i>	
– <i>Internacional: Reducir las pruebas en animales, objetivo de la industria farmacéutica.</i>	
– <i>Internacional: Los tatuajes y el riesgo de transmisión de la hepatitis C.</i>	
– <i>Internacional: Ensayos de fase I, fin del secretismo.</i>	
FARMACIA VETERINARIA	
– <i>Clorpirifós: efectos sobre las esterasas y repercusión toxicológica sobre los seres vivos</i>	679
ACTUALIDAD EN PRODUCTOS SANITARIOS	
– <i>Ácidos grasos hiperoxigenados (AGHO) en el tratamiento y prevención de las úlceras por presión, úlceras vasculares y pie diabético</i>	695
FORMACIÓN CONTINUADA	702
CONGRESOS Y CURSOS	704

monodosis

• **Células madre para el corazón.** Un reciente trabajo ha demostrado que células madre adultas modificadas en laboratorio pueden curar, reparar y regenerar el tejido dañado del corazón. Las células madre aisladas de los pacientes tienen, normalmente, una limitada capacidad para reparar el corazón, pero la innovadora tecnología usada en este estudio, ha aumentado los beneficios regeneradores. Se obtuvieron células madre mesenquimales de la médula ósea de pacientes con enfermedades cardíacas. Las células madre de 2 de 11 individuos demostraron una capacidad inusual para reparar el corazón. Estas células madre mesenquimales fueron inyectadas en ratones con fallo cardíaco, que experimentaron una significativa recuperación de su función cardíaca y un aumento en la tasa de supervivencia a un año. Según los autores, estos resultados suponen la confirmación de los beneficios cardíacos que pueden aportar las células madre adultas «inteligentes».

– **Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, et al.** Guided Cardiopoiesis Enhances Therapeutic Benefit of Bone Marrow Human Mesenchymal Stem Cells in Chronic Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 721-34.

• **Nueva diana en el cáncer de ovario.** La inhibición de una proteína denominada SIK2 provoca que las células cancerígenas sea más sensibles al tratamiento con paclitaxel, según un reciente estudio, en el que se ha demostrado que los niveles de SIK2 están incrementados en aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de ovario y se asocia con una peor supervivencia. Los fármacos como paclitaxel, inhibidores de la mitosis, son usados con éxito para tratar una amplia variedad de tumores, aunque únicamente el 50% de las mujeres con cáncer de ovario responde satisfactoriamente a este tratamiento, no pudiéndose predecir aquellos pacientes más susceptibles. Se analizaron unas 800 muestras de ARN de interferencia para identificar las proteínas que eran sensibles a paclitaxel y se pudo determinar que SIK2 era capaz de regular la sensibilidad al paclitaxel y prevenir la división celular después de duplicar el ADN durante la fase proliferativa de las células cancerígenas. Según los autores, es una oportunidad para investigar la efectividad de las quimioterapias actuales modificando la sensibilidad de las células cancerígenas a los fármacos.

– **Ashour A, Lu Z, Jennings N, et al.** SIK2 Is a Centrosome Kinase Required for Bipolar Mitotic Spindle Formation that Provides a Potential Target for Therapy in Ovarian Cancer. *Cancer Cell* 2010; **18**: 109-21.

• **Chocolate en su justa medida.**

Un estudio realizado en mujeres ha demostrado que el consumo moderado de chocolate disminuye las probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca. La investigación analizó durante 9 años los datos de 31.823 mujeres suecas de 48 a 83 años a las que se les realizaron varias pruebas sobre hábitos alimentarios. Se analizaron los registros de hospitalizaciones y fallecimientos de Suecia entre 1998 y 2006. Los científicos estadounidenses descubrieron que las mujeres que comían entre 1 y 2 raciones por semana de chocolate presentaron un 32% menos riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca. No obstante, el consumo de al menos una ración al día o más no demostró ningún tipo de beneficio preventivo. La alta concentración de flavonoides del chocolate podría ser el origen de la mejora en la presión arterial que presentaron sus consumidoras, de forma coincidente con lo demostrado por estudios anteriores. Sin embargo, esta es la primera vez que se demuestra en una investigación a largo plazo que comer chocolate reduce específicamente el riesgo de insuficiencia cardíaca debido a los beneficios de los flavonoides, subrayan los autores.

– **Mostofsky E, Levitan E, Wolk A, et al.** Chocolate Intake and Incidence of Heart Failure: A Population-Based, Prospective Study of Middle-Aged and Elderly Women. *Circulation: Heart Failure* 2010; doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.944025.

Insuficiencia venosa crónica

Guzón Illescas O, Sabio García E,
Gómez González del Tánago P, Alonso Blas C,
Panadero Carlavilla FJ.

La insuficiencia venosa crónica (IVC) constituye el trastorno vascular más frecuente y se define como el estado permanente del sistema venoso, en el que existe dificultad para el retorno sanguíneo en los miembros inferiores; y que es debido tanto a anomalías morfológicas (dilatación venosa) como funcionales (reflujo y estasis venosa).

Es muy variable en cuanto la presentación clínica y afecta en diverso grado, hasta al 20-30%, a la población adulta; por lo que representa un problema sanitario de primera magnitud.

PREVALENCIA

Se calcula que en torno al 50% de la población adulta presenta alguna alteración venosa, si bien se estima que en torno al 30% (con variaciones según la población estudiada) presenta IVC. La prevalencia de este trastorno se incrementa con la edad; así, el porcentaje de población afectada aumenta hasta alcanzar el 50% si nos referimos exclusivamente al grupo de mayores de 50 años.

Con respecto a la aparición de complicaciones, éstas también están relacionadas con la edad del paciente; aproximadamente un 1% de los mayores de 60 años presenta úlceras venosas en relación con la IVC, con una duración media de 9 meses hasta la resolución de las mismas. Incluso el 20% de esas úlceras no curarán pasados dos años.

Esto representa un importante impacto tanto en la calidad de vida de los pacientes como en términos económicos, tanto directos (coste de tratamientos, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas) como indirectos (bajas laborales, disminución de productividad). En algunos trabajos se calcula que en torno al 1-3% del gasto sanitario en países desarrollados será destinado a esta patología.

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad se encuentran la edad avanzada, el sexo (con una incidencia de hasta 5 veces más en la mujer), los antecedentes familiares de IVC (hasta el 90% de riesgo de desarrollar IVC en caso de ambos progenitores afectados), el ortostatismo prolongado, la laxitud ligamentosa (pie plano, hernia inguinal), el hábito tabáquico, la vida sedentaria, el índice de masa corporal aumentado, los antecedentes personales de trombosis venosa (tanto profunda como superficial), los antecedentes traumáticos en miembros inferiores, los estados hiperestrogénicos y el embarazo. Aproximadamente en el 19% de los pacientes no podremos identificar ningún factor de riesgo predisponente.

TABLA 1
FACTORES DE RIESGO MÁS IMPORTANTES EN FUNCIÓN DEL SEXO PARA IVC

HOMBRES	
Vida sedentaria	(39,7%)
Sobrepeso	(29,2%)
Antecedentes familiares	(28,5%)
Profesión de riesgo	(18,7%)
MUJERES	
Embarazo	(67%)
Vida sedentaria	(50,4%)
Antecedentes familiares	(44,5%)
Sobrepeso	(42%)

No son aún bien conocidos, a pesar de su prevalencia en la población adulta, los factores que determinan la progresión, la evolución tórpida, de la IVC, una vez que ésta se ha establecido.

FISIOPATOLOGÍA

Existen dos sistemas venosos diferenciados en los miembros inferiores: el profundo (SVP) y el superficial (SVS) (Fig. 1) que se comunican entre sí a

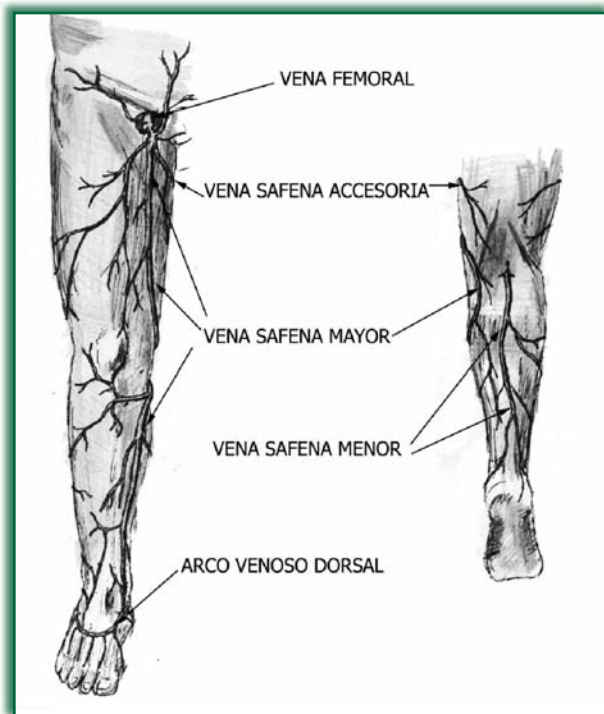


Fig. 1. Sistema venoso superficial, vista anterior y posterior.

través de las venas perforantes. El SVP alberga el 90% de la sangre venosa de los miembros inferiores y posee unas paredes más gruesas y de menor distensibilidad que el SVS.

El adecuado retorno venoso de los miembros inferiores se asegura mediante dos mecanismos complementarios. Por un lado están las válvulas bicúspides del sistema venoso (fig. 2), que impiden el retorno venoso retrógrado y permiten por tanto que el flujo posea dirección ascendente. Su presencia en los vasos se incrementa en función del aumento de la presión hidrostática (en la región distal del SVP las encontramos a intervalos de hasta 2 cm). Por otro lado está el sistema muscular de la pierna que actúa como una bomba que exprime las venas al contraerse, impulsando la sangre venosa en dirección centripeta contra la gravedad (en el ortostatismo), hacia la aurícula derecha. El propio músculo cardíaco, ejerce a su vez una función «aspirante» en la diástole, actuando como una bomba que «succiona» de alguna manera el contenido sanguíneo albergado en las venas, vasos de capacitancia.

En presencia de obstrucción venosa (**trombosis**), incompetencia del sistema valvular o contracción muscular inadecuada (situaciones de encamamiento prolongado, síndromes de inmovilidad,

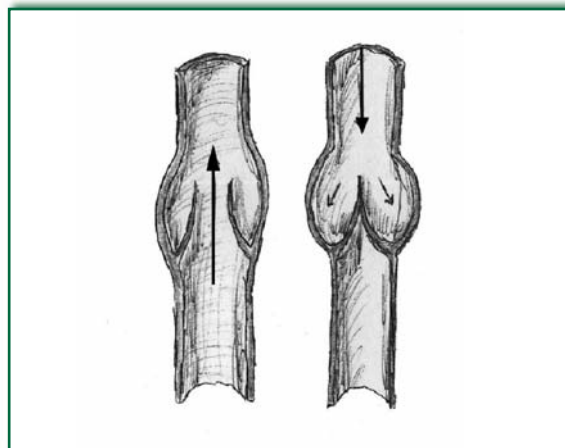


Fig. 2. Sistema valvular venoso.

trastornos medulares), el SVS alcanza presiones tan altas como 60-90 mmHg; con estas cifras hablamos ya de **hipertensión venosa**.

Este aumento de presión es el que inicia y perpetúa los cambios anatómicos asociados a la IVC:

- Anatómicos: incompetencia valvular, dilatación varicosa.
- Histológicos: alteración de la estructura de los capilares (microangiopatía de la hipertensión venosa), cambios endoteliales, acúmulo de fibrinógeno, extravasación de agua, eritrocitos y proteínas, inflamación crónica.
- Fisiológicos: abolición del reflejo de constricción de los precapilares arteriolas en relación con el ortostatismo.

Todos estos cambios son los responsables de la aparición de las complicaciones de la IVC (inflamación, infección, trombosis y necrosis tisular).

CLÍNICA

El diagnóstico de IVC es eminentemente clínico. En el abordaje inicial no debemos olvidar realizar una buena anamnesis enfocada a recoger la existencia previa de traumatismos, trombosis venosas, historia gineco-obstétrica, antecedentes familiares de IVC, tabaquismo, toma de anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva, etc...

La presentación clínica de la IVC es muy variada y abarca un amplio número de síntomas. Entre los más frecuentes encontramos:

- sensación de «pesadez» de miembros inferiores (MMII),
- dolor,
- prurito crónico (síntoma más frecuente en varones),
- calambres musculares,
- parestesias,
- edema.

El dolor debido a IVC está típicamente asociado al ortostatismo y mejora tanto con la deambulación (a diferencia del dolor por enfermedad arterial periférica que empeora con el ejercicio; como en la claudicación intermitente) como con el reposo manteniendo el miembro afectado en elevación.

En cuanto a los signos de IVC cabe mencionar que cerca del 20% de los pacientes que presentan síntomas de IVC no va a presentar ningún signo clínico; aunque en muchos de ellos el doppler venoso permite evidenciar alteraciones funcionales (reflujo venoso).

Los signos de IVC más importantes son:

- **Telangiectasias:** son una de las manifestación más frecuente. Se trata de venas dilatadas intradérmicas menores de 1 mm de grosor.
 - **Varicosidades:** venas dilatadas a nivel subcutáneo mayores de 3 mm de diámetro. La **varicorrugia** es el sangrado habitualmente por rascado o por microtraumatismos que se produce a partir de una vena varicosa. Si bien puede ser muy llamativo el sangrado, éste suele controlarse fácilmente, salvo cuando el paciente se encuentra anticoagulado por otra causa.
 - **Edema:** de localización inicial alrededor de los tobillos y que se presenta habitualmente al final del día. Empeora con el ortostatismo y puede llegar a afectar al resto de la pierna de forma progresiva. El edema de MMII afecta al 25-75% de los pacientes y se correlaciona con la gravedad de la IVC. En las mujeres empeora típicamente en relación con los embarazos y la menstruación debido al estado hiperestrogénico y al aumento de volumen circulante. Algunos datos que nos ayudan a diferenciar el edema secundario a IVC del edema de MMII de otra etiología son la ausencia de signos de insuficiencia cardíaca (ingurgitación yugular o crepitantes pulmonares) y la mala respuesta al tratamiento diurético (respuesta que sí se produciría en el edema secundario a insuficiencia cardíaca).
- También es sugerente de edema secundario a IVC el predominio o inicio unilateral y limitado a MMII (a diferencia del secundario a otros estados edematosos como la hipoalbuminemia). En pacientes en tratamiento antihipertensivo con calcioantagonistas dihidropiridínicos (amlodipino, manidipino, nifedipino...), uno de cuyos efectos secundarios más habituales es el edema de MMII, la ausencia de mejoría tras la retirada del fármaco también sugeriría una IVC subyacente. Aunque bien es cierto que el edema secundario a dihidropiridinas suele localizarse en la cara anterior de la tibia.
- **Pigmentación de la piel:** es habitual la presencia de pigmentación de color marrón o grisácea que se inicia a nivel de tobillo. Se debe al depósito de hemosiderina proveniente de la degradación de eritrocitos extravasados a la dermis a través de los capilares alterados.
 - **Dermatitis de éstasis:** se trata del signo más frecuente y temprano en aparición. Es un proceso inflamatorio que se presenta como un rash eczematoso con prurito y eritema.
 - **Atrofia blanca:** zonas parcheadas hipopigmentadas con telangiectasias en su interior y rodeadas de hiperpigmentación. Aparecen con más frecuencia en zonas perimaleolares y son zonas más propensas a la ulceración dado que se trata de áreas de fibrosis avascular.
 - **Lipodermatoesclerosis:** paniculitis fibrosa del tejido subcutáneo. Comienza como un área indurada en la cara medial del tobillo que con el tiempo puede afectar al miembro de forma circunferencial. Estos pacientes tienen mayor tendencia a padecer brotes de celulitis.
 - **Úlceras venosas:** es importante diferenciarlas de úlceras arteriales (más frecuentes en dedos y/o en zonas de presión que en regiones perimaleolares y que frecuentemente se acompañan de alteración en los pulsos distales); y de úlceras neuropáticas (la más frecuente ocurre en el pie diabético, y suelen acompañarse de alteración en los reflejos o en la sensibilidad vibratoria).
- Es de utilidad la **clasificación CEAP** (Clínica, Etiológica, Anatómica, Fisiopatológica) para documentar la gravedad de la IVC al inicio de la enfermedad y a lo largo de la evolución (tabla 2).

TABLA. 2
CLASIFICACIÓN CEAP (NICOLAIDES AN, 2000), RECOMENDADA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

La letra C evalúa los hallazgos clínicos	
C0	no hay signos visibles o palpables de lesión venosa
C1	presencia de telangiectasias o venas reticulares
C2	varices
C3	edema
C4	cambios cutáneos relacionados con la patología venosa sin ulceración 4a pigmentación o eccema 4b lipodermatoesclerosis o atrofia blanca: mayor predisposición para el desarrollo de úlceras venosas
C5	cambios cutáneos con úlcera cicatrizada
C6	cambios cutáneos con úlcera activa

Después del número se escribe la letra «A» si el paciente está asintomático y «S» si presenta síntomas.

La letra E se refiere a la etiología	
Ec	enfermedad congénita
Ep	enfermedad primaria o sin causa conocida
Es	enfermedad secundaria o con causa conocida (Sd. postrombótico, por ejemplo)
La A describe los hallazgos anatómicos encontrados con el Eco-Doppler	
	Venas superficiales (As)*
	Venas profundas (Ap)*
	Venas perforantes*

* Se añade un número en función de la vena afectada.

La P hace referencia a la fisiopatología	
PR	reflujo
PO	obstrucción
PR,O	ambos

DIAGNÓSTICO

La exploración debe llevarse a cabo en ortostatismo, y debe centrarse tanto en la palpación de los trayectos venosos como en la identificación de pulsos distales. La gravedad tanto de los síntomas como de los signos de IVC suele correlacionarse con la severidad del impedimento, de la dificultad, al reflujo venoso. Éste se define, utilizando el **eco-doppler**, como la existencia de flujo retrógrado y un tiempo de cierre valvular mayor de 0,5 segundos.

En general, los pacientes sintomáticos deben ser sometidos a esta prueba para evidenciar la naturaleza del reflujo así como su gravedad. Además, todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía deben tener un eco-doppler previo

para localizar la alteración anatómica susceptible de tratamiento. Es importante mencionar que la fiabilidad de esta prueba depende de la pericia y experiencia del explorador.

Otra prueba de obligada realización es el **índice tobillo-brazo (ITB)**, puesto que si es menor de 0,9 limitará el tratamiento (contraindicando el tratamiento con medias o vendajes compresivos, que comprometerían la circulación arterial del miembro). El ITB es el resultado de dividir la Presión Arterial Sistólica (PAS) de cada tobillo entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. En condiciones de normalidad la PAS no debe ser muy diferente entre los MMII y los miembros superiores: valores bajos permiten diagnosticar una enfermedad arterial periférica subyacente.

TRATAMIENTO

Medidas generales

- Elevación de MMII: la elevación durante 30 minutos 3 ó 4 veces al día de los MMII por encima del nivel del corazón mejora la microcirculación cutánea y reduce el edema de forma significativa.
- Ejercicio: caminar diariamente o practicar natación son actividades inexcusables para combatir la IVC. Además, varios estudios han demostrado mejoría en los parámetros hemodinámicos con ejercicios simples de flexión plantar.
- Evitar el sobrepeso.
- Evitar el estreñimiento (para prevenir el aumento de presión intraabdominal que favorece la IVC) y el uso de prendas muy apretadas a nivel abdominal que dificulten el retorno venoso.
- Recomendar calzado cómodo con un tacón de menos de 3 cm de altura.
- Evitar la exposición a fuentes de calor en MMII y la bipedestación inmóvil durante largos periodos.
- Masaje de MMII en dirección ascendente.
- Hidroterapia: basta con sumergirse o caminar en el agua para favorecer el retorno venoso.

Terapia compresiva

El empleo de medias compresivas es un componente esencial en el tratamiento de la IVC. Mejora la dinámica venosa reduciendo el reflujo, aumentando la velocidad del flujo venoso, favoreciendo el drenaje linfático y la microcircula-

ción cutánea y reduciendo la presión venosa. El tipo de media debe ser seleccionado cuidadosamente en función de la clínica (ver tabla 3).

Contraindicaciones para su uso:

- Absolutas: dermatitis alérgica, hipersensibilidad al tejido de la media, artritis reumatoide en fase aguda e isquemia arterial de extremidades con un índice tobillo/brazo menor o igual a 0,6.
- Relativas: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca derecha con mal control e índice tobillo/brazo entre 0,6-0,9.

Es importante recordar que aproximadamente el 20% de las úlceras de MMII tienen un origen mixto (venoso y arterial): antes de iniciar la presoterapia en presencia de lesión ulcerosa, hay que asegurarse del origen estrictamente venoso de la lesión para evitar el empeoramiento de la necrosis.

No se recomienda el uso de diuréticos los días previos a comenzar con el tratamiento compresivo y debe instruirse al paciente en su uso correcto insistiendo en la colocación matutina, antes incluso de levantarse de la cama.

A pesar de los claros beneficios de la presoterapia, la adhesión al tratamiento con medias de compresión por parte de los pacientes es escasa. Se apunta al prurito, a la sensación de rigidez, a la dificultad para la colocación adecuada y a la aparición de dermatitis como las principales causas de abandono del tratamiento.

Contamos además con la terapia de compresión neumática intermitente, que consiste en un cilindro que se coloca alrededor del miembro inferior y que lleva una cámara de aire que se infla y desinfla de forma periódica. Está indicada en pacientes con obesidad mórbida, lipodermatoesclerosis o edema muy severo, que no toleran las me-

TABLA 3
INDICACIONES PARA LAS MEDIAS DE COMPRESIÓN

CEAP (C)	Grado de compresión	Presión ejercida	Indicación
0,1	Ligero	<15 mmHg	Pacientes asintomáticos
1,2,3	Medio	15-20 mmHg	Pequeñas varicosidades, tirantez, edema leve
3	Moderado/Normal	20-30 mmHg	Varices o edema moderados, flebitis, tras tratamientos de ablación
4,5,6	Fuerte	30-40 mmHg	Varices o edema graves, úlceras previas, tras TVP, tras cirugía
X	Extra-fuerte	>40 mmHg	Linfedema

días de compresión como terapia inicial. Se recomienda su uso durante unas 4 horas diarias.

Cuidados de la piel

Debe mantenerse una correcta hidratación de la piel pudiéndose emplear para ello todo tipo de emolientes. El óxido de zinc puede ser útil para secar la piel que rodea las lesiones ulcerosas y para proporcionar una barrera impermeable frente a agentes irritantes.

La piel afectada por la IVC tiene gran tendencia a desarrollar sensibilización a fármacos; por ello es recomendable evitar el uso tópico de productos con demostrada capacidad de provocarla como la lanolina (presente en algunas cremas hidratantes), la neomicina tópica o el níquel.

El uso de corticoides tópicos de potencia media (como triamcinolona o betametasona) puede ser necesario para el tratamiento de la dermatitis por estasis, la dermatitis de contacto, la inflamación y el prurito. Hay que recordar que no es infrecuente la sensibilización incluso a los propios corticoides tópicos y que debe ser sospechado en aquellas dermatitis de contacto que no mejoran o incluso empeoran con el tratamiento corticoideo.

Existen gran variedad de apósitos que se utilizan en el manejo de las úlceras venosas y aunque ninguno ha demostrado clara superioridad sobre los demás, parece que aquellos con sulfadiazina argéntica son de gran utilidad. No obstante, el tratamiento último de las úlceras es un tema extenso que excede el propósito de este artículo.

Tratamiento farmacológico

Se han utilizado diversos fármacos en el tratamiento de la IVC, con efectividad diversa y cierta controversia; los que han mostrado ser eficaces en diversos estudios son:

- **Diuréticos:** deben ser restringidos a periodos cortos de tiempo y sólo deben utilizarse en casos de edema muy marcado. En general el edema secundario a IVC es difícil de movilizar con diuréticos y debemos vigilar al paciente estrechamente para evitar la depleción de volumen intravascular en exceso.
- **Ácido acetil salicílico:** parece que a dosis de 300 mg/día acelera la curación de las úlceras por IVC y está recomendado en pacientes con úlceras complicadas que no presenten contraindicación para su administración.
- **Antibióticos sistémicos:** deben reservarse para aquellos pacientes con datos de infección a nivel de lesión ulcerosa (fiebre, evolución rápida de la úlcera, eritema, linfangitis). El tratamiento empírico debe encaminarse a cubrir organismos gran positivos y negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Pentoxifilina:** eficaz en el tratamiento de las úlceras venosas, asociada o no a medidas de compresión. Puede producir trastornos gastrointestinales de carácter leve.
- **Estanozolol:** anabolizante hormonal que favorece la fibrinólisis y está indicado en el tratamiento de la lipodermatoesclerosis.
- **Escina (Castaño de indias):** ha probado reducir el edema y está indicado en aquellos pacientes que presenten contraindicación para el uso de terapias compresivas (como aquellos con enfermedad arterial periférica) puesto que a dosis de 50 mg dos veces al día ha demostrado una eficacia equivalente al uso de medias de compresión.
- **Diosmina:** algunos estudios apuntan a una mayor eficacia que la escina en reducción del edema, aunque hay datos contradictorios sobre su utilidad en el tratamiento de las úlceras.
- **Dobesilato cálcico:** eficacia controvertida.

TABLA 4
AGENTES VENOTÓNICOS DE USO MÁS FRECUENTE

VENOTÓNICOS	ESCINA	DIOSMINA	PENTOXIFILINA	DOBESILATO CÁLCICO
Nombre comercial	Feparil® Flebostasin® Provenen®	Daflon® Diosminil® Insuven®	Elorgan® Hemovas® Pentoxifilina Belmac® Retimax®	Doxium®
Posología	60-200 mg/24 horas en 2 ó 3 tomas.	300-1200 mg/24 horas	400 mg/8 horas	250-750 mg/24 horas

- **Iloprost:** análogo de la prostaciclina que se ha empleado por vía intravenosa para acelerar la curación de úlceras graves.

Tratamiento quirúrgico

Todo paciente con reflujo significativo o que presente complicaciones (como úlceras, varicorragias o tromboflebitis) debe ser remitido al especialista para su valoración.

Así mismo, aquellos pacientes con persistencia de síntomas o signos tras 6 meses de tratamiento conservador adecuado y con reflujo venoso documentado por eco-doppler serían subsidiarios de terapias invasivas.

- **Escleroterapia:** consiste en obliterar la vena afectada mediante inyección intravenosa de alguna sustancia o espuma irritante. Está indicada preferentemente en las telangiectasias, varices de pequeño tamaño y varices residuales postquirúrgicas.
- **Láser:** se trata de provocar fibrosis mediante la aplicación de láser que puede llevarse a cabo tanto de manera intravenosa como percutánea. Está indicada en telangiectasias de

masiado pequeñas como para acceder a ellas con escleroterapia, en pacientes alérgicos a las sustancias utilizadas en la técnica anterior o con fobia a las agujas y en aquellos en los que ha fracasado la escleroterapia.

- **Esclerosis por radiofrecuencia:** se aplica radiofrecuencia con un catéter endovenoso. Tiene un coste elevado aunque presenta alto porcentaje de éxito.
- **CHIVA (cura conservadora hemodinámica de la insuficiencia venosa ambulatoria):** este método puede estar indicado en cualquier paciente candidato a una fleboextracción por varices primarias. Tiene buenos resultados y dado que presenta pocas complicaciones, se puede aplicar en aquellos pacientes subsidiarios de fleboextracción, pero que presentan alguna contraindicación para la misma.
- **Fleboextracción:** parcial o completa de la vena safena asociada a la ligadura de las venas perforantes incompetentes. Continúa siendo al tratamiento más utilizado dado que proporciona muy buenos resultados. Aún así se estima en torno a un 30% las recurrencias a los 10 años.

Conclusiones

1. La insuficiencia venosa crónica constituye el trastorno vascular más prevalente y representa un importante problema de salud dado el impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes.
2. Presenta mayor incidencia en mujeres (hasta 5 veces más)
3. La clínica fundamental consiste en prurito, dolor, calambres y sensación de pesadez en MMII. Los signos fundamentales son: telangiectasias, varices, edema de MMII y dermatitis, hiperpigmentación y atrofia de la piel.
4. Las principales complicaciones son la lipodermatoesclerosis, las úlceras, la varicorragia y la tromboflebitis.
5. El abordaje de esta patología debe ser multidisciplinar con terapia compresiva, tratamiento médico y terapias invasivas en caso necesario. No hay que olvidar hacer hincapié en las medidas higiénico-posturales.

Bibliografía

- **J. Bergan, J., W. Schmid-Schönbein, G., et al.** Chronic venous disease (review article), *N Eng J Med* 2006; 355: 488-98.
- **Nicolaides AN.** Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* 2000; 102: e126-e163
- **C. Alguire, P., F. Eidt, J.** Overview and management of lower extremity chronic venous disease. Medical management of lower extremity chronic venous disease. Clinical evaluation of lower extremity chronic venous disease. UpToDate (revista electrónica) Versión 18.2 Fecha consulta Agosto 2010, disponible en <http://www.uptodate.com>
- Manual Varices de Semergen disponible en: <http://www.semergen.es/semergen/microsites/manuales/vasculopatias/varices.pdf>
- **Murphy, K.** Optimizing management of chronic venous insufficiency, *Medscape Radiology*, disponible en www.medscape.com, actualizado en marzo de 2003.
- **Veiras del Río, O., Rodrigo Pendás, J.A., Villa Estébanez, R.** Guía Fisterra de Insuficiencia Venosa Crónica, actualizada en Septiembre de 2007 y disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterra/>

Nuevos principios activos en España

Nuevos Principios Activos incluidos en Medicamentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y, en su caso, por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

En esta sección se reseñan los medicamentos ya autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y considerados de mayor interés para el profesional sanitario, pero **todavía en diferentes estadios previos a su comercialización efectiva**.

MEDICAMENTO	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	Fecha ¹
Asenapina (Sycrest[®])	Tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados con trastorno bipolar I en adultos	Antipsicótico. Actúa como antagonista de los receptores D2 de la dopamina y 5-HT2A de la serotonina, aunque su acción sobre otros receptores también puede contribuir a su efecto clínico. Ha mostrado en ensayos clínicos reducir los síntomas maníacos en el trastorno bipolar I (episodios maníacos de moderados a graves) y mantener este efecto hasta 12 semanas. La adición de sycrest como terapia adyuvante ha mostrado eficacia superior sobre el litio o valproato en monoterapia, reduciendo los síntomas maníacos en el trastorno bipolar I y manteniendo el efecto hasta las 12 semanas	6/2010
Canakinumab (Ilaris[®])	Tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS)	Anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta (IL-1 beta) del isotipo IgG1/κ completamente humano. Canakinumab se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios. Los pacientes de CAPS que presentan una sobreproducción incontrolada de IL-1 beta.	12/2009
Catumaxomab (Removab[®])	Tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en pacientes con carcinomas EpCAM positivos para los que no hay un tratamiento rutinario o ya no es viable.	Anticuerpo monoclonal híbrido de rata-ratón trifuncional que se dirige específicamente contra la molécula de adhesión de las células epiteliales (EpCAM) y el antígeno CD3. El antígeno EpCAM se sobreexpresa en la mayoría de los carcinomas. El CD3 se expresa en las células T maduras como componente del receptor de la célula T. El tercer lugar de unión funcional de la región Fc de catumaxomab permite su interacción con las células inmunitarias accesorias a través de los receptores Fcγ. Debido a las propiedades de unión de catumaxomab, se consigue que las células tumorales, las células T y las células inmunitarias accesorias entren en estrecho contacto. En consecuencia, se induce una reacción inmunitaria concertada frente a las células tumorales con diferentes mecanismos de acción, como la activación de las células T, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y fagocitosis. Esto da como resultado la destrucción de células tumorales.	6/2009

¹ Correspondiente a la fecha indicada y disponible en la web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.es>

MEDICAMENTO	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	Fecha ¹
Conestat alfa (<i>Ruconest</i> [®])	Tratamiento de los ataques agudos de angioedema en adultos con angioedema hereditario debido a deficiencia en el inhibidor de C1- esterasa	Inhibidor de C1- esterasa recombinante humano. El inhibidor de C1 controla la activación de ciertas proteínas del complemento, la coagulación y de los sistemas fibrinolíticos y de contacto que están involucrados en la inflamación.	6/2010
Degarelix (<i>Firmagon</i> [®])	Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente	Antagonista selectivo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que se une de modo competitivo y reversible a los receptores hipofisarios de GnRH produciendo una rápida disminución de la liberación de gonadotropinas, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículoestimulante (FSH) y, con ello, la reducción de la secreción de la testosterona (T) por los testículos. Se sabe que el carcinoma prostático es andrógeno-dependiente y que responde al tratamiento que anula el origen de los andrógenos. A diferencia de los agonistas de GnRH, los antagonistas no inducen la aparición de picos de LH que son responsables de la aparición de picos de testosterona/estimulación del crecimiento tumoral y que podrían producir un posible cuadro de síntomas al inicio del tratamiento.	4/2009
Denosumab (<i>Prolia</i> [®])	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fracturas. Reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales. Tratamiento de la pérdida ósea asociada al bloqueo androgénico en hombres con cáncer de próstata y con aumento de riesgo de fracturas.	Anticuerpo monoclonal humano que se une con alta afinidad y especificidad al ligando RANK (RANKL) previniendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y los osteoclastos. Inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.	12/2009
Dexametasona, implante intravítreo (<i>Ozurdex</i> [®])	Tratamiento de pacientes adultos con edema macular tras obstrucción venosa de rama retiniana u obstrucción de la vena central de la retina.	Corticosteroide de administración intravítrea que suprime la inflamación inhibiendo y actuando sobre los elementos clave de la respuesta inflamatoria, como edema, depósitos de fibrina, infiltración capilar y migración fagocítica. Actúa sobre el edema macular al traspasar las barreras oculares a la distribución de los medicamentos y prolongar la duración de su efecto en el ojo.	5/2010
Dronabinol/ Cannabidiol (<i>Sativex</i> [®])	Tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento.	Combinación de dos extractos de Cannabis sativa L, (delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol) en una solución para administración como spray oral.	7/2010

¹ Correspondiente a la fecha indicada y disponible en la web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.es>

MEDICAMENTO	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	Fecha ¹
Dronedarona (Multaq [®])	Prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente	Bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK(Ach), IKur, IKr, IKs) y que por lo tanto prolonga el potencial de acción cardíaca y los periodos refractarios (Clase III). También inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib) y las corrientes de calcio (Clase IV). Y antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas (Clase II).	12/2009
Eltrombopag (Revolade [®])	Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) crónica en adultos esplenectomizados que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides o inmunoglobulinas). Puede ser considerado como tratamiento de segunda línea en adultos no esplenectomizados en los que está contraindicada la cirugía.	Activa las vías intracelulares de la transcripción a través de los receptores de la trombopoyetina e incrementa la producción de plaquetas.	12/2009
Eslicarbazepina (Zebinix [®])	Terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial , con o sin generalización secundaria.	Estabiliza el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera posibiliten el disparo neuronal repetitivo.	5/2009
Estiripentol (Diacomit [®])	Indicado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato.	Aumenta los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos. Esto puede producirse por inhibición de la captación sináptica del GABA y/o inhibición de la GABA-transaminasa. También se ha demostrado que el estiripentol mejora la transmisión mediada por los receptores GABA _A en el hipocampo inmaduro de la rata y aumenta la duración media de apertura (pero no la frecuencia) de los canales de cloruro de los receptores GABA _A por medio de un mecanismo de tipo barbitúrico. El segundo efecto del estiripentol se basa principalmente en la inhibición metabólica de diversas isoenzimas, en particular CYP450 3A4 y 2C19, que intervienen en el metabolismo hepático de otros fármacos antiepilépticos.	11/2009
Febuxostat (Adenuric [®])	Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido deposición de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).	Disminuye la concentración de ácido úrico en suero mediante la inhibición selectiva de la xantina oxidasa.	3/2010
Indacaterol (Onbrez [®])	Tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) .	Agonista beta2-adrenérgico de larga duración, con actividad agonista en los receptores beta2 que es más de 24 veces superior a la observada en los receptores beta1 y 20 veces mayor que la registrada en los receptores beta3. Los efectos farmacológicos de los agonistas de los adenosreceptores beta2, son atribuibles, al menos en parte, a la estimulación de la adenil ciclasa intracelular, la enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (monofosfato cíclico). El aumento de los niveles de AMP cíclico, causa relajación del músculo liso bronquial.	1/2010

¹ Correspondiente a la fecha indicada y disponible en la web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.es>

MEDICAMENTO	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	Fecha ¹
Liraglutida (Vicotza [®])	Tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 , en combinación con metformina y/o una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con un control glucémico insuficiente.	Liraglutida es un análogo de GLP-1 con un 97% de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une al receptor GLP-1 y lo activa. El receptor GLP-1 es el objetivo del GLP-1 nativo, una hormona incretina endógena que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa en las células beta pancreáticas.	7/2009
Mebrofenina (Bridatec [®])	Uso diagnóstico por imagen , con marcaje con solución inyectable de pertechnetato (99mTc) de sodio, en: – Gammagrafía hepatobiliar. – Estudios de la función hepatobiliar.	Se une a las proteínas plasmáticas y es transportada hasta el hígado. El aclaramiento plasmático se produce rápidamente, y menos del 1% de la actividad administrada permanece 1 hora después de la inyección. Los hepatocitos la captan mediante transporte activo, de manera similar a la bilirrubina, alcanzando el pico de actividad en el hígado en 12 minutos.	1/2010
Mifamurtida (Mepact [®])	Tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa	La mifamurtida es el muramil tripéptido fosfatidil etanolamina, (MTP-PE), derivado sintético del muramil dipéptido (MDP), un componente de las paredes celulares de las especies de Mycobacterium que es el estimulante del sistema inmune más pequeño que existe en la naturaleza. Tiene efectos inmunoestimulantes similares al MDP natural, con la ventaja adicional de una semivida más larga en el plasma. MEPACT es una formulación liposómica diseñada específicamente para administrarse mediante perfusión intravenosa y alcanzar in vivo a los macrófagos. El MTP-PE es un ligando específico del NOD2, un receptor que se encuentra fundamentalmente en monocitos, células dendríticas y macrófagos. MTP-PE es un activador potente de monocitos y macrófagos. La activación de los macrófagos humanos mediante MEPACT está asociada con la producción de citocinas, incluido el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8, y IL-12 y moléculas de adhesión, incluido el antígeno 1- (LFA-1) asociado a la función de los linfocitos y la molécula-1 (ICAM-1) de adhesión intercelular. Los monocitos humanos tratados in vitro destruyeron las células alogénicas y autólogas del tumor (incluido el melanoma, carcinoma de ovarios, de colon y renal), pero no tenían toxicidad para las células normales.	4/2010
Ofatumumab (Arzerra [®])	Tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica refractarios al tratamiento con fludarabina y alemtuzumab. Es un medicamento huérfano.	Anticuerpo monoclonal que se une a CD20, un marcador de la superficie celular de los linfocitos B, provocando la lisis celular por citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.	1/2010
Pazopanib (Votrient [®])	Tratamiento de primera línea del carcinoma avanzado de células renales y para pacientes que han recibido tratamiento previo con citocinas para la enfermedad avanzada.	Antineoplásico inhibidor de la <i>proteína cinasa</i> que inhibe múltiples receptores implicados en angiogénesis, crecimiento de tumores y progresión metastásica del cáncer.	2/2010

¹ Correspondiente a la fecha indicada y disponible en la web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.es>

MEDICAMENTO	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	Fecha ¹
Pleraxifor (<i>Mozobil</i> [®])	Indicado, en combinación con G-CSF, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilicen con dificultad	Antagonista selectivo reversible del receptor de quimiocina CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor derivado de células estromales 1 α (SDF-1), también conocido como CXCL12. Este efecto parece dar lugar a la aparición tanto de células maduras como pluripotentes en la circulación sistémica. Las células CD34+ movilizadas por plerixafor son funcionales y capaces de recuperarse con capacidad de repoblación a largo plazo.	11/2009
Regadenoson (<i>Brinavess</i> [®])	Vasodilatador coronario selectivo para uso como agente de estrés farmacológico para tomografía (SPECT) miocárdica de perfusión en pacientes adultos incapaces de realizar una prueba de esfuerzo adecuada	Agente de estrés farmacológico de corta duración para tomografía (SPECT) miocárdica de perfusión ya que tiene una baja afinidad selectiva por el receptor de la adenosina en la superficie celular A2A-AdoR, tiene alta capacidad para aumentar el flujo sanguíneo y preferiblemente causa mayor vasodilatación coronaria que periférica en modelos animales. Aumenta selectivamente el flujo sanguíneo coronario minimizando al mismo tiempo algunos de los efectos secundarios causados por los agentes de estrés farmacológico actualmente autorizados.	6/2010
Roflumilast (<i>Daxas</i> [®])	Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV1 post-broncodilatador de menos del 50% del teórico) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con historia de exacerbaciones frecuentes, añadido al tratamiento con broncodilatadores.	Antiinflamatorio que actúa sobre la inflamación sistémica y pulmonar asociada a la EPOC. Roflumilast reduce la actividad de la fosfodiesterasa 4, una enzima importante en la patogénesis de la EPOC. Reduce la inflamación pulmonar, el estrechamiento de las vías respiratorias y alivia los síntomas respiratorios en adultos con EPOC grave.	4/2010
Silodosina (<i>Urorec</i> [®] , <i>Sylodix</i> [®])	Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata .	Antagonista selectivo de los adrenoreceptores 1 α . El bloqueo de estos receptores provoca relajación de la musculatura lisa de la próstata, de la base de la vejiga, del cuello de la vejiga, de la cápsula prostática y la uretra prostática, reduciendo la resistencia a la salida de la vejiga.	11/2009
Tiotepa (<i>Tepadina</i> [®])	En combinación con otros quimioterápicos, con o sin irradiación corporal total, como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades hematológicas en pacientes adultos y pediátricos, y cuando la quimioterapia a altas dosis con apoyo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es apropiada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.	Agente antineoplásico alquilante no específico relacionado química y farmacológicamente con la mostaza nitrogenada, con capacidad citotóxica y mieloablativa.	12/2009
Tocofersolan (<i>Vedrop</i> [®])	Tratamiento de déficit de vitamina E producido por la malabsorción intestinal en pacientes pediátricos con colestasis congénita crónica o colestasis hereditaria crónica.	Profármaco de tocoferol.	12/2009

¹ Correspondiente a la fecha indicada y disponible en la web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.es>

MEDICAMENTO	INDICACIONES	MECANISMO DE ACCIÓN	Fecha ¹
Vernakalant (Brinavess [®])	Reversión rápida de la fibrilación auricular de comienzo reciente a ritmo sinusal en adultos	Antiarrítmico que actúa preferentemente en la aurícula prolongando la refractariedad auricular, de manera que enlentece la conducción auriculoventricular de forma dependiente de la frecuencia cardíaca.	6/2010
Veraglucerasa alfa (Vpriip [®])	Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1	Forma recombinada purificada de la enzima liposomal humana glucocerebrosidasa que transforma el glucocerebrósido en glucosa y ceramida.	6/2010
Vinflunina (Javlor [®])	Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.	La vinflunina se une a la tubulina en los lugares de unión de la vinca o en sus proximidades inhibiendo su polimerización en microtúbulos, lo que conduce a la supresión del fenómeno denominado «tread-milling» (flujo de subunidades de los filamentos y microtúbulos a lo largo de los polímeros), alteración de la dinámica de los microtúbulos, detención de la mitosis y apoptosis.	12/2009

¹ Correspondiente a la fecha indicada y disponible en la web oficial de la AEMPS: <http://www.aemps.es>

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN ESPAÑA (2010)

COMERCIALIZADOS

Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	Huérfano	PAM
Bazedoxifeno	Conbriza	↑					♣♣	Osteoporosis	Wyeth		336
Certolizumab pegol	Cimzia						♣	Artritis reumatoide	UCB		335
Ciclesonida	Alvesco		↑				♣♣	Asma	Nycomed		331
Epoetina theta	Eporatio						♣	Anemia	Ratiopharm		333
Gefitinib	Iressa						♣	Cáncer de pulmón no microcítico	AstraZeneca		331
Golimumab	Simponi				↑		♣♣	Artritis reumatoide	Schering Plough		335
Lacosamida	Vimpat		↑	↑			♣♣	Epilepsia	UCB		331
Ranolazina	Ranexa	↑	↑				♣♣	Angina de pecho	Menarini		332
Saxagliptina	Onglyza						♣	Diabetes mellitus tipo 2	Bristol Myers Squibb		336
Tolvaptán	Samsca	↑	↑		↑		♣♣♣	Hiponatremia asociada a SIADH	Otsuka		336
Ulipristal	EllaOne	↑					♣♣	Anticoncepción de emergencia	HRA Pharma		330
Virus Encefalitis Japonesa	Ixiaro	↑	↑				♣♣	Profilaxis encefalitis japonesa	Novartis		330

COMERCIALIZADOS POR GRUPOS

Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio
A. Tracto alimentario y metabolismo	Saxagliptina	Onglyza	Bristol Myers Squibb
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	Epoetina theta	Eporatio	Ratiopharm
C. Aparato cardiovascular	Ranolazina	Ranexa	Menarini
	Tolvaptán	Samsca	Otsuka
G. Terapia genitourinaria	Bazedoxifeno	Conbriza	Wyeth
	Ulipristal	EllaOne	HRA Pharma
J. Terapia antiinfecciosa	Virus Encefalitis Japonesa	Ixiaro	Novartis
L. Anticancerosos y terapia inmunomoduladora	Certolizumab pegol	Cimzia	UCB
	Gefitinib	Iressa	AstraZeneca
	Golimumab	Simponi	Schering Plough
N. Sistema nervioso	Lacosamida	Vimpat	UCB
R. Aparato respiratorio	Ciclesonida	Alvesco	Nycomed

SISTEMA DE VALORACIÓN DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA: NIVELES Y CRITERIOS EMPLEADOS EN PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO

Valoración global

Se valora el **grado de innovación** (es decir, lo que aporta de nuevo o de mejora sobre lo disponible), **no el grado de utilidad terapéutica**. La valoración se hace coincidiendo con la comercialización del medicamento. Se trata, por consiguiente, de una **valoración provisional** de la innovación realizada en función de la evidencia clínica públicamente disponible.

Existen cuatro posibles niveles, adjudicados en función de la naturaleza de la(s) innovación(es) presentes en el nuevo medicamento, siempre en relación al arsenal terapéutico disponible clínicamente en España en el momento de la comercialización:

- **SIN INNOVACIÓN.** No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas (♣).
- **INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar (♣♣).
- **INNOVACIÓN IMPORTANTE.** Aportación sustancial a la terapéutica estándar (♣♣♣).
- **INNOVACIÓN EXCEPCIONAL.** Cubre la ausencia de una alternativa terapéutica farmacológica (laguna terapéutica) para indicaciones terapéuticas clínicamente muy relevantes (♣♣♣♣).

COMERCIALIZADOS POR LABORATORIOS

Laboratorio	Principio activo	Medicamento
AstraZeneca	Gefitinib	Iressa
Bristol Myers Squibb	Saxagliptina	Onglyza
HRA Pharma	Ulipristal	EllaOne
Menarini	Ranolazina	Ranexa
Novartis	Virus Encefalitis Japonesa	Ixiaro
Nycomed	Ciclesonida	Alvesco
Otsuka	Tolvaptán	Samsca
Ratiopharm	Epoetina theta	Eporatio
Schering Plough	Golimumab	Simponi
UCB	Certolizumab pegol	Cimzia
	Lacosamida	Vimpat
Wyeth	Bazedoxifeno	Conbriza

Criterios de innovación

Se distinguen dos niveles de evidencia científica para los aspectos innovadores de los nuevos medicamentos:

- Evidencia clínica: mediante estudios controlados específicamente diseñados y desarrollados para demostrar lo que pretende ser un avance o mejora sobre la terapia estándar.
- Potencialidad: existencia de aspectos en el medicamento que racionalmente podrían mejorar la terapéutica actual, pero que no han sido adecuadamente demostradas mediante ensayos clínicos, bien por motivos éticos o bien por imposibilidad de realización en el momento de la comercialización del nuevo medicamento: perfil de interacciones, mecanismos nuevos que permiten nuevas vías terapéuticas, nuevos perfiles bioquímicos frente a mecanismos de resistencia microbiana, posibilidad de combinar con otros medicamentos para la misma indicación terapéutica, efectos sobre el cumplimiento terapéutico (por mejoras en la vía, número de administraciones diarias, etc.), mejora de la eficiencia, etc.

El valor de los datos comprobados mediante ensayo clínico controlado es determinante en la valoración de la innovación, mientras que las potencialidades sólo pueden ser valoradas accesoriamente, como aspectos complementarios de esta valoración. En ningún caso, un medicamento es valorado con un nivel de **innovación importante** en función de sus ventajas potenciales, si no aporta otras ventajas demostradas clínicamente.

Se distinguen cinco tipos de innovación: clínica, molecular, toxicológica, físico-química y económico-tecnológica. La fundamental y determinante es la novedad clínica:

A. NOVEDAD CLÍNICA: Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar

- a) *Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica en ausencia de alternativas terapéuticas (farmacológicas o no).*
- b) *Relevancia clínica del resultado de la intervención:* Curación, prevención, mejoría global, mejoría parcial (sólo determinados síntomas), incremento de la duración de la supervivencia, duración de la respuesta, etc.

- c) *Porcentaje de pacientes objetivamente beneficiados por el tratamiento:* en relación a placebo, a tratamientos comparadores activos estándar (farmacológicos o no), efectos específicos sobre grupos particulares de pacientes (edad, sexo, nivel de gravedad, circunstancias fisiopatológicas especiales, etc.).
- d) *Rapidez absoluta y relativa con que se perciben los resultados de la intervención.*
- e) *Prevalencia y morbi/mortalidad de la patología para la que ha sido autorizado el medicamento.*
- f) *Posibilidad de asociar con otros tratamientos actualmente en vigor.*
- g) *Utilidad en cuadros refractarios a los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado.*
- h) *Pautas posológicas más cómodas y/o eficientes que las correspondientes a la terapéutica estándar.*
- i) *Reducción del riesgo de emergencia de cepas microbianas resistentes.*
- j) *Efectos sobre la calidad de vida de los pacientes:* contrastados mediante variables o ensayos clínicos específicos.
- k) *Evidencia clínica disponible:* Cantidad y calidad de los ensayos clínicos disponibles:
 - i. Número de ensayos clínicos controlados y número de pacientes estudiados en ellos.
 - ii. Calidad¹ de la evidencia clínica (en orden decreciente):
 1. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados, bien diseñados².
 2. Ensayos controlados NO randomizados, pero bien diseñados.
 3. Estudios de cohortes (prospectivos o retrospectivos) o de caso-control bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
 4. Series múltiples comparadas en el tiempo con o sin grupo control y estudios con resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
 5. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de los comités de expertos.

¹ Basado en la clasificación de niveles de evidencia científica de la USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force), del CDER (Centre for Drug Evaluation and Research), perteneciente a la FDA (Food and Drug Administration), de Estados Unidos.

² Un diseño adecuado de ensayo clínico debe contemplar, básicamente: Definición de objetivos (hipótesis de partida coherente, objetivos clínicos y análisis de los subgrupos de pacientes); criterios adecuados de selección cuantitativa y cualitativa, y aleatorización, de pacientes; definición del tratamiento en los grupos experimental y control (placebo, comparadores activos estándar); variables principal y secundarias de valoración adecuadas a la indicación terapéutica; duración del estudio adecuada a la indicación terapéutica y un diseño estadístico apropiado (intervalo de confianza estrecho, etc.).

B. NOVEDAD MOLECULAR: Incorpora variaciones significativas en la estructura molecular y/o en el mecanismo de acción, potencialmente útiles

- a) *Mecanismo de acción innovador* frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.
- b) *Mecanismo de acción parcialmente diferente* (con «dianas terapéuticas» parcialmente coincidentes con otros fármacos), siempre que esta diferencia tenga alguna repercusión clínica relevante.
- c) *Cabeza de serie de una nueva línea molecular*: Medicamento con una estructura molecular sustancialmente diferente de la correspondiente a los fármacos utilizados anteriormente en la misma indicación.

C. NOVEDAD TOXICOLÓGICA: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar

- a) Ausencia o reducción de la frecuencia y/o de la intensidad con que se manifiestan los efectos adversos más comunes y los más graves clínicamente asociados a los tratamientos alternativos.
- b) Perfil toxicológico sustancialmente diferente de la terapia estándar.
- c) Menor potencial de interacciones.

D. NOVEDAD FÍSICO-QUÍMICA: Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia potencial o demostrada en las condiciones de uso y en la respuesta del paciente

- a) Vías y/o dispositivos de administración sustancialmente más seguros y/o cómodos para el paciente.
- b) Mayor linealidad de la farmacocinética.
- c) Mejoras en el espectro de incompatibilidades físico-químicas, etc.

E. NOVEDAD ECONÓMICO-TÉCNICA: Mejora algún aspecto farmacoeconómico y/o farmacotécnico

- a) Reduce costes, de cualquier tipo, sobre otras terapias alternativas, farmacológicas o no, demostrado mediante estudios farmacoeconómicos realizados en el mismo entorno del uso y, preferiblemente, en las condiciones de uso real en España.
- b) Obtenido mediante tecnologías más eficaces, baratas o seguras, o a partir de fuentes no limitantes, en relación con la terapéutica farmacológica estándar.

TOLVAPTAN

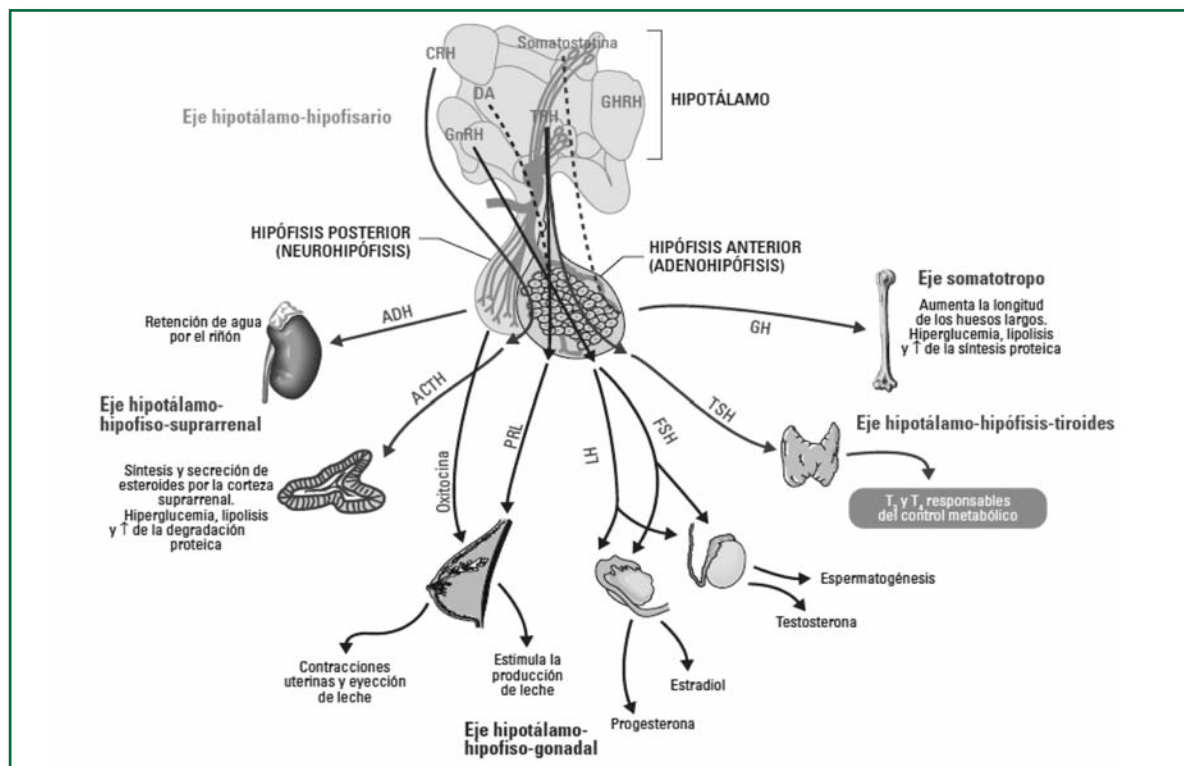
▲ **SAMSCA® (Otsuka)**

SÍNDROME DE LA SECRECIÓN INADECUADA DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

La hipófisis es una pequeña glándula –no más grande que un guisante– localizada en la silla turca del hueso esfenoidal, por la que se conecta con el hipotálamo a través del *infundibulum* o tallo hipotálamo-hipofisario. El hipotálamo pertenece tanto al sistema nervioso como al endocrino, convirtiéndose en el principal centro integrador común de control de la función de los órganos endocrinos,

mediante vías neuronales y hormonales. Influído por impulsos recibidos del SNC, controla y modula el funcionamiento de la hipófisis, merced a su íntima relación tanto anatómica como funcional. A su vez, las hormonas hipofisarias modulan a los centros hipotalámicos mediante un *feedback* corto. Tal es el grado de integración de ambos que al conjunto se lo denomina **sistema hipotálamo-hipofisario**.

La hipófisis tiene dos partes anatómica y funcionalmente distintas. La **anterior** o **adenohipófisis** y la **posterior** o **neurohipófisis**. La primera supone el 75% del peso total; sus células son de tipo epitelial glandular y secretan varias hormonas.



FE DE ERRATAS

En el número 335 de *Panorama Actual del Medicamento*, en la sección *Nuevos principios activos en España*, se deslizó un error, al atribuirse la titularidad de **Certolizumab pegol (Cimzia®)** a los laboratorios Schering Plough, cuando en realidad corresponde a los laboratorios **UCB Pharma**.

Por su parte, la neurohipófisis contiene axones y terminales axónicas de cerca de 5.000 neuronas, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo. En los cuerpos neuronales situados en el hipotálamo es donde en realidad se generan las hormonas de la hipófisis posterior (oxitocina y vasopresina), de forma que ésta actúa como un mero reservorio de hormonas. Los axones atraviesan el tallo hipotálamo-hipofisario, generando una conexión directa entre el hipotálamo y la neurohipófisis.

La **hormona antidiurética** (ADH, *vasopresina*) es un nonapéptido que se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, desde donde desciende por los axones para almacenarse en la neurohipófisis, que la libera a la sangre en situaciones de hiperosmolaridad del plasma o hipovolemia (aumento de la concentración osmolar en la deshidratación o disminución del volumen plasmático, como ocurre en una hemorragia).

En la ADH humana el aminoácido que ocupa la posición 8 del péptido es la arginina, por lo que la hormona es denominada también *arginina-vasopresina*, para diferenciarla de la ADH producida en algunas otras especies animales, en la que el aminoácido existente en tal posición relativa es la lisina (*lisina-vasopresina* o *lipresina*). La modificación de esta molécula con fines farmacológicos ha conducido a análogos de distinta potencia y duración de acción, como la *desmopresina*, cuyo efecto antidiurético es unas 12 veces superior al de la ADH, mientras que su potencia vasopresora es mucho menor.

La acción renal de la ADH es fundamental para regular el contenido de agua del organismo. Actúa sobre receptores V_2 , situados en la membrana basolateral de las células del túbulo colector, que están asociados a *proteínas Ga* por lo que su activación estimula la *adenilciclasa*, con activación de la *proteincinasa A* dependiente de AMPc. Esta última fosforila varias proteínas, entre ellas la *acuaporina 2*, que forma canales para la reabsorción de agua en las células del túbulo colector.

La vasopresina produce contracción del músculo liso de los vasos, lo que provoca vasoconstricción generalizada a nivel cutáneo, coronario y esplácnico. Esta acción está mediada por receptores V_1 , la unión de la ADH al receptor V_1 activa la *fosfolipasa D* (que produce DAG, que activa la *proteincinasa C*) y la *fosfolipasa A₂*, que libera ácido araquidónico para producir eicosanoides.

A nivel hipofisario, la vasopresina aumenta la liberación de ACTH. La ADH también estimula la

glucogenólisis y la agregación plaquetaria vascular. Además de sus funciones hormonales, la ADH actúa como neuromodulador en el SNC, donde se encuentra ampliamente distribuida y podría intervenir en los procesos de aprendizaje y memoria.

Cuando la vasopresina es producida en cantidades insuficientes o no es funcional aparece la **diabetes insípida**, que se caracteriza por la incapacidad renal para concentrar la orina, lo que origina diuresis de hasta 18 litros diarios de una orina muy diluida. Por el contrario, la producción excesiva (primaria o secundaria) de ADH conduce al denominado **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética** (SIADH), cuyas manifestaciones patológicas derivan fundamentalmente de unos niveles de sodio en sangre drásticamente disminuidos (**hiponatremia**), como consecuencia de la incapacidad renal para eliminar agua. Debido a ello, la orina está excesivamente concentrada, mientras que el plasma sanguíneo está muy diluido, lo que ocasiona que todos los electrolitos y resto de componentes de la sangre estén en menor concentración en la sangre, lo que tiene una especial incidencia sobre el sodio.

En términos clínicos se puede definir el SIADH como una forma de hiponatremia hipoosmolar que cursa con euvolemia, sin edemas, en presencia de una excesiva natriuresis (>20 meq/l) y que cursa con aumento de la osmolaridad urinaria, hipouricemia, disminución de la urea y la creatinina plasmática, mientras que las funciones renal, adrenal, cardíaca, hepática y tiroidea son prácticamente normales. Son muy diversas las causas que provocan una secreción excesiva de ADH, aunque las más comunes son:

- Neoplasias (producción ectópica de ADH por células tumorales): El tumor que típicamente se relaciona con éste síndrome es el cáncer de pulmón microcítico, lo que representa el 75% de los cuadros tumorales relacionados con el SIADH. El 11% de los pacientes con éste tipo de tumor desarrollan un SIADH. Otros cánceres relacionados con SIADH son los de cabeza y cuello, páncreas, linfomas y timomas.
- Enfermedades del Sistema Nervioso Central: Enfermedades cerebro-vasculares (trombosis, embolismos, hemorragias, vasculitis), traumas, tumores, hidrocefalia, infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos), esquizofrenia.
- Enfermedades pulmonares: Neumonía. Absceso pulmonar. Bronquiectasias. Tuberculosis.

- Fármacos: Ciclofosfamida, vincristina, cisplatino, morfina, amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), carbamazepina, etc.
- Enfermedades endocrinas: Hipotiroidismo, insuficiencia adrenal,
- Otros: Ventilación con presión positiva, SIDA.
- SIADH idiopático.

El elemento más característico del SIADH es la hiponatremia, de cuya intensidad y rapidez de instauración dependen no sólo la sintomatología sino las posibles consecuencias, eventualmente mortales si no se corrige adecuadamente. En este sentido, los casos en los que la disminución de sodio es lenta y progresiva, o en aquellos en los que los niveles de sodio sólo son moderadamente bajos (más de 130 mEq/l), cursan con síntomas leves o incluso son asintomáticos; sin embargo, cuando los niveles de sodio disminuyen por debajo de 120 mEq/l o cuando la hiponatremia se instaura de forma muy rápida, aparece una sintomatología de predominio neurológico: agitación, confusión, irritabilidad, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y coma.

El enfoque terapéutico primario consiste en actuar sobre la causa que provoca la hipersecreción de ADH. Pero dado que no siempre se conoce la causa directa del SIADH o, si se conoce, no siempre es posible corregirla, en cualquier caso se debe corregir la hiponatremia e incrementar la concentración (la osmolaridad) de la sangre, disminuyendo la de la orina. Para ello, cuando la hiponatremia es moderada y no se asocia a síntomas importantes, suele ser suficiente con restringir en el paciente el consumo de líquidos a un máximo de 500-1000 ml diarios (siempre menos que la cantidad eliminada con la orina), aunque es habitual recurrir también a dosis bajas de algún diurético de alto techo (furosemida, torasemida). Con estas medidas, se suele corregir la hiponatremia en 3-5 días.

Cuando no hay respuesta satisfactoria a la restricción de fluidos y al empleo de dosis bajas de furosemida, o cuando la hiponatremia es intensa (o existen síntomas neurológicos graves), hasta ahora la única opción consistía en aportar suero hipersalino e incrementar las dosis de diuréticos de alto techo. Sin embargo, este procedimiento no siempre permite corregir adecuadamente el trastorno electrolítico y, por otro lado, requiere una cuidadosa monitorización del paciente, ya que una corrección excesivamente rápida de los niveles de sodio puede ocasionar *mielinolisis central pontica*, que podría provocar

un deterioro neurológico permanente. Hasta el momento, no se disponía en clínica de fármacos inhibidores de la secreción o antagonistas de ADH¹.

ACCIÓN Y MECANISMO

Tolvaptán es un agente diurético, antagonista del receptor V_2 de vasopresina (ADH) en las porciones distales de la nefrona, que está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormonas antidiurética (SIHAD).

El fármaco presenta una afinidad 29 veces mayor hacia los receptores V_2 de la vasopresina que hacia los V_{1a} , careciendo prácticamente de efectos sobre los V_{1b} . Igualmente, el tolvaptán presenta una afinidad sobre los receptores V_2 superior a la de la propia vasopresina. Este antagonismo provoca una intensa la acuarexis (eliminación de agua con la orina), sin afectar a la excreción urinaria de sodio o de potasio. Por esta razón se produce un incremento de la osmolalidad sanguínea y una normalización de la concentración sérica de sodio.

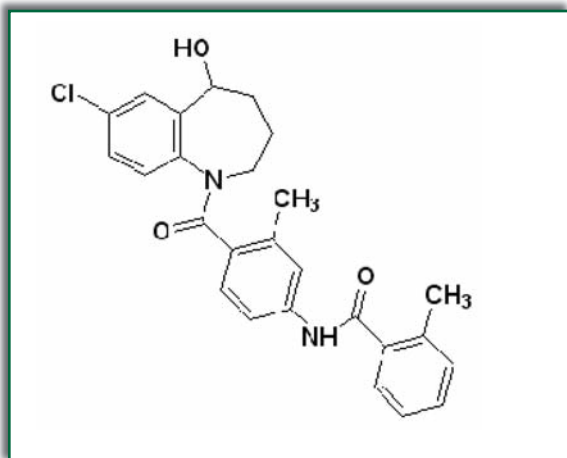
El efecto diurético comienza al cabo de 2 h de la administración oral, alcanza un valor máximo a las 4-8 h y se prolonga durante 24 h. Tras dosis de 15-60 mg de tolvaptán se excretan hasta 7 litros de orina durante las primeras 12 h; dosis superiores no ocasionan mayor acuarexis, pero dan lugar a un efecto más mantenido. En pacientes con hiponatremia, se ha comprobado que tolvaptán normaliza la natremia, independientemente de la causa, al cabo de 3 días de tratamiento en la mitad de los pacientes.

ASPECTOS MOLECULARES

El tolvaptán es el primero de una serie² de agentes antagonistas selectivos de los receptores

¹ La **demeclociclina**, no disponible comercialmente en España ni en otros países de la Unión Europea, tiene cierta capacidad inhibidora de la ADH, pero su uso es controvertido. También se ha utilizado la **fludrocortisona**, pero no tiene autorizada la indicación en SIADH.

² Actualmente están en diferentes fases de desarrollo otros miembros del grupo: conivaptan, relcovaptan, lixivaptan, mozavaptan, y satavaptan.



de vasopresina, genéricamente denominados «vaptanes». Se trata de una molécula relativamente pequeña que se encuentra en forma de mezcla racémica de dos estereoisómeros. Su estructura química incluye dos enlaces de tipo amida, emulando a un pequeño péptido (de hecho compite con la vasopresina, un nonapéptido). La molécula es muy plana y tiene una notable rigidez estructural, debido a los impedimentos estéricos que dificultan la rotación de los grupos.

Sus características químicas determinan una marcada lipofilia, que favorece su absorción oral (su biodisponibilidad es del 40-60%), un elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (98%) y un intenso metabolismo hepático, específicamente a través del citocromo CYP3A4, aunque ninguno de sus metabolitos es biológicamente activo.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del tolvaptán en la indicación estudiada ha sido adecuadamente contrastada mediante dos ensayos clínicos principales (SALT-1 y SALT 2, *Study of Ascending Levels of Tolvaptan in hyponatraemia*), con un diseño metodológico idéntico: multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo. Entre ambos totalizaron 424 pacientes con hiponatremia (definida por <135 mEq/l; los pacientes presentaron un valor medio inicial de 129) euvolémica o hipervolémica secundaria a insuficiencia cardíaca (30% de los pacientes), cirrosis hepática (28%) o SIADH (42%). Los pacientes fueron estratificados según su grado de hipona-

tremia (<130 ó $130-134$ mEq/l) y tratados por vía oral durante 30 días con placebo o con tolvaptán (dosis inicial 15 mg/24 g, con ajustes posológicos cada tres días según la respuesta, hasta un máximo de 60 mg/día).

Como criterio o variable principal de eficacia se estableció la variación en el área bajo la curva (ABC) concentración sérica/tiempo de sodio desde el valor basal hasta los días 4 y 30. Como variables secundarias se determinaron las variaciones de peso (para pacientes hipervolémicos), el estado general de salud (utilizando el cuestionario SF-12), el porcentaje de pacientes que requirió restricción de fluidos, volumen diario de orina, etc.

Los resultados combinados de ambos estudios (Schrier, 2006) mostraron que el 49% de los pacientes tratados con tolvaptán normalizaron su natremia (>135 mEq/l) al cuarto día de tratamiento vs. 11% con placebo. Al día 30, los correspondientes porcentajes fueron del 60 y del 27%. El cambio medio en el ABC de natremia fue mayor en el grupo de pacientes con SIADH, que experimentó un aumento de 4,70 mEq/l respecto al placebo (4,76 tolvaptán, 0,19 placebo) en el día 4 y de 6,15 en el día 30. En los pacientes con insuficiencia cardíaca los correspondientes valores fueron de 2,98 y 4,05, mientras que en aquellos con cirrosis hepática fueron de 3,15 y 2,83.

Los pacientes euvolémicos fueron los que más se beneficiaron del tratamiento con tolvaptán, con diferencias vs. placebo de 4,35 mEq/l (4 días) y 5,37 (30 días), mientras que en los hipervolémicos fueron de 2,73 y 3,39, respectivamente. Estos últimos pacientes, no obstante, se beneficiaron de una mejora especialmente relevante en el balance de fluidos.

En general, el tolvaptán incrementó de forma marcada el volumen de orina y el consumo de fluidos, aunque esto último sólo fue estadísticamente significativo entre los pacientes con cirrosis. También se apreció una reducción del peso durante los cuatro primeros días en los pacientes hipervolémicos tratados con tolvaptán, en relación al placebo. Igualmente, se apreció una mejoría estadísticamente significativa en el estatus mental de los pacientes con SIADH o cirrosis, a los 30 días, mientras que en aquellos con insuficiencia cardíaca no alcanzó la significación estadística, aunque se apreció una tendencia clara.

La mejora en la natremia frente a placebo desapareció una semana después de suspender el tratamiento con tolvaptán (día 37).

Con el fin de establecer la eficacia a largo plazo del tolvaptán, se llevó a cabo una extensión abierta de los anteriores estudios SALT-1 y 2 (*SALTWATER; Berl, 2010*). En total, se hizo un seguimiento medio de 701 días a 111 pacientes con hiponatremia tratados con tolvaptán que habían sido incluidos en los anteriores estudios SALT, si bien la proporción de pacientes con SIADH en esta extensión fue ligeramente superior (52% vs. 42%) que en los estudios de partida.

La concentración sérica media de sodio aumentó desde 130,8 mEq/l a más de 135 a través del seguimiento, siendo las respuestas comparables entre los pacientes con euvolemia y aquellos con insuficiencia cardíaca, pero fue más modesta entre los pacientes con cirrosis. Los efectos adversos más comunes atribuidos al tratamiento fueron polaquiuria, sed, fatiga, sequedad de boca, poli-dipsia y poliuria. En seis de los pacientes, estos efectos condujeron al abandono del tratamiento. Por otro lado, en cinco pacientes el incremento de la natremia excedió la velocidad de 1 mEq/l por hora durante el inicio.

Con el fin de determinar el valor relativo del tolvaptán frente a la terapia de restricción de líquidos para controlar la hiponatremia, se llevó a cabo un ensayo clínico (*Gheorghide, 2006*) multicéntrico, aleatorizado, controlado con comparador activo y abierto, sobre un conjunto de 27 pacientes hospitalizados con hiponatremia (<135 mEq/l). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir tolvaptán (10 mg/día, con ajustes personalizados hasta un máximo de 60 mg/día) o someterse a una restricción de la administración de líquidos (≤ 1.200 ml/día). El tratamiento se mantuvo durante 27 días, haciéndose un seguimiento de los pacientes durante 65 días. Como variable principal de eficacia se estableció la tasa de pacientes que normalizaron sus niveles séricos de sodio (>135 mEq/l) o que experimentaron aumento de al menos un 10% en su natremia desde el inicio.

Los resultados mostraron una marcada diferencia en el incremento de la natremia (5,73 vs. 1,00 mEq/l) favorable al tolvaptán. El 50% de los tratados con tolvaptán normalizaron sus niveles al cuarto día del tratamiento, mientras que esa tasa de respuesta sólo se alcanzó con la restricción de líquidos a partir del día octavo. El tolvaptán redujo la concentración urinaria de sodio (1,33-20,40 mEq/l), mientras que la terapia de restricción de líquidos la incrementó de 9,67-34,44 mEq/l; por su

parte, los niveles urinarios de potasio experimentaron una evolución similar a los de sodio. La osmolalidad sérica aumentó en ambos grupos de tratamiento, pero lo hizo en mayor medida con tolvaptán (incremento medio de 9,38 mOsm/kg vs. 3,0 con la restricción de líquidos). Los índices de sed de los pacientes fueron prácticamente el doble en los pacientes sujetos a restricción de líquidos en los tratados con tolvaptán. No se observaron diferencias en los eventos adversos registrados con ambos tratamientos.

La incidencia de eventos adversos emergentes con el tratamiento fue mayor en el grupo placebo (47% vs. 51%). Sin embargo, se observaron una mayor incidencia para el tolvaptán para la sed (18% vs. 2,5% placebo), la sequedad de boca (8,5% vs. 2,1%), la polaquiuria (5,4% vs. 0,9%), la fatiga (2,3% vs. 0,9%), la poliuria (3,3% vs. 0,6%) y la taquicardia ventricular (0,9% vs. 0,3%). La hipokalemia (6,3% vs. 7,9%), el dolor abdominal (1,8% vs. 3,2%), la insuficiencia renal (3,2% vs. 4,1%) y los espasmos musculares (2,9% vs. 3,9%) fueron más comunes con placebo. La incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 15% con tolvaptán vs. 17% con placebo.

ASPECTOS INNOVADORES

Tolvaptán es un agente diurético que actúa como antagonista selectivo de los receptores V_2 de vasopresina (ADH) en las porciones distales de la nefrona. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD).

El fármaco provoca una intensa eliminación de agua con la orina (acuarenesis), sin afectar a la excreción urinaria de sodio o de potasio. Todo ello conduce a un incremento de la osmolalidad sanguínea y una normalización de la concentración sérica de sodio. El efecto acuareético comienza apenas dos horas después de la administración oral de tolvaptán, manteniéndose durante un día, aunque la eliminación de agua es máxima durante las primeras 12 horas (hasta 7 litros de orina en ese periodo).

Los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con hiponatremia asociada a SIADH, insuficiencia cardíaca o cirrosis han mostrado una rápida y marcada normalización de la natremia,

aunque en mayor medida en los pacientes con SIADH que en el resto. Aproximadamente la mitad de los pacientes normalizaron su natremia al cuarto día de tratamiento (frente al 11% con placebo) y un 60% lo hizo al cabo de un mes (frente al 27% con placebo). La normalización de la natremia fue asociada a un incremento significativo del volumen de orina. Se ha confirmado la su eficacia en tratamientos a largo plazo (hasta dos años).

En general, tanto las formas leves como las más intensas de hiponatremia responden satisfactoriamente al tratamiento, aunque los pacientes con euvolemia obtienen un beneficio mayor que los hipervolémicos; si bien, en estos se apreció una significativa reducción de peso al principio del tratamiento. El tolvaptán mejoró el estatus mental de los pacientes con SIADH o cirrosis, pero no se apreciaron diferencias significativas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El tolvaptán ha mostrado ser más eficaz que la terapia de restricción de líquidos, produciendo una normalización más rápida (4 vs. 8 días para normalizar el 50% de los pacientes). Además, debido al efecto acuarético del tolvaptán, reduce la concentración urinaria de sodio, mientras que la restricción de líquidos tiende a incrementarla. Igualmente, el tolvaptán incrementa tres veces más la osmolalidad sérica que la restricción de líquidos.

En cuanto al perfil de seguridad, el tolvaptán se asocia a eventos adversos frecuentes pero no especialmente importantes. Con carácter diferencial al placebo, los más comunes con tolvaptán son sed, sequedad de boca y polaquiuria, aunque el número de pacientes que abandonan el tratamiento con tolvaptán por este motivo es pequeño.

Los efectos del tolvaptán en los pacientes con hiponatremia sólo se mantienen mientras dura el tratamiento, volviendo a los niveles de natremia previos al mismo apenas una semana después de suspenderlo. Por otro lado, existen algunas cuestiones de orden metodológico en los ensayos clínicos disponibles que empañan en alguna medida los resultados obtenidos con tolvaptán. En este sentido, no se explicita con detalle la forma de tratamiento de la hiponatremia en los pacientes tratados con placebo; de hecho, ni siquiera la restricción de fluidos fue exigida en el protocolo (dejándose a criterio clínico del investigador).

Otros aspectos parcialmente limitantes de estos estudios clínicos (SALT-1 y SALT-2) es la exclusión de cuadros muy intensos de hiponatremia (<120 mEq/l) y la ausencia de un análisis estratificado de resultados considerando el uso o no de diuréticos por los pacientes. Finalmente, es destacable la proporción de pacientes que fueron retirados de estos ensayos clínicos (la cuarta parte de los tratados con tolvaptán y la tercera con placebo), sin que se especificase expresamente el motivo de ello, salvo en el caso de retirada por eventos adversos que fue la minoría.

En definitiva, el tolvaptán es el primero de una nueva serie de fármacos, los antagonistas de receptores de vasopresina, y el primero en recibir la autorización oficial para el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH. En este sentido, ha demostrado ser más eficaz (en rapidez y actividad) que la terapia de restricción de líquidos. Su eficacia se mantiene durante periodos prolongados, aunque desaparece rápidamente tras la suspensión del tratamiento. Por otro lado, el tratamiento con tolvaptán requiere un ajuste posológico ligado a monitorización.

Aunque los datos disponibles apuntan a resultados favorables en pacientes con cirrosis hepática o insuficiencia hepática, no se han considerado suficientes como para aceptar la indicación correspondiente. No menos relevante es la ausencia de datos sobre los efectos del tolvaptán sobre la mortalidad general o el pronóstico de este tipo de pacientes.

Con todas estas limitaciones y consideraciones, el tolvaptán no deja de ser un paso importante en la terapéutica farmacológica de la hiponatremia, un cuadro patológico grave y hasta ahora sin un tratamiento satisfactorio. En este sentido, baste recordar que si no hay respuesta satisfactoria a la restricción de fluidos y al empleo de dosis bajas de diuréticos de alto techo, o cuando la hiponatremia es intensa o existen síntomas neurológicos graves, hasta ahora la única opción consistía en aportar suero hipersalino e incrementar las dosis del diurético. Sin embargo, estos procedimientos no siempre permiten compensar adecuadamente el trastorno electrolítico y además exigen una monitorización rigurosa del paciente, ya que una corrección excesivamente rápida de los niveles de sodio puede ocasionar *mielinolisis central pontica*, que podría provocar un deterioro neurológico permanente.

Bibliografía

- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010; **21(4)**: 705-12.
- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Samsca. EMEA/H/C/980. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 10 de agosto de 2010).
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT+ (actualizado al 10 de agosto de 2010). www.portalfarma.com.
- Denby A. London New Drugs Group. Tolvaptan. *APC/DTC Briefing*. Septiembre 2009. <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Tolvaptan-for-hyponatraemia-secondary-to-SIADH/?query=tolvaptan&rank=100>
- Ferrer E. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia and congestive heart failure. *Drugs Today (Barc)*. 2010; **46(3)**: 163-71.
- Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, Orlandi C; Tolvaptan Investigators. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol*. 2006; **97(7)**: 1064-7.
- Plosker GL. Tolvaptan. *Drugs*. 2010; **70(4)**: 443-54.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006; **355(20)**: 2099-112.
- Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162 Suppl 1: S13-8.
- Tresguerres JAF. Fisiopatología del eje hipotálamo-hipofisario. Fisiopatología de las suprarrenales. *Principios de fisiopatología para la Atención Farmacéutica. Módulo 2*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2008.

VALORACIÓN

TOLVAPTAN △ SAMSCA (Otsuka)	
Grupo Terapéutico (ATC): C03XA. APARATO CARDIOVASCULAR. Diuréticos: antagonistas de vasopresina.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormonas antidiurética (SIHAD).	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN IMPORTANTE. <i>Aportación sustancial a la terapéutica estándar</i>	♣♣♣
Novedad clínica: <i>Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica en ausencia de alternativas terapéuticas farmacológicas, en una condición patológica grave y con una importante rapidez y tasa de respuesta</i>	↑
Novedad molecular: <i>Mecanismo de acción innovador y cabeza de serie de una nueva línea molecular</i>	↑
Novedad físico-química: <i>Adecuadas características farmacocinéticas que permiten una única administración diaria por vía oral</i>	↑

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO	
Dosis diarias y coste	Tolvaptán
DDD*	15-60 mg**
Coste DDD	86,94-173,87 €

* Dosis Diaria Definida, según la OMS.
 ** DDD no definida actualmente. Se indica el intervalo de dosis aceptado en la ficha técnica del medicamento.

BAZEDOXIFENO

▲ **CONBRIZA® (Wyeth)**

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis consiste en la disminución de la cantidad de masa ósea por unidad de volumen, con relación a la normalidad para una determinada edad, sexo y raza, acompañado de un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conduce a un aumento de la fragilidad del mismo y, por tanto, al riesgo de fractura del hueso.

La OMS ha establecido una definición para mujeres posmenopáusicas según cifras de **densidad mineral ósea (DMO)**, medida mediante **densitometría ósea** (una técnica especial, que emplea rayos X en dosis bajas). Los resultados de la prueba generalmente se informan como «puntuación T» y «puntuación Z». La puntuación T (*T-score*) compara la densidad ósea del paciente con la media correspondiente a una persona de 20-40 años (que es cuando se alcanza el valor máximo de masa ósea). Por su parte, la puntuación Z (*Z-score*) compara la densidad ósea del paciente con otras personas de la misma edad, género y raza. Se considera que hay **osteoporosis** si la DMO es inferior a 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto de la población sana entre 20 y 40 años (*T-score*). Si, además, existen fracturas se considera una **osteoporosis establecida**, mientras que cuando la cifra de DMO está entre 1 DE y 2.5 DE por debajo de la *T-score*, el diagnóstico es de **osteopenia**. Las cifras de DMO inferiores a la media en menos de 1 DE se consideran dentro de la normalidad.

En mujeres sanas, la pérdida ósea es mínima con anterioridad a la menopausia y está limitada al hueso esponjoso; sin embargo, a partir de la menopausia se produce una pérdida ósea acelerada del alrededor del 2% por año, dentro de los cinco a ocho primeros años; seguida de una pérdida más lenta que se acentúa tras los 75 años (entre los 30 y 75 años la pérdida es de aproximadamente el 35-50% de toda la reserva ósea).

Se estima que el número de fracturas del cuello del fémur se triplicará en el mundo, pasando de 1,7 millones en 1990 a 6,3 millones en el año 2050. Actualmente son Europa y América del Norte los lugares en donde este tipo de fracturas es

más numeroso; pero la evolución demográfica en los próximos 50 años va a provocará previsiblemente un importante aumento de esta patología en Asia, África y América del sur, debido al aumento sin precedentes de las personas ancianas en estas zonas del planeta. Esto va a suponer que hacia la mitad del siglo XXI se registrará el 75% del total mundial de fracturas del cuello del fémur en los llamados países en vías de desarrollo.

En España, alrededor de dos millones y medio de mujeres y de medio millón de hombres sufren osteoporosis en la columna lumbar o en el cuello del fémur; es decir, un 12-15% de la población femenina y un 5% de la masculina. Entre el 30 y el 50% de todas las mujeres postmenopáusicas padecen esta enfermedad. Además, una tercera parte de las mujeres y una sexta de los varones que llegan a los 90 años sufren una fractura de cadera. Las fracturas del tercio superior de fémur (agrupadas bajo el término de *fractura de cadera*) son las más importantes, no sólo por ser las que conllevan una mortalidad mayor (del 15 al 50% en los primeros meses), sino por el elevado gasto sanitario que suponen.

La prevalencia del síndrome osteoporótico es mucho más baja entre personas de raza negra. La proporción en mujeres es de 6:1 con relación a los hombres, antes de los 65 años, mientras que tras dicha edad es tan solo 2:1. Aunque tradicionalmente la osteoporosis se asocia al envejecimiento, también afecta a ciertas poblaciones específicas de niños y adolescentes, generalmente como consecuencia del padecimiento de otros trastornos (osteoporosis secundaria).

El desarrollo óseo durante la infancia y adolescencia resuelta determinante para el esqueleto adulto. De hecho, la existencia de una baja masa ósea se suele asociar con un incremento del riesgo de fracturas, tanto en adultos como en niños. La máxima masa ósea se alcanza durante la juventud adulta, y constituye la reserva para el resto de la vida, de ahí que su formación durante la infancia y adolescencia tenga tanta trascendencia. Por ese mismo motivo, cualquier medida o estrategia encaminada a reforzar esa masa o, por el contrario, cualquier hábito insano que la reduzca, tendrán

consecuencias a medio y largo plazo de gran trascendencia.

El hueso es un tejido con un elevado contenido mineral que, además de la obvia función mecánica de resistencia propia del esqueleto, desempeña importantes funciones metabólicas. El componente extracelular mineralizado, que constituye más del 99% del tejido óseo, está compuesto por una matriz orgánica, que representa el 30% del total y que está formada fundamentalmente por colágeno de tipo I. El otro 70% corresponde a la fracción exclusivamente mineral, constituida por fosfato cálcico, bajo la forma de cristales de **hidroxiapatita** ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$).

Las células implicadas en el ciclo biológico del tejido óseo son de dos tipos, ambos derivadas de la médula ósea. En primer lugar, los **osteoblastos**, o células formadoras de hueso, cuyo linaje es mesenquimatoso. En segundo, los **osteoclastos**, las células responsables de la **resorción ósea** (básicamente, la destrucción del hueso y el reciclado de sus componentes), de la familia de los monocitos/macrófagos. Durante el desarrollo del esqueleto y a lo largo de toda la vida, ambos tipos de células actúan de forma compensada para equilibrar la formación, la mineralización y el remodelado de los huesos. Esta compleja interrelación entre osteoblastos y osteoclastos está sometida a múltiples factores, tanto endocrinos (locales y sistémicos) como paracrinos.

Los factores endocrinos locales que regulan la formación y remodelación ósea son una auténtica miríada y consisten mayoritariamente en citocinas y factores de crecimiento producidos por células de los sistemas inmune y hematopoyético. Actualmente, se considera que los factores efectores finales que regulan la remodelación ósea forman parte de la superfamilia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y de la de su receptor. Entre ellos puede citarse el **RANKL** (Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B). Su producción es máxima en las células indiferenciadas del estroma osteoclástico y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico. Estimula la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Como resultado permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea. Los efectos del RANKL están mediados por su unión a un receptor altamente específico: el **RANK**, una proteína transmembranal expresada por los osteo-

clastos. La unión del RANK con su ligando (RANKL) induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos.

Se ha identificado una proteína que inhibe el desarrollo de osteoclastos: la **osteoprotegerina (OPG)**, también miembro de la superfamilia de receptores del TNF, que funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos no anclados a la membrana. Actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL y neutralizándolo, al ocuparlo e impedir su unión con el RANK. Inhibe la diferenciación, supervivencia y fusión de los precursores de osteoclastos, bloquea la activación de los osteoclastos maduros e induce a su apoptosis.

En resumen, para diferenciarse y madurar las células de estirpe osteoclástica deben tener contacto directo con los osteoblastos, mediante la unión de un receptor a su ligando, ambos presentes en las respectivas membranas. Si hay suficiente OPG en el medio se unirá al RANKL de los osteoblastos impidiendo su interacción con el RANK de los precursores osteoclásticos, lo que frenará el proceso de funcionalización osteoclástica.

Muchas de las hormonas reguladoras del calcio y citocinas, incluyendo vitamina D_3 , parathormona (PTH), prostaglandina E_2 (PGE_2) e interleucina 11 (IL-11) actúan estimulando la osteoclastogénesis a través de la doble acción de inhibir la producción de osteoprotegerina y estimulando la producción de RANKL, al igual que los glucocorticoides. Frente a estos, los estrógenos que actúan inhibiendo la producción de RANKL. Por su parte, la producción de OPG es estimulada por las citocinas proinflamatorias, IL-1, IL-11, $\text{TNF}\alpha$ y β , Factor del Crecimiento Transformante β ($\text{TGF } \beta$), estrógenos y calcio. Por el contrario, disminuye por la PGE_2 , glucocorticoides, calcitriol y PTH.

La masa ósea se va acumulando de forma progresiva desde la infancia, en un proceso generalmente paralelo al propio crecimiento en altura del individuo. Durante la infancia y adolescencia, y hasta la adquisición de la estatura definitiva de adulto (en torno a los 25-27 años), se está produciendo de forma simultánea crecimiento y remodelación de los huesos. La adquisición de hueso se produce de forma irregular durante la infancia y adolescencia, alcanzándose entre el 40-60% de la masa ósea máxima al final del «estirón» de la adolescencia. El incremento de la masa ósea durante el inicio de la pubertad se produce como consecuencia de un aumento del tamaño de los huesos,

mientras que al final de ese periodo se observa un leve incremento del contenido mineral. Con la edad la actividad de los osteoblastos disminuye y en el seno de cada unidad de remodelación ósea existe un desequilibrio entre formación y resorción. Sobre todo, la carencia estrogénica induce un aumento del número de unidades de remodelación activadas por unidad de tiempo, lo que acentúa más aun dicho desequilibrio.

El nivel máximo de masa ósea está sujeto en cada persona principalmente a un control genético, aunque hay numerosos factores relacionados con estilo de vida, con el estado hormonal y con el empleo de ciertos medicamentos, que también influyen de forma notable. En este sentido, los principales factores implicados en la evolución de la estructura ósea son:

- **Genéticos.** Los factores genéticos son responsables del 60-80% de las características estructurales óseas y del tamaño del esqueleto, y todos ellos están programados antes de la pubertad.
- **Envejecimiento.**
- **Estilo de vida.** Tabaquismo, abuso de alcohol, inactividad física, bajo consumo de calcio en la dieta, escasa exposición al sol. El déficit de aporte de calcio es un factor claramente establecido: un aporte crónicamente bajo antes de los 20 años ocasiona una disminución del contenido mineral óseo y es un condicionante establecido de la presencia de osteoporosis en la menopausia y en la vejez. La relación entre el consumo de calcio y la evolución de la masa ósea es quizás el factor no genético más ampliamente estudiado. El hábito de fumar se ha asociado a menopausia precoz, debido a la disminución de las concentraciones de estrógenos (por aumento del metabolismo hepático). También pudiera existir un efecto tóxico directo sobre el hueso. En lo que respecta al consumo de alcohol, se cree que el mecanismo sería por efecto tóxico directo de las células óseas. La importancia de los factores relacionados con estilo de vida indica claramente en qué medida la osteoporosis puede ser prevenida o, al menos, frenada.
- **Estado hormonal.** Menopausia precoz (antes de los 45 años), amenorreas previas (anorexia nerviosa, hiperprolactinemia, etc.). Se trata de uno de los factores no genéticos más importantes.
- **Medicamentos.** *Glucocorticoides:* el riesgo relativo de fractura de cadera en pacientes tratados de forma crónica con dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona (o su equivalente en otros glucocorticoides) es más del doble del correspondiente a la población general, mientras que el de fractura vertebral se multiplica hasta por cinco. Otros medicamentos asociados a osteoporosis son ciertos *antiepilépticos* (fenitoína, etc.), *terapias de restauración hormonal excesivas* (tiroxina, hidrocortisona, etc.), *anticoagulantes* (warfarina, heparina, etc.).
- **Patologías concomitantes:**
 - Endocrinas: hiperparatiroidismo primario, tirotoxicosis, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison.
 - Hematológicas: mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, linfomas, leucemias, anemia perniciosa.
 - Reumáticas: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante.
 - Gastrointestinales: síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, gastrectomía, etc.), enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis biliar primaria, etc.).
 - Psiquiátricas: el historial de **depresión** en las mujeres parece estar asociado con una reducción de la densidad mineral ósea. La depresión presenta ciclos de exacerbación y remisión, pero los efectos hormonales acumulados pueden provocar alteraciones en los procesos de mineralización de los huesos, y su control metabólico puede verse afectados. En un pequeño estudio diseñado para determinar si las mujeres con historial de depresión presentan o no una menor densidad mineral ósea o algún otro trastorno del metabolismo óseo, se observó que en comparación con las mujeres sanas, las mujeres con historial de depresión presentan una densidad ósea un 6,5% inferior en las vértebras, un 13,6% menor en el cuello del fémur y un 10,8% menos en el trocánter.

Aunque en el varón no existe una «andropausa» equivalente a la menopausia femenina (al menos, no tan delimitada en el tiempo), los niveles de testosterona disminuyen con la edad y el hipogonadismo es una causa frecuente de osteopo-

rosis secundaria. De hecho, el 30-60% de los hombres con fracturas vertebrales presentan alguna enfermedad que contribuye a la pérdida ósea de forma directa o indirecta. Es frecuente el exceso de glucocorticoides, ya sea primario o iatrogénico. Las enfermedades gastrointestinales pueden provocar malabsorción del calcio o de vitamina D. Asimismo, la hipercalciuria, la nefrolitiasis, la administración de anticonvulsivantes, el hipertiroidismo, la inmovilización, las alteraciones hepáticas y renales, el mieloma múltiple y la mastocitosis sistémica se han asociado a la osteoporosis en el varón.

Tratamiento de la osteoporosis

En general, los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos que los destinados a promover la remineralización. Esto significa que, preferiblemente, los tratamientos deberían ser preventivos, empezando antes de que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible.

El conocimiento del aspecto beneficio/riesgo de los tratamientos de la osteoporosis es limitado, debido fundamentalmente a que no es fácil correlacionar la densidad mineral con el riesgo de fracturas. Esto se traduce en que para considerar un tratamiento como eficaz no basta con demostrar diferencias significativas en la densidad ósea (relativamente sencillo con los métodos actuales), sino diferencias en la incidencia de fracturas, lo cual requiere ensayos muy largos y con gran cantidad de pacientes. Por otro lado, la mayoría de los ensayos se realizan en el periodo inmediatamente posterior a la menopausia y no en el grupo de edad donde suelen producirse la mayoría de las fracturas (más de 70 años).

Estrógenos

Su efecto principal consiste en retrasar la desmineralización del hueso. El mecanismo no se conoce bien, pero se cree que es una reacción directa sobre el hueso porque se han descubierto receptores de estrógenos en los osteoblastos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) modificó en 2004 las condiciones de autorización de todos los medicamentos utilizados en terapia hormonal de sustitución (THS) y, en lo referente a su utilización en osteoporosis, afirmaba que el balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de

osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo. Por tanto, a pesar de la efectividad de la THS en la prevención de osteoporosis, el riesgo para su uso a largo plazo hace que la THS no deba contemplarse como terapia de primera línea, pero se mantiene como una opción para mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no respondan o no toleren otros tratamientos alternativos para la prevención de osteoporosis o en las que los tratamientos alternativos no estén indicados. En estos casos, deben de valorarse minuciosamente los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de comenzar el tratamiento. Estas consideraciones fueron revalidadas en 2008 por la AEMPS.

Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM, Selective Estrogen Receptor Modulators)

Retrasan la desmineralización ósea. Se han descubierto dos subtipos de receptores intracelulares de estrógenos, el alfa y el beta, que se encuentran en diferentes concentraciones y localizaciones en los distintos tejidos del organismo. A nivel óseo, los $R\beta$ se encuentran principalmente en el hueso esponjoso en desarrollo, mientras que los $R\alpha$ se concentran en mayor medida en el hueso cortical. Estos receptores tienen diferencias estructurales y funcionales, lo que determina la diferente afinidad y actividad de diversos fármacos sobre ellos.

Los SERM utilizados en osteoporosis producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, producen efectos antiestrogénicos, aunque esto se traduce en un efecto uterotrófico de escasa entidad. El primero de este tipo de fármacos en ser comercializado fue el **raloxifeno**. Estudios realizados a 24 meses muestran incrementos del 1,2-2% en la densidad ósea total corporal, con elevaciones del 1,3 al 2,4% en las localizaciones de espina lumbar y de cadera. También produce modificaciones en los marcadores biológicos del ciclo óseo similares a los obtenidos con estrógenos, y efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos, aunque en este caso menos marcados que con estrógenos, especialmente en lo que se refiere a HDL. No induce activación del endometrio ni parece estar relacionado con un incremento del riesgo de cáncer de mama. Probablemente en el futuro existan MSRE

con diferentes perfiles, que sean útiles para los distintos tipos de pacientes, pudiendo llevarse adelante terapias combinadas con estrógenos y MSRE.

Calcitonina

Retrasa la desmineralización. Es una hormona que interviene en la regulación natural del metabolismo óseo del calcio y su acción principal es la inhibición de los osteoclastos. La eficacia de la calcitonina en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos y los efectos indeseables a largo plazo son menores. El hecho de que alivia el dolor de origen óseo es una ventaja adicional para algunos pacientes. Se suele administrar un suplemento de calcio para evitar hiperparatiroidismo secundario. La calcitonina ha demostrado preservar la masa ósea en la espina lumbar en pacientes tratados con corticosteroides, al menos durante el primer año de terapia. Sin embargo, no se ha demostrado este mismo efecto en el cuello femoral. Los datos clínicos disponibles indican que el efecto protector de la masa ósea puede ser mayor en pacientes que estén siendo tratados con corticosteroides durante más de tres meses.

Sales de Calcio

Retrasan la desmineralización ósea, probablemente porque el aumento de la calcemia inhibe la secreción de hormona paratiroidea. Es importante tener en cuenta que el calcio no es capaz de contrarrestar eficazmente la descalcificación acelerada debida a la falta de estrógenos durante los primeros años de la menopausia. Pasado el período inicial postmenopáusico, el aporte regular de calcio sí es capaz de retrasar significativamente la velocidad de descalcificación y hay datos clínicos que demuestran una reducción significativa de la incidencia de fracturas de cadera en pacientes sometidos a un régimen diario de calcio y vitamina D. Esta última tiene como función terapéutica facilitar la absorción del calcio.

Diversos estudios han demostrado que la asociación de calcio y vitamina D es capaz de prevenir también la osteoporosis inducida por corticosteroides. Debido a su bajo nivel de toxicidad y a su bajo coste, constituye una de las terapias preventivas de primera línea en todos aquellos pacientes que vayan a iniciar un tratamiento crónico con corticosteroides.

Bisfosfonatos

Retrasan la desmineralización. Son análogos de los pirofosfatos que constituyen la estructura mineral del hueso. Los bisfosfonatos son más resistentes a la hidrólisis enzimática que los propios pirofosfatos, pero no se incorporan a la estructura ósea sino que se adsorben sobre los cristales de hidroxapatita y una vez allí inhiben la acción de los osteoclastos.

Los bisfosfonatos se usaron inicialmente en la enfermedad de Paget, pero los buenos resultados en osteoporosis les han convertido en otro de los tratamientos básicos para esta última. El primero en demostrar eficacia, en términos de aumento de la densidad ósea y disminución de la incidencia de nuevas fracturas, fue el etidronato disódico pero tiene el inconveniente de que en uso continuado termina interfiriendo con la remineralización y produciendo osteomalacia. Por este motivo los tratamientos han de ser intermitentes. Tras él, han ido apareciendo nuevos derivados más eficaces y seguros (alendronato, risedronato, etc.), con la ventaja adicional de formas de administración semanal, mucho más cómodas para las pacientes. Todos ellos han demostrado una clara eficacia en el tratamiento y prevención de fracturas óseas ligadas a la osteoporosis, con resultados especialmente brillantes en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Un inconveniente general de los bisfosfonatos es que se absorben muy mal por vía oral, lo que obliga a administrarlos en ayunas. Además, existe el riesgo de esofagitis (por retención de la forma oral sólida en el esófago), por lo que deben tomarse de pie y con un vaso de agua, para asegurar el tránsito digestivo adecuado.

Hormona Paratiroidea

La **hormona paratiroidea** (parathormona, PTH) y sus fragmentos, como la **teriparátida**, han demostrado ser potentes estimuladores de la formación y resorción óseas, pudiendo tanto incrementar como disminuir la masa ósea, según las circunstancias fisiopatológicas de la persona. En este sentido, la pauta de liberación (o administración) es crítica para sus efectos sobre el metabolismo óseo.

La administración diaria en forma subcutánea de PTH estimula la formación ósea pero tiene diferentes efectos sobre la resorción ósea y la masa

ósea. Los efectos anabólicos o catabólicos de la PTH parecen depender de la magnitud de la alteración de los niveles de PTH. Cuando los niveles de PTH están crónicamente elevados, como ocurre en los estados hiperparatiroides, o cuando se realizan infusiones IV de PTH, se aprecia una pérdida de masa ósea, debido a la existencia de un predominio de la actividad de resorción sobre la de formación. En cambio, cuando se producen incrementos intermitentes de PTH plasmática, como se consigue mediante la administración exógena en forma de inyecciones subcutáneas diarias, se observa un aumento de la actividad de formación ósea.

Los datos clínicos indican que la PTH es capaz de reducir sustancialmente el riesgo sufrir fracturas óseas vertebrales por parte de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, durante periodos prolongados. Esta reducción parece tanto más relevante cuanto mayor es el riesgo de fractura en las pacientes (T-score ≥ 3). En términos de densidad mineral ósea, la hormona paratiroidea es capaz de incrementarla en un 6,5%. Aunque este valor es inferior a la teriparátida, los resultados clínicos relativos a la reducción del riesgo de fractura ósea vertebral, son muy similares.

Sales de Estroncio

El ranelato de estroncio aumenta la formación de hueso a través de la potenciación de la replicación de las células precursoras de osteoblastos, así como del incremento de la síntesis de colágeno y de otras proteínas no colagénicas por los osteoblastos maduros. Por otro lado, parece reducir la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y su actividad resorptiva.

La fracción activa del fármaco está formada por los dos átomos de estroncio de la molécula, aunque no se conoce con detalle su mecanismo específico de la acción. El estroncio es capaz de sustituir al calcio y, en tal condición calciomimética, podría provocar una reducción de la secreción de hormona paratiroidea. Asimismo, algunos de los efectos del estroncio parecen estar mediados por la acción agonista parcial sobre los receptores sensibles al calcio (CaR) presentes en células tanto óseas como de otro tipo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elaboró una nota informativa en 2007 (2007/17, 16 de noviembre) sobre datos de seguridad relativos a reacciones de hipersensibilidad graves (síndrome DRESS) asociadas al uso de ranelato de estroncio. El síndrome DRESS (del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), consistente en erupción cutánea, fiebre, y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado. Este cuadro se ha descrito también asociado al uso de otros medicamentos, como anticonvulsivantes, alopurinol, minociclina, abacavir y sulfasalazina. En la mayoría de los casos notificados con ranelato de estroncio los síntomas aparecieron entre 3 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento. En virtud de ello, la AEMPS obligó a incluir una advertencia sobre el riesgo de síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo DRESS en la ficha técnica y prospecto del medicamento, estableciendo que se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en el caso de que aparezca una erupción cutánea y se consulte inmediatamente al médico, y que los pacientes que hayan suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no deben reiniciar el mismo.

CARACTERÍSTICAS COMPARADAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Característica	Estrógenos	Moduladores estrogénicos	Calcitonina	Ranelato de Estroncio	Bisfosfonatos	Hormona paratiroidea
Aumento de la densidad mineral ósea	+	+	+	++	++	++
Efectos positivos en los lípidos sanguíneos	++	+	-	-	-	-
Mejoría de los síntomas vasomotores	+	-	-	-	-	-
Actividad analgésica	-	-	+	-	-	-
Estimulación endometrial	+	-	-	-	-	-
Riesgo de cáncer de mama	+	±	-	-	-	-

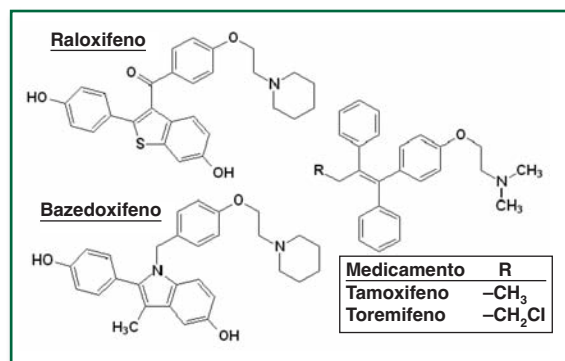
ACCIÓN Y MECANISMO

El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con riesgo incrementado de fracturas. Actúa como agonista en hueso, y parcialmente sobre el metabolismo del colesterol (descenso en el colesterol total y LDL), pero no en el hipotálamo o sobre los tejidos uterino o mamario. Retrasa la desmineralización ósea, produciendo efectos típicamente estrogénicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, produce efectos antiestrogénicos aunque clínicamente irrelevantes en las dosis utilizadas.

Existen dos subtipos de receptores estrogénicos, alfa (α) y beta (β), que se encuentran en diferentes concentraciones y localizaciones en los distintos tejidos del organismo. A nivel óseo, los receptores beta se encuentran principalmente en el hueso esponjoso en desarrollo, mientras que los receptores alfa se concentran en mayor medida en el hueso cortical. Estos receptores tienen diferencias estructurales y funcionales, lo que determina la diferente afinidad y actividad de diversos fármacos sobre ellos. El bazedoxifeno se une a ambos, aunque tiene una afinidad cuatro veces mayor por los receptores alfa que por lo beta. Comparativamente, tiene una afinidad *in vitro* once veces inferior que la del raloxifeno hacia los receptores alfa y es también menos selectivo que el raloxifeno (que tiene una afinidad 18 veces superior para los receptores alfa que para los beta).

ASPECTOS MOLECULARES

Los primeros SERM fueron el tamoxifeno y el toremifeno, derivados trifeniletilénicos, y el raloxifeno, derivado benzotiofénico. Los dos primeros se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama mientras que el raloxifeno está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, y es el antecedente del bazedoxifeno. El motivo por el que los dos primeros no están indicados en el tratamiento de la osteoporosis es el aumento de la incidencia del cáncer de endometrio asociado a su uso prolongado, así como los débiles efectos sobre el hueso.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del bezodoxifeno han sido adecuadamente confirmadas mediante ensayos clínicos controlados. Los dos más relevantes son de fase 3, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo y con un comparador activo (raloxifeno). Los criterios primarios de eficacia consistieron variación de la densidad mineral ósea de las vértebras lumbares (L1 a L4) al cabo de 24 meses de tratamiento (Estudio 300-GL) y en la incidencia acumulada de fracturas vertebrales torácicas y lumbares, al cabo de 36 meses (Estudio 301-WW). Como criterios secundarios de eficacia se determinó la variación de la densidad mineral ósea en diversas localizaciones vertebrales y no vertebrales (cadera, cuello y trocánter del fémur), así como diversos marcadores bioquímicos óseos y lipídicos, incidencia de fracturas no vertebrales, etc.

El estudio 300-GL (Miller, 2008) se llevó a cabo sobre 1.735 mujeres mayores de 45 años (valores medios: 58 años, 68 kg de peso, 25 IMC), con al menos un año de menopausia establecida (media de 10,9 años) y con y con algún factor de riesgo. Según estos últimos, se establecieron dos grupos:

- No más de 5 años de menopausia establecida: *T-score* de la densidad mineral ósea (DMO) entre -1 y -2,5 **o**
 - historial familiar de fracturas,
 - ooforectomía bilateral
 - tabaquismo
 - bajo peso,
 - consumo inadecuado de calcio,
 - sedentarismo.
- Más de 5 años de menopausia establecida: *T-score* de la densidad mineral ósea (DMO) entre -1 y -2,5 (media de -1,2) **y**

- historial de fracturas óseas,
- ooforectomía bilateral.

Las pacientes recibieron durante 24 meses un suplemento de calcio y vitamina D, más bazedoxifeno (B: 10, 20 ó 40 mg/día), raloxifeno (R: 60 mg/día) o placebo (P).

Los resultados mostraron un aumento de la densidad mineral ósea vertebral lumbar de 1,08 (B10), 1,41 (B20), 1,60 (B40) y 1,49 puntos porcentuales (R60), con relación al placebo. Los correspondientes incrementos de los valores de la DMO en la cadera fueron de 1,29 (B10), 1,75 (B20), 1,60 (B40) y 1,70 (R60). A nivel de cuello y trocánter del fémur, las variaciones de la DMO fueron similares para B y R, y siempre significativamente superiores a P. Considerando los dos grupos de riesgo, los resultados sobre la DMO obtenidos con B10 fueron inferiores a B20, B40 y R60 para mujeres con más de cinco años de menopausia establecida, pero no en aquellas con cinco o menos años. No se registró inferioridad estadística para ninguna de las dosis de bazedoxifeno frente a raloxifeno, salvo para B40 a partir del mes 18.

El estudio 301-WW (*Silverman, 2008*) se realizó en 7.492 mujeres con osteoporosis, con o sin fracturas vertebrales, mayores de 55 años (media de 66 años), con al menos dos años de menopausia establecida. Las pacientes recibieron durante 36 meses un suplemento de calcio y vitamina D, más bazedoxifeno (B: 20 o 40 mg/día), raloxifeno (R: 60 mg/día) o placebo (P).

Los resultados mostraron una incidencia global acumulada de fracturas vertebrales del 2,34% (B20), 2,51% (B40), 2,34% (R60) y 4,07% (P), con diferencias estadísticamente significativas entre todos los tratamientos activos y el placebo, suponiendo una reducción del riesgo relativo con respecto al placebo del 42% (B20), 37% (B40) y 42% (R60). No obstante, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística en las pacientes que no habían tenido fracturas óseas previas: 2,14% (B20), 1,98% (B40%), 1,84% (R60) y 3,13% (P); por el contrario, las pacientes con historial de fracturas óseas previas mostraron una sustancial diferencia con placebo: 2,80% (B20), 2,63% (B40), 2,74% (R60) y 4,80% (P). Por otro lado, la incidencia acumulada de fracturas no vertebrales fue del 4,72% (B20), 4,54% (B40), 4,81% (R60) y 5,25% (P). Entre las mujeres con alto riesgo de fracturas no vertebrales (T-score < -3,0 en cuello

femoral) se observó una reducción del riesgo relativo con B20 del 50% frente a P y del 44% frente R60, con incidencias acumuladas del 4,89% (B20), 6,48% (B40), 8,36% (R60) y 9,06% (P).

En cuanto al perfil de seguridad, el bazedoxifeno ha mostrado un buen nivel de tolerabilidad, con incidencias de eventos adversos similares a raloxifeno y ligeramente superiores a placebo. El perfil es equiparable a raloxifeno, siendo muy frecuentes (>10%) los sofocos y los espasmos musculares. Son también frecuentes (1-10%): reacciones de hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico e incremento en los valores séricos de transaminasas. Los ensayos clínicos han mostrado incidencias de eventos adversos diferentes a placebo en sofocos (13,4% B20; 14,0% B40; 12,4% R60 y 7,1% P), hipercolesterolemia (4,5% B20; 4,0% B40; 2,7% R60 y 6,5% P) y calambres musculares (10,6% B20; 10,8% B40, 10,9% R60 y 8,3% P).

ASPECTOS INNOVADORES

El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptor estrogénicos indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con riesgo incrementado de fracturas. Está estrechamente relacionado con el raloxifeno y, como éste, actúa como agonista en hueso, pero no en el hipotálamo o sobre los tejidos uterino o mamario. Retrasa la desmineralización ósea, produciendo efectos típicamente estrogénicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, produce efectos antiestrogénicos aunque clínicamente irrelevantes en las dosis utilizadas. El bazedoxifeno se une a los dos subtipos de receptores estrogénicos (alfa y beta), aunque tiene una afinidad cuatro veces mayor por los receptores alfa que por lo beta.

En los ensayos clínicos realizados, el bazedoxifeno (en dosis de 20-40 mg/día) ha mostrado incrementar significativamente frente al placebo la densidad mineral ósea, tanto vertebral (1,1-1,4%) como en otras localizaciones (1,3-1,8%) tras dos años de tratamiento, en términos no inferiores al raloxifeno (1,5% y 1,7%, respectivamente). Aun más importante, el bazedoxifeno ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales en un 37-42% frente a placebo, en la misma línea que

raloxifeno (42%). No obstante, esta reducción sólo alcanzó representatividad estadística en mujeres con historial previo de fracturas. Por otro lado, la dosis de 20 mg/día de bazedoxifeno demostró superioridad estadística en la prevención de fracturas no vertebrales en pacientes con alto riesgo (T-score <-3,0 en DMO en cuello femoral), con reducción del riesgo relativo del 50% frente a placebo y del 44% frente a raloxifeno 60 mg/día.

En general, es un medicamento aceptablemente tolerado por los pacientes, siendo los efectos adversos más comunes los sofocos y los calambres musculares, en línea con lo observado con raloxifeno. En este sentido, hay algunos datos clínicos que apuntan a los beneficios de un uso combinado con suplementos estrogénicos, para reducir la incidencia de los sofocos y los calambres, sin producir estimulación mamaria o endometrial.

En resumen, un nuevo modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), estrechamente relacionado con raloxifeno, con interés en los cuadros de osteoporosis de alto riesgo (T-score por debajo de -3,0 desviaciones estándar o con historial previo de fracturas osteoporóticas). En este sentido, puede considerarse como una cierta evolución en el campo de los SERM, aunque sigue sin establecerse claramente cuál es el perfil idóneo de selectividad y actividad para los subtipos alfa y beta de los receptores estrogénicos.

Los SERM son una interesante alternativa a los estrógenos (no producen estimulación mamaria ni endometrial, no asociándose a riesgo de cánceres ginecológicos), con efectos sobre la densidad mineral ósea menos marcados que los bisfosfonatos, la hormona paratiroidea o el estroncio, pero con un perfil más beneficioso que estos últimos sobre los lípidos sanguíneos.

Bibliografía

- **Chines AA, Komm BS.** Bazedoxifene acetate: a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*. 2009; **45(7)**: 507-20.
- **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Conbriza. EMEA/H/C/913. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 11 de noviembre de 2009).
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** BOT+ (actualizado al 7 de octubre de 2009). www.portalfarma.com.
- **Gennari L, Merlotti D, Nuti R, et al.** Selective Estrogen Receptor Modulators for Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs & Aging*. 2007; **24(5)**: 361-79.
- **Kung AW, Chu EY, Xu L.** Bazedoxifene: a new selective estrogen receptor modulator for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; **10(8)**: 1377-85.
- **Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, Woodson G, Levine AB, Constantine G, Delmas PD.** Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2008; **23(4)**: 525-35.
- **Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA.** Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2008; **23(12)**: 1923-34.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ¹	Año
Raloxifeno	Evista	Daiichi Sankyo ²	1998

¹ Comercializador actual.

² Transferida por Lilly en 2008.

VALORACIÓN

BAZEDOXIFENO △ CONBRIZA (Wyeth)	
Grupo Terapéutico (ATC): G03XC. TERAPIA GENITOURINARIA. Hormonas sexuales y moduladores genitales: moduladores selectivos de receptores estrogénicos.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. <i>Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar</i>	♣♣♣
Novedad clínica: <i>Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar, con efectos específicos sobre pacientes de riesgo</i>	↑

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis y coste	Basedoxifeno	Raloxifeno	Alendronato	Calcitonina Salmón (nasal)	Estroncio, ranelato
DDD³	20 mg	60 mg	10 mg	200 U	2 g
Coste DDD	1,23 €	1,23 €	0,55 €	4 1,43 €	1,76 €
Coste anual	448,56 €	448,56 €	200,46 €	523,38 €	643,83 €

³ Dosis Diaria Definida, según la OMS.

⁴ Actualmente, todos los formatos disponibles comercialmente de alendronato son de administración semanal (70 mg).

SAXAGLIPTINA

▲ **ONGLYZA® (Bristol Myers Squibb)**

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La diabetes mellitus (DM) es, en realidad, un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, cuya característica común es la presencia de **hiperglucemia**, como resultado de defectos en la secreción de insulina, de la acción de la misma o de ambas. Básicamente, la diabetes se desdobra en los siguientes tipos:

- **Diabetes tipo 1 (DM1)**, de etiología autoinmune o idiopática. En este tipo de diabetes hay una pérdida absoluta de las células que producen insulina en el páncreas. De ahí que el tratamiento con insulina sea indispensable para la supervivencia del paciente.
- **Diabetes tipo 2 (DM2)**, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos con una sobreproducción inicial (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener una producción más alta de lo normal. Es la forma más común de diabetes, hasta el punto de que supone en torno al 90% de todos los casos de diabetes en la Unión Europea.
- **Otros tipos específicos**, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.
- **Diabetes gestacional**.

La DM1 es causada por la destrucción –debida, mayoritariamente, a un ataque autoinmune o a la extirpación– de las células β -pancreáticas, siendo por tanto la reserva insulínica nula o escasa; mientras que la DM2 se debe a diversos grados de resistencia a la acción de la insulina, a una secreción insuficiente de ésta, o a ambas circunstancias al mismo tiempo; también es frecuente en este tipo de diabetes una sobreproducción hepática de glucosa.

La DM2 afecta aproximadamente al 6% de la población adulta de los países occidentales. La resistencia a la insulina es un componente fundamental de la DM2, por la que está alterado el balance entre la secreción de insulina por las células β y la acción periférica de la insulina en tejidos periféricos. Muchos obesos inicialmente tienen insulinoresistencia y no desarrollan DM; sin embargo, con el tiempo, las alteraciones en la secreción de insulina por las células β determinarán su aparición. En la DM2 parece existir un defecto programado de la secreción de insulina.

Fisiológicamente hay una producción constante de insulina a lo largo de 24 horas –insulina basal– que está acompañada por picos bruscos de mayor producción para cubrir las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de las comidas.

La hiperglucemia permanente es la responsable principal de las complicaciones de la diabetes: retinopatía, nefropatía y neuropatía, debido fundamentalmente a que algunas de las proteínas presentes en la sangre sufren un proceso de **glucosilación**. Esta glucosilación altera las características físicas y químicas de dichas proteínas y, en definitiva, su actividad biológica. La consecuencia es el deterioro acumulado de algunas funciones biológicas, especialmente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y en particular los capilares. De ahí derivan la buena parte de las complicaciones a largo plazo de la DM, especialmente la retinopatía y la nefropatía. Por su parte, un estado de hiperglucemia prolongado conduce a la activación y/o sobreutilización de vías metabólicas alternativas para la glucólisis, que dan lugar a metabolitos que acaban por acumularse provocando alteraciones diversas; este es el caso de la neuropatía diabética, asociada a un deterioro de la capa mielínica de las conducciones nerviosas periféricas.

En consecuencia, un control estricto de la glucemia debería prevenir las consecuencias a largo plazo de una hiperglucemia continuada, emulando la secreción natural de la insulina mediante la combinación de insulina de acción prolongada (formas retardadas) para proporcionar los niveles basales, y

dos a tres inyecciones de insulina acción corta (formas no retardadas) para cubrir la hiperglucemia postprandial, es decir, la asociada a las comidas.

El tratamiento intensivo de diabéticos no insulino-dependientes es objeto de debate. Hay acuerdo en que las complicaciones específicas de la diabetes son de la misma naturaleza y por lo tanto las conclusiones de los ensayos en diabetes insulino-dependientes son aplicables también. Sin embargo la cuestión no está tan clara en las complicaciones macrocirculatorias no específicas (arterioesclerosis, enfermedad coronaria). Muchos autores temen que puedan ser agravadas por la administración de la insulina.

La diabetes de tipo 2 constituye una patología muy prevalente entre las personas maduras. Se estima que el 20% de los mayores de 75 años la padecen en mayor o menor medida. Además, cada día es mayor la evidencia acumulada de que la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia resultante está estrechamente relacionada no sólo con la diabetes de tipo 2, sino con el denominado **síndrome X** o **síndrome de resistencia a la insulina**, que incluyen hipertensión, dislipemia e hipercoagulación.

El primer objetivo de la terapia antidiabética es alcanzar y mantener las cifras estables de glucemia tan próximas como sea posible al rango de los no diabéticos. El control de la presión arterial y de la lipemia son factores fundamentales en la reducción del riesgo cardiovascular. Pequeños logros en estos objetivos van a tener una repercusión importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En cualquier caso el principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la **hemoglobina glucosilada** o **hemoglobina A1c** (HbA1c), que refleja la intensidad y duración de la hiperglucemia a lo largo del tiempo. Las cifras normales de HbA1c son 6% o menos. Una HbA1c reiteradamente por encima del 6,5% es un criterio diagnóstico para la diabetes. Por ello, el objetivo terapéutico es alcanzar este límite o, al menos, mantenerlo por debajo del 7%; valores de glucemia superiores a este deben servir para plantearse el cambio de terapia. No obstante, factores como la expectativa de vida o el riesgo de hipoglucemia de los pacientes pueden aconsejar ser más conservadores en el logro de este objetivo.

La situación actual es una tendencia a intensificar el tratamiento convencional (dieta, control de peso, antidiabéticos orales si es necesario) para

conseguir un control más estricto de la glucemia. No hay criterios uniformes de actuación en los pacientes donde el tratamiento convencional es insuficiente y requieren insulina. En general, los objetivos del tratamiento están dirigidos a proporcionar:

1. Ausencia de síntomas atribuibles a la enfermedad.
2. Prevención de las complicaciones agudas (hipoglucemia e hiperglucemia).
3. Prevención de las complicaciones vasculares y neuropáticas.

El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus puede resumirse como sigue:

- a) Aporte exógeno de **insulina** (humana o animal).
- b) Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - i) **Biguanidas.**
 - ii) **Tiazolidindionas.**
- c) Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
 - i) **Sulfonilureas.**
 - ii) **Metiglinidas y análogos.**
 - iii) **Incretino-miméticos.**
 - (1) Análogos del GLP-1 (péptido análogo al glucagón-1)
 - (2) Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4)
- d) Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - i) **Inhibidores de las α -glucosidasas.**
 - ii) **Fibra vegetal y derivados.**

El modo de acción de las **biguanidas** no es bien conocido. Precisan de insulina para ser efectivas, pero no estimulan la producción pancreática. Tal vez el mecanismo principal resida en el incremento de la captación periférica de la glucosa al hacer aumentar el número de receptores tisulares de insulina, pero otros mecanismos propuestos son: una reducción de la absorción oral de glúcidos; un aumento de la captación muscular de glucosa y la reducción de la gluconeogénesis hepática. El único representante del grupo que permanece comercializado en España es **metformina**. Fenformina y buformina fueron retiradas hace tiempo por su especial relación con el efecto adverso más peligroso de estos fármacos: la acidosis láctica.

Las **tiazolidindionas** actúan uniéndose selectivamente al receptor hormonal nuclear PPAR γ (re-

ceptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), lo que implica una regulación genética a nivel de transcripción. La activación de los receptores PPAR γ regula la transcripción de los genes responsables de las acciones celulares de la insulina, especialmente aquellos implicados en el control de la producción, el transporte y la utilización de glucosa.

El receptor PPAR γ está expresado predominantemente en las células del tejido adiposo, uno de los principales objetivos fisiológicos de la insulina. Sin embargo, también puede ser encontrado en macrófagos, células musculares lisas vasculares, células endoteliales y algunas líneas celulares cancerosas. La activación del receptor PPAR γ por las tiazolidindionas incrementa la sensibilidad de las células a la insulina, pero también modula la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos, así como la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares, y el crecimiento o diferenciación de las células neoplásicas. Las tiazolidindionas son capaces de reducir la glucemia tanto en monoterapia como en asociación con sulfonilureas, biguanidas o insulina. En España están comercializadas la **rosiglitazona** (2001) y la **pioglitazona** (2002), sin ninguna diferencia sustancial entre ambos fármacos.

Las **sulfonilureas** actúan en primera instancia estimulando la secreción de insulina. Esto significa que para que sean eficaces debe existir un mínimo de función pancreática (no tienen efecto en pacientes pancreatectomizados). Existe evidencia de que las sulfonilureas tienen una segunda acción a largo plazo aumentando la respuesta metabólica a la insulina circulante, posiblemente por inducir la formación de nuevos receptores celulares de insulina, o bien por aumentar la sensibilidad de los ya existentes. Las sulfonilureas se suelen dividir en dos grupos.

No existiendo circunstancias especiales, algunos autores prefieren comenzar con **glibenclamida** por tener una serie de condiciones bastante atractivas como son duración de acción adecuada, un margen de dosis amplio y mínima posibilidad de interacción por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. La **clorpropamida** es un medicamento tradicional que sigue siendo muy usado, pero debida a su larga semivida hay que tener precaución en ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

La **repaglinida** y la **nateglinida** forman parte del grupo de las **metiglinidas** y presentan un per-

fil farmacológico y toxicológico similar al de las sulfonilureas, si bien parece que son capaces de controlar algo mejor la hiperglucemia posprandial. Teóricamente, repaglinida y nateglinida tienden a producir menos desensibilización de las células beta pancreáticas que las sulfonilureas. No obstante, este efecto podría atribuirse más a la corta duración de efectos de estos fármacos que a efectos metabólicos específicos.

Las **incretinas** son una familia de hormonas que son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles en respuesta a la presencia de comida. Entre las incretinas, cabe citar al GLP-1 (péptido similar al glucagón, 1) o el GIP (péptido insulínico dependiente de la insulina).

Forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, GLP-1 y GIP provocan un incremento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans, del páncreas. Adicionalmente, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón –la principal hormona hiperglucemiante– en las células alfa pancreáticas. La combinación del incremento de los niveles de insulina con una reducción de los correspondientes al glucagón, conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. Por el contrario, cuando el estado existente es de hipoglucemia, no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia. Sin embargo, la actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima DPP-4, que las hidroliza de forma muy rápida tras su liberación (1-2 minutos).

La **exenatida** es un péptido de origen animal (está presente en la saliva del *Monstruo de Gila*, un lagarto venenoso del sur de Estados Unidos y Norte de México), que presenta una importante homogeneidad estructural con el GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos de ambas cadenas en un 53%. Esta diferencia hace que la semivida de eliminación en condiciones fisiológicas pase de apenas 1-2 minutos para el GLP-1 a cerca de 3 horas para la exenatida, al hacerse mucho más resistente a la hidrólisis por las *peptidasas* fisiológicas (incluyendo a las *dipeptidilpeptidasas*, especialmente la *dipeptidilpeptidasa 4* o DPP-4).

Otra forma de intervenir en el mismo proceso consiste en el **bloqueo selectivo de la DPP-4**, tal como hacen **sitagliptina** y **vildagliptina**, que se traduce en un incremento de los niveles y de la duración de la actividad de las incretinas naturales, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en la sangre, de una forma dependiente de la glucemia. Todo ello se asocia con una menor glucemia en ayunas y una menor respuesta hiperglucemiante tras las comidas.

Acarbosa y **miglitol** son **inhibidores de las α -glucosidasas**, un grupo de enzimas presentes en las vellosidades intestinales, que catalizan la formación de glucosa a partir de la sacarosa y de los oligosacáridos que se producen en la hidrólisis digestiva del almidón. El efecto principal de ambos fármacos es aplanar la curva de glucemia, de tal forma que el pico postprandial es menos pronunciado. El descenso de glucemia postprandial con la acarbosa es del mismo orden que con otros anti-diabéticos orales, pero la influencia en la glucemia en ayunas es muy escasa. Por su parte, la **goma guar** es una **fibra soluble** de origen vegetal que mezclada con agua forma un mucílago muy viscoso, de carácter no absorbible. Posiblemente el aumento de viscosidad del contenido intestinal dificulte la acción de los enzimas pancreáticos o bien retenga la glucosa en el lumen intestinal.

El efecto hipoglucemiante de la goma guar es muy modesto e, incluso, cuestionado. En términos de eficacia demostrada y de tolerancia, los inhibidores de las *alfagucosidasas* parecen claramente preferibles a la goma guar, pero en cualquier caso no está bien definido el papel de estos fármacos en la terapia anti-diabética. En cualquier caso, estos fármacos son capaces de reducir la glucemia postprandial, produciendo además un modesto efecto sobre la glucemia en ayunas. Todo ello conduce a una leve pero significativa disminución de la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), uno de los principales marcadores biológicos de la diabetes mellitus.

ACCIÓN Y MECANISMO

La saxagliptina es un agente anti-diabético oral indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado; o en combi-

nación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina; o en combinación con tiazolidindiona, en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona.

El fármaco actúa como un inhibidor del enzima *dipeptidil peptidasa de tipo 4* (DPP-4), implicado en la inactivación de hormonas incretinas. De esta manera, es capaz de incrementar la concentración y la duración de la actividad de estas hormonas. Las incretinas son una familia de hormonas que son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles en respuesta a la presencia de comida. Entre las incretinas, cabe citar al GLP-1 (péptido similar al glucagón, 1) o el GIP (péptido insulínico dependiente de la insulina). Las incretinas forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, GLP-1 y GIP provocan un incremento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans, del páncreas. Adicionalmente, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón –la principal hormona hiperglucemiante– en las células alfa pancreáticas. La combinación del incremento de los niveles de insulina con una reducción de los correspondientes al glucagón, conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. Por el contrario, cuando el estado existente es de hipoglucemia, no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia. Sin embargo, la actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima DPP-4, que las hidroliza de forma muy rápida.

Una única dosis de saxagliptina es capaz de bloquear más del 90% de la actividad de la DPP-4. Este bloqueo es dependiente de la dosis. La inhibición es muy selectiva, ya que la saxagliptina sólo produce efectos entre 75 y 400 veces inferiores sobre otras formas de *dipeptidilpeptidasas*, como la DPP-8 o la DPP-9. El principal metabolito de la saxagliptina tiene también capacidad inhibitoria de

la DPP-4, pero su participación en el efecto clínico global es muy modesto.

En definitiva, la acción de la saxagliptina se traduce en un incremento de los niveles y de la duración de la actividad de las incretinas, incrementando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en la sangre, de una forma dependiente de la glucemia. Tras la administración oral de glucosa o de comida, la inhibición de la DPP-4 se traduce en un incremento de dos a tres veces en los niveles sanguíneos de GLP-1 y GIP, reduciendo los de glucagón e incrementando la respuesta de hiperinsulinémica a la glucosa, provocando un aumento de los niveles de péptido C y de insulina. Todo ello se asocia con una menor glucemia en ayunas y una menor respuesta hiperglucemiante tras las comidas.

ASPECTOS MOLECULARES

La saxagliptina es un inhibidor selectivo de la *dipeptidil peptidasa 4* (DPP-4), que actúa fraccionando a las hormonas incretinas, como la GLP-1 y la GIP, mediante la rotura de la cadena peptídica a nivel de los aminoácidos prolina o alanina situados en penúltima posición con respecto al N-terminal (posición P-1). La saxagliptina mantiene una estrecha relación química y farmacológica con la sita-

gliptina y, muy especialmente, con la vildagliptina. Todas ellas se caracterizan por presentar una estructura que incluye un agrupamiento que emula el aminoácido prolina, actuando como un falso sustrato de la *dipeptidilpeptidasa 4* (DPP-4), provocando el bloqueo de ésta.

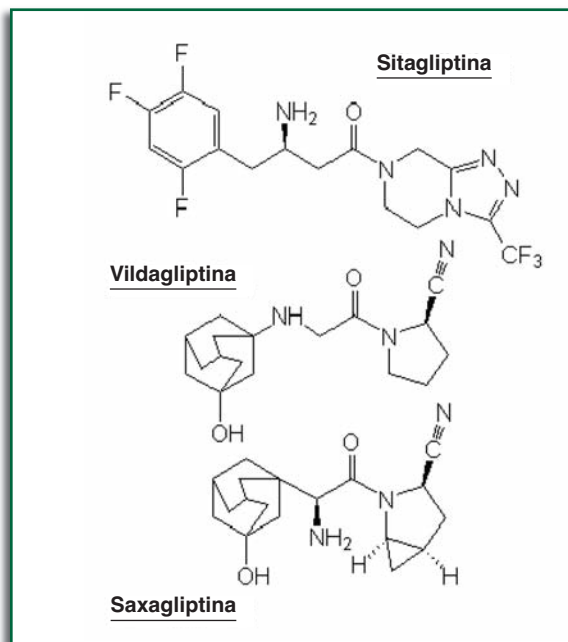
EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la saxagliptina han sido adecuadamente contrastadas mediante estudios de fase 3 controlados con placebo y con comparadores activos, multicéntricos, aleatorizados y doblemente ciegos. Se dispone de dos ensayos clínicos en monoterapia, tres en terapias de adición a otros antidiabéticos orales (metformina, glibenclamida o una tiazolidinodiona, generalmente pioglitazona), uno en combinación con metformina como tratamiento inicial (pacientes *naïve*) y otro comparativo con sitagliptina, en asociación con metformina.

Todos estos estudios tuvieron una duración de 24 semanas (salvo en el estudio D1680C00002, que fue de 18 semanas), realizados en pacientes con diabetes mellitas de tipo 2 inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio (y con antidiabéticos orales, en los casos correspondientes), con tasas de Hb1Ac $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$ (salvo en el estudio D1680C00002, que fue de 8-12%). Como criterio primario de eficacia se utilizó la variación experimentada en la tasa de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) desde el inicio del estudio hasta el final, en relación al placebo o al comparador activo; como criterios secundarios se valoraron las variaciones experimentadas en la glucemia en ayunas y postprandial (dos horas después de la comida principal); asimismo, se determinó el porcentaje de pacientes que normalizaron sus tasas de hemoglobina glucosilada ($< 7\%$). Las dosis de saxagliptina empleadas en los ensayos clínicos de fase 3 fueron de 2,5, 5 y 10 mg/24 h.

Estudios de monoterapia con saxagliptina

El estudio CV181011 (*Rosenstock, 2009*) fue realizado sobre 401 pacientes con DM2, 51% varones, 85% de raza caucásica, con valores medios de 53 años de edad, 90 kg de peso, 7,9% de Hb1Ac y 175 mg/dl de glucemia en ayunas. La va-



riación media, en punto porcentuales, de la tasa de HbA1c con relación al placebo (P) fue de $-0,62$ (Saxagliptina, $2,5$ mg/24 h; S2,5), $-0,64$ (S5) y $-0,73$ (S10). Los correspondientes porcentajes de pacientes que mostraron al final del estudio una tasa de Hb1Ac menor del 7% fueron del 35% (S2,5), 38% (S5), 41% (S10) y 24% (P). La glucemia en ayunas varió en -15 mg/dl (S2,5), -9 (S5), -17 (S10) y $+6$ (P).

Por su parte, el 3l estudio CV181038 (EPAR, 2010) fue realizado sobre 365 pacientes, 49% varones, 70% de raza caucásica, con valores medios de 55 años de edad, 85 kg de peso y 7,9% de Hb1Ac. Los pacientes recibieron placebo o saxagliptina $2,5$ mg ó 5 mg diarios administrados por la mañana, 5 mg administrados por la tarde o una dosis ajustada según respuesta, comenzando por $2,5$ mg hasta un máximo de 5 mg. Las variaciones en la tasa de HbA1c fueron de $-0,45$ (S2,5), $-0,40$ (S5), $-0,37$ (S ajustada) y $-0,35$ (S5 PM), con respecto al placebo.

Considerados los dos estudios anteriores globalmente, las diferencias de Hb1Ac con respecto al placebo fueron de $-0,56$ (S2,5) y $-0,52$ (S5).

Estudios de adición de saxagliptina a terapias previas con antidiabéticos orales

El estudio CV181013 (Hollander, 2009) fue llevado a cabo sobre 565 pacientes con DM2, 50% varones, 55% de raza caucásica, con valores medios de 54 años de edad, 81 kg de peso y 8,3% de Hb1Ac, que estaban inadecuadamente controlados con una **tiazolidinodionona** en monoterapia. La variación media, en punto porcentuales, de la tasa de HbA1c con relación al placebo (P) fue de $-0,36$ (S2,5), $-0,63$ (S5). Por su parte, los porcentajes de pacientes que mostraron al final del estudio una tasa de Hb1Ac menor del 7% (respondedores) fueron del 42% (S2,5), 42% (S5) y 26% (P). La glucemia en ayunas varió en -14 mg/dl (S2,5), -17 (S5) y -3 (P), mientras que la postprandial (dos horas después de la comida principal) varió en -55 mg/dl (S2,5), -65 (S5) y -15 (P).

Por otro lado, el estudio CV181040 (Chacra, 2009) se realizó 768 pacientes con DM2, 45% varones, 59% de raza caucásica, con valores medios de 55 años de edad, 76 kg de peso y 8,4% de Hb1Ac, que estaban inadecuadamente controlados con **glibenclamida** en monoterapia. La variación media, en punto porcentuales, de la tasa de HbA1c

con relación al placebo (P) fue de $-0,62$ (S2,5), $-0,72$ (S5). Los porcentajes de pacientes respondedores fueron del 22,4% (S2,5), 22,8% (S5) y 9,1% (P). La glucemia en ayunas varió en -7 mg/dl (S2,5), -10 (S5) y $+1$ (P), mientras que la postprandial varió en -31 mg/dl (S2,5), -34 (S5) y $+8$ (P).

Por último, el estudio CV181014 (De Fronzo, 2009) analizó la respuesta de 743 pacientes con DM2, 51% varones, 82% de raza caucásica, con valores medios de 55 años de edad, 87 kg de peso y 8,0% de Hb1Ac, que estaban inadecuadamente controlados con **metformina** en monoterapia. La variación media, en punto porcentuales, de la tasa de HbA1c con relación al placebo (P) fue de $-0,73$ (S2,5), $-0,83$ (S5) y $-0,72$ (S10). Los porcentajes de pacientes respondedores fueron del 37,1% (S2,5), 43,5% (S5), 44,4% (S10) y 16,6% (P). La glucemia en ayunas varió en -14 mg/dl (S2,5), -22 (S5), -21 (S10) y $+1$ (P), mientras que la postprandial varió en -62 mg/dl (S2,5), -58 (S5), 49 (S10) y -18 (P).

Estudios terapias combinadas de partida

El estudio CV181039 (Jadzinsky, 2009) fue llevado a cabo en 1.306 pacientes con DM2 *naïve*¹, 49% varones, 76% de raza caucásica, con valores medios de 52 años de edad, 83 kg de peso y 9,5% de Hb1Ac (rango: 8-12%). Los pacientes recibieron saxagliptina ($2,5$ ó 5 mg) asociada a metformina (500 mg), sagliptina sola (10 mg) o metformina sola (500 mg). La variación media, en punto porcentuales, de la tasa de HbA1c fue de $-2,53$ (S2,5+M), $-2,49$ (S5+M), $-1,69$ (S10) y $-1,99$ (M). Los porcentajes de pacientes respondedores fueron del 60,3% (S2,5+M), 59,7% (S5+M), 32,2% (S10) y 41,1% (M). La glucemia en ayunas varió en -60 mg/dl (S2,5+M), -62 (S5+M), -31 (S10) y -47 (M), mientras que la postprandial varió en -138 mg/dl (S2,5+M), -137 (S5+M), -106 (S10) y -97 (M).

Estudios comparativos con otros inhibidores de la DPP-4

En el estudio D1680C00002 (EPAR) fue realizado sobre 710 pacientes con DM2, 49% varones, 66% de raza caucásica, con valores medios de 58 años de edad, 86 kg de peso y 7,7% de Hb1Ac,

¹ No tratados farmacológicamente con anterioridad.

que no fueron adecuadamente controlados con **metformina** en monoterapia ($\geq 1,5$ g/día) durante al menos ocho semanas. Los pacientes añadieron al tratamiento con metforminat, saxagliptina (5 mg/24 h) o sitagliptina (100 mg/24 h), durante un periodo de 18 semanas. La variación media, en punto porcentuales, de la tasa de HbA1c con relación al inicio del tratamiento fue de $-0,52$ (saxagliptina) y $-0,62$ (sitagliptina). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de pacientes respondedores ($Hb1Ac \leq 6,5\%$), con un rango de diferencias para un CI del 95% entre $-9,0$ a $+3,5\%$. La sitagliptina se asoció a una mayor reducción de la glucemia en ayunas que la saxagliptina (rango de diferencias para CI 95%: $0,08$ a $0,53$ mmol/l).

Perfil toxicológico

La incidencia de eventos adversos en los ensayos clínicos controlados de terapias de adición (68-73%) fue similar a la observada con placebo (65-74%), aunque la tasa de abandonos por este motivo fue algo superior (3,3% vs. 1,8%). En el estudio comparativo con sitagliptina, en asociación con metformina, las incidencias de eventos adversos fueron prácticamente idénticas (47,1% para saxagliptina y 47,2% con sitagliptina).

Los eventos adversos más frecuentemente descritos fueron infecciones de las vías respiratorias altas y de las vías urinarias, gastroenteritis, sinusitis, cefalea, vómitos, edema periférico (este último, sólo en combinación con tiazolidinodionas) e hipoglucemia (sólo con glibenclamida).

ASPECTOS INNOVADORES

La saxagliptina es un agente antidiabético oral indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina, cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado; o en combinación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina; o en combinación con tiazolidindiona, en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico ade-

cuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona.

El fármaco actúa como un inhibidor del enzima *dipeptidil peptidasa de tipo 4* (DPP-4), implicado en la inactivación de hormonas incretinas. De esta manera, es capaz de incrementar la concentración y la duración de la actividad de estas hormonas. Las incretinas son una familia de hormonas que son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles en respuesta a la presencia de comida. Una única dosis de saxagliptina es capaz de bloquear más del 90% de la actividad de la DPP-4. Este bloqueo es dependiente de la dosis. La inhibición es muy selectiva, ya que la saxagliptina sólo produce efectos entre 75 y 400 veces inferiores sobre otras formas de *dipeptidilpeptidasas*, como la DPP-8 o la DPP-9. La saxagliptina mantiene una estrecha relación química y farmacológica con la sitagliptina y, muy especialmente, con la vildagliptina, previamente comercializadas en España.

La saxagliptina ha sido ampliamente estudiada mediante amplios ensayos clínicos controlados con placebo y con comparadores activos, tanto en monoterapia como en combinación con otros anti-diabéticos orales (tanto de inicio como de adición). La eficacia en monoterapia, medida como variación media de la tasa de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), sólo fue considerada como clínicamente relevante a partir de dosis de 10 mg, motivo por el que se ha aceptado esta indicación. Igualmente, tampoco se ha aceptado la indicación de uso combinado con metformina en terapias de inicio (pacientes *naïve*), debido a que el rango estadístico de diferencias con metformina fue muy amplio y ello cuestiona la relevancia clínica de la supuesta superioridad de la combinación saxagliptina+metformina vs. metformina.

Lo que sí ha quedado claramente demostrada es la superioridad de la combinación de saxagliptina (en dosis de 2,5 y 5 mg/24 h) con otros anti-diabéticos orales en terapias de adición cuando estos últimos por sí solos no permiten un adecuado control de los pacientes con diabetes de tipo 2. En este sentido, la adición de saxagliptina en pacientes inadecuadamente controlados con tiazolidinodionas, como la pioglitazona o la rosiglitazona (con descensos en las tasas de Hb1Ac de 0,4-0,6 puntos porcentuales, en relación al placebo), sulfonilureas como glibenclamida (0,6-0,7) y biguanidas como metformina (0,7-0,8). En general, el efecto es ligeramente mayor con la

dosis de 5 mg que la de 2,5 mg, tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo, la dosis de 10 mg no ha mostrado superioridad alguna sobre la de 5 mg.

Se dispone de un estudio clínico directamente comparativo con sitagliptina en terapia de adición a metformina, con resultados similares o, en algún

aspecto, ligeramente desfavorables para la saxagliptina. Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil es similar para 2,5 y 5 mg, prácticamente igual que el placebo y que sitagliptina.

En definitiva, un nuevo fármaco inhibidor de la DPP-4 que, aparentemente, no aporta ninguna innovación terapéutica relevante.

Bibliografía

- **Ahrén B.** Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin—diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; **23(4)**: 487-98.
- **Anónimo.** An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone. *Clinical Study Report Synopsis.* Drug Substance Saxagliptin. Study Code D1680C00002. Date 01 July 2009.
- **Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators.** Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2009; **63(9)**: 1395-406.
- **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Onglyza. EMEA/673746/2009. European Medicines Agency. <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 30 de junio de 2010).
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** BOT+ (actualizado al 1 de julio de 2010). www.portalfarma.com.
- **DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group.** The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009; **32(9)**: 1649-55.
- **Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, Chen R, Wolf R, Mahaffey KW.** A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010; **122(3)**: 16-27.
- **Garg SK.** The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes—a comprehensive review. *Diabetes Technol Ther.* 2010; **12(1)**: 11-24.
- **Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; CV181-013 Investigators.** Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94(12)**: 4810-9.
- **Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators.** Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009; **11(6)**: 611-22.
- **LaSalle JR.** Reaching HbA1c goals with saxagliptin in combination with other oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med.* 2010; **122(1)**: 144-52.
- **Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators.** Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009; **25(10)**: 2401-11.
- **White J.** Efficacy and safety of incretin based therapies: clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009; 49 Suppl 1: S30-40.
- **Scottish Medicines Consortium.** Saxagliptin, 5mg film-coated tablet (Onglyza®) No. (603/10). <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/saxagliptin%20%28Onglyza%29%20FINAL%20February%202010%20for%20web%20site.pdf>

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio*	Año
Sitagliptina	Januvia	Merck Sharp Dohme	2007
Vildagliptina	Galvus	Novartis	2008
Saxagliptina	Onglyza	Bristol Myers Squibb	2010

* Comercializador actual.

VALORACIÓN

SAXAGLIPTINA

△ **ONGLYZA (Bristol Myers Squibb)**

Grupo Terapéutico (ATC): A10BH. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO. Hipoglucemiantes, excluyendo insulinas: Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)

Indicaciones autorizadas: Está indicado en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico:

- en combinación con metformina, cuando la metformina sola, junto con la dieta y el ejercicio no logren un control glucémico adecuado;
- en combinación con sulfonilurea cuando la sulfonilurea sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de la metformina;
- en combinación con tiazolidindiona, en los casos en los que la tiazolidindiona sola, junto con la dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado en pacientes en los que se considere adecuado el uso de tiazolidindiona.

VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas



COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	Saxagliptina	Vildagliptina	Sitagliptina
DDD*	5 mg	100 mg	100 mg
Coste DDD	1,50 €	2,00 €	1,40 €
Coste total/anual	546,98 €	729,35 €	511,44 €

* Dosis Diaria Definida, según la OMS.

Nuevos fármacos en el mundo

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2010

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Ataluren	<i>PTC Therapeutics</i>	Ataluren es un fármaco con biodisponibilidad oral indicado para el tratamiento de defectos genéticos resultantes de mutaciones sin sentido y concretamente de la distrofia muscular de Duchenne mediada por este tipo de mutaciones.
Brivaracetam	<i>UCB</i>	Brivaracetam es una proteína sintética estructuralmente relacionada con el levetiracetam. Es uno de los primeros antiepilépticos de tercera generación clínicamente efectivo en las crisis parciales refractarias en adultos, como terapéutica añadida.
Lasmiditan	<i>CoLucid Pharmaceuticals</i>	Lasmiditan es un agonista selectivo del receptor 5-HT _{1F} de serotonina que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la migraña.
Liraglutida <i>Victoza</i>	<i>Novo Nordisk</i>	Victoza es un agonista del receptor GLP-1 que está indicado como un adjunto a la dieta y el ejercicio en la mejora del control de la glucemia en la diabetes tipo 2.
Dalfampridina <i>Ampyra</i>	<i>Acorda Therapeutics</i>	Ampyra es un bloqueador de los canales de potasio indicado para la mejora de la marcha en personas con esclerosis múltiple.
Ecaltante <i>Kalbitor</i>	<i>Dyx Corp</i>	Kalbitor es una kalikreina plasmática indicada para el tratamiento de los ataques agudos del angioedema hereditario a partir de los 16 años.
Eslicarbazepina	<i>Sepracor</i>	Eslicarbazepina es un nuevo agente que actúa sobre los canales de sodio que se está estudiando para su aplicación como terapia adjunta en el tratamiento de la epilepsia.
ON 01910.Na Estybon	<i>Onconova Therapeutics</i>	Estybon es una pequeña molécula inhibidora de pasos importantes del crecimiento y proliferación de las células cancerosas.
LCZ696	<i>Novartis</i>	LCZ696 es un antagonista del receptor de angiotensina e inhibidor de la neprilisina (ARNI), que ha completado con éxito un estudio clínico de fase II con pacientes hipertensos.
Linaclotido	<i>Forest/ Almirall /Astellas</i>	Linaclotido es un péptido de 14 aminoácidos que se une a la guanilatociclasa del lado intestinal de los enterocitos, activando esta enzima, lo cual produce aumento de GMP cíclico y este a su vez aumenta el flujo de aniones y secreciones hacia la luz intestinal, hidratando el contenido intestinal.
Mifamurtida <i>Mepact</i>	<i>IDM Pharma's</i>	Mifamurtida es un derivado sintético de muramil dipéptido, específicamente indicado para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado tras su completa eliminación quirúrgica.
Nalfurafina	<i>Toray/Torii Pharmaceuticals</i>	Hiclorhidrato de nalfurafina es un Nuevo agonista de los receptores opioides kappa, sobre los que presenta una gran selectividad. Posee una alta actividad antipruriginosa, por lo que muestra gran utilidad en el tratamiento del prurito severo en los pacientes sometidos a hemodiálisis, que no responden a los tratamientos convencionales.
NGR-hTNF	<i>MolMed</i>	NGR-hTNF es un polipéptido en fase III de investigación clínica para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, en pacientes con enfermedad avanzada que no han sido tratados previamente con pemetrexed.
Otelixizumab	<i>Tolerx</i>	Otelixizumab se encuentra en un estudio de fase III sobre para determinar el potencial de protección de células beta y su aplicación en el tratamiento de la diabetes tipo 1. Otelixizumab podría tener aplicaciones en soriasis, artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias intestinales.
Plinabulin	<i>Nereus Pharmaceuticals</i>	Plinabulin pertenece a una nueva clase de compuestos que desbaratan el funcionamiento vascular de los tumores, favoreciendo la necrosis de los mismos.

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO... (Continuación)

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Prucaloprida	<i>Movetis</i>	Prucaloprida, pertenece a una nueva generación de agonistas receptores 5-HT4 selectivos de alta afinidad específicamente diseñados para restaurar la dañada motilidad del colon y ayudar a los pacientes con estreñimiento crónico.
Raxibacumab	<i>Human Genome Science</i>	Raxibacumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1lambda efectivo en el tratamiento de la infección por <i>Bacillus anthracis</i> o de la exposición a la toxina del ántrax.
Ruxolitinib	—	Ruxolitinib (INCB-018424) es un inhibidor selectivo de las tirosina protein-quinasa JAK1 y JAK2 con actividad sobre los procesos de proliferación celular, que muestra una buena actividad en neoplasmas mieloproliferativos, mielofibrosis, policitemias y trombocitopenia.
Sotrastaurin	<i>Novartis</i>	Sotrastaurin es un Nuevo inhibidor de la proteína quinasa C que bloquea la activación de células T y la producción de IL-2. En conjunción con tacrólimus puede ser utilizado en la prevención del rechazo agudo en los trasplantes de órganos.
Telaprevir	<i>Vertex</i>	Telaprevir es un Inhibidor de la Proteasa (IP) del virus, con prometedora actividad en el tratamiento de la hepatitis C.
Teplizumab	<i>MacroGenics/ Lilly</i>	Teplizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que impulsa los mecanismos de protección de las células pancreáticas, siendo útil en el tratamiento de la diabetes tipo 1.
Vernakalant	Merck	La indicación propuesta para vernakalant es el tratamiento de la fibrilación auricular aguda, actuando mediante un bloqueo selectivo de canales K auriculares.
Voloxicimab	<i>PDL Bio-Pharma/Biogen Idec</i>	Voloxicimab es un inhibidor de la integrina alfa 5beta-1, lo que le proporciona propiedades de antiangiogénesis y lo hace útil en el tratamiento de cánceres y cirugía ocular.
Zibotentan	<i>Astra Zéneca</i>	Zibotentan es un antagonista selectivo con disponibilidad oral del receptor de endotelina A (ET-A), lo que le confiere actividad antineoplásica. Su desarrollo clínico se ha efectuado para el tratamiento del cáncer de próstata hormona-resistente.

TERAPIAS AVANZADAS

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA o *Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP*) ofrecen nuevos e innovadores tratamientos para las enfermedades. Están basados en la terapia génica, la terapia celular somática o la ingeniería tisular. El marco legal para las ATMP en la Unión Europea está establecido en la *Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products*¹ que asegura el libre movimiento de estas medicinas dentro de la Unión Europea y el acceso a los mercados. La regulación (EC) n° 1394/2007 también establece el nuevo *Comité en Terapias avanzadas* (CAT)², cuya responsabilidad fundamental consiste en preparar un proyecto de opinión sobre cada nueva solicitud de medicamento de terapia avanzada planteada a la Agencia Europea de Medicamentos, antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la misma adopte una opinión definitiva sobre la concesión, modificación, suspensión o revocación de una autorización de comercialización para el medicamento en cuestión.

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

CLASIFICACIÓN			
Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Cartuchos de fibra hueca cargados con células C3A para ser usados con equipos complementarios de apoyo	Tratamiento de la hepatitis aguda y crónica	Terapia celular somática combinada	02/07/2010
Pulsados de antólogo de células dendríticas	Tratamiento del cáncer de ovario	Terapia celular somática	02/07/2010
Mezcla de células beta porcinas y su población de células endocrinas embebida en una matriz de alginato	Tratamiento de la diabetes	Terapia celular somática no combinada	02/07/2010
<i>Lactococcus lactis</i> genéticamente modificado para secretar interleukina-10 humana	Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal	Terapia génica	23/06/2010
Plásmido de AND codificante del factor humano de crecimiento fibroblástico tipo 1 (FGF 1)	Tratamiento de la isquemia grave de las extremidades	Terapia génica	12/05/2010
Células alogénicas T codificando un gen exógeno TK	Adjunto al tratamiento en trasplante de células madre hematopoyéticas	Terapia celular somática	02/03/2010
Fibroblastos cutáneos alogénicos humanos	Tratamiento de la epidermolisis distrófica vesiculosa	Ingeniería tisular	02/03/2010
Vector lentiviral extraído de formas truncadas humanas de tirosina hidroxilasa (TH), L aminoácido decarboxilasa (AADC), GTP ciclohidrolasa 1 (CH1)	Tratamiento de la enfermedad de Parkinson	Terapia génica	02/03/2010
<i>Lactococcus lactis</i> genéticamente modificado para secretar interleukina-10 humana	Tratamiento de las enfermedades inflamatorias de intestino grueso	Terapia génica	12/02/2010
Células progenitoras óseas, aisladas de médula ósea y ampliadas <i>in vitro</i> , incorporadas a una estructura 3D biodegradable	Reparación, regeneración y sustitución de defectos óseos en cirugía maxilofacial y odontoestomatología	Ingeniería tisular combinada	26/01/2010

¹ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf

² <http://www.ema.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT.html>

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)

CLASIFICACIÓN			
Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Cepa modificada genéticamente de <i>Salmonella typhi</i> para secretar una proteína de fusión del antígeno específico de próstata (PSA) y una proteína principal para el aumento de la antigenicidad	Tratamiento del cáncer de próstata	Terapia génica	26/01/2010
Médula ósea autóloga centrifugada conteniendo células madres hematopoyéticas y mesenquimales.	Tratamiento de lesiones crónicas completas e incompletas de la médula espinal	ATMP	15/01/2010
Condrocitos autólogos cultivados integrado en un soporte	Reparación de defectos sintomáticos del cartílago de articulaciones como la rodilla o el tobillo.	ATMP combinado	15/01/2010
Células epiteliales corneales alogénicas cultivadas sobre soporte de una lámina membranosa amniótica	Tratamiento de enfermedades oculares	Terapia celular somática	15/01/2010
Células <i>natural killer</i> (NK) alogénicas activadas con un lisado procedente de una línea celular establecida a partir de un paciente con leucemia aguda monoblástica	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Terapia celular somática	15/01/2010
Terapia celular autóloga	Tratamiento de la enfermedad de Crohn	Terapia celular somática	15/01/2010
Adenovirus codificando el factor Factor de Crecimiento Endotelial Vascular C (VEGF-C)	Tratamiento del linfedema secundario asociado con el tratamiento del cáncer de mama.	Terapia génica	15/01/2010

NUEVOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los medicamentos huérfanos son aquéllos que sirven para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades raras de carácter muy grave o con riesgo para la vida. En la Unión Europea, la calificación de enfermedad rara se aplica a todas aquellas que no afectan a más de 5 de cada 10.000 personas.

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (EMEA)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización (A)
Acido 6 alfa-etil-chenodeoxicólico	Tratamiento de la cirrosis biliar primaria	Intercept Pharma	D: 27/07/2010
Octenidina	Prevención de sepsis en niños prematuros de 32 semanas o menos de gestación	Schülke & Mayr GmbH	D: 27/07/2010
Tranilast	Prevención de la fibrosis postquirúrgica en glaucoma	Altacor Ltd	D: 27/07/2010
Pomalidomida	Tratamiento de la mielofibrosis primaria	Celgene Europe Limited	D: 27/07/2010
Pomalidomida	Tratamiento de la mielofibrosis postpolicitemia vera	Celgene Europe Limited	D: 27/07/2010
Pomalidomida	Tratamiento de mielofibrosis posttrombocitemia esencial	Celgene Europe Limited	D: 27/07/2010
(3S)-3-{4-[7-(aminocarbonil)-2H-indazol-2-il] fenil} piperdina tosilato	Tratamiento del cáncer de ovario	Merck Sharp & Dohme Limited	D: 04/08/2010
Ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol-5-il) ciclopropanecarboxamido)-3-metilpiridin-2-il) benzoico	Tratamiento de la fibrosis cística	Voisin Consulting SARL	D: 04/08/2010
Bosutinib	Tratamiento de la leucemia mieloide crónica	Wyeth Europa Limited	D: 04/08/2010
Everolimus	Tratamiento de la esclerosis tuberosa	Novartis Europharm Ltd	D: 04/08/2010
Midostaurin	Tratamiento de la mastocitis	Novartis Europharm Ltd	D: 04/08/2010
Pir-His-Trp-Ser-Tir-D-Lis (doxorubicinilglutarato)-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2	Tratamiento del cáncer de ovario	Æterna Zentaris GmbH	D: 04/08/2010
Ofatumumab <i>Arzerra</i>	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica	Glaxo Group Limited	D: 07/11/2008 A: 19/04/2010

* La designación de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada y no implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la autorización de comercialización. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo pueden ser evaluados una vez que la solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada.

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (FDA)			
Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización (A)
Péptido derivado del Factor de Crecimiento	Prevención del retraso de la funcionalidad del injerto en transplantados renales	NephRx Corporation	D: 05/08/2010
Bc-819	Tratamiento del cáncer de páncreas	BioCancell Therapeutics Israel Ltd.	D: 06/08/2010
N-(cianometil)-4-(2-([4-(morfolin-4-il (fenil) Amino) Pirimidin-4-il) benzamida	Tratamiento de la mielofibrosis	YM Biosciences Australia	D: 05/08/2010
<i>Micobacterium vaccae</i>	Tratamiento del cáncer de páncreas	Immodulon Therapeutics Ltd	D: 06/08/2010
<i>Micobacterium vaccae</i>	Tratamiento de la tuberculosis	Immodulon Therapeutics Ltd	D: 20/08/2010
Anticuerpo monoclonal recombinante quimérico contra Cd20	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica	LFB Biotechnologies	D: 08/08/2010
Plaquetas recombinants humanas derivadas del Factor de Crecimiento Bb	Tratamiento de la osteocondritis disecante	Biomimetic Therapeutics, Inc.	D: 06/08/2010
Nifurtimox	Tratamiento de la enfermedad de Chagas	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc.	D: 05/08/2010
Octreotido	Tratamiento de tumores neuroendocrinos	Novartis	D: 05/08/2010

* La designación de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada y no implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la autorización de comercialización. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo pueden ser evaluados una vez que la solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada.

DIRECCIONES DE INTERÉS

A) Instituciones Públicas

ESPAÑA: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER):

http://www.isciii.es/publico/drvisapi.dll?Mlval=cw_usr_view_Folder&ID=31

UNIÓN EUROPEA: Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA):

<http://www.emea.eu.int/hums/human/comp/orphapp.htm>

ESTADOS UNIDOS: Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov/orphan/index.htm>

B) Asociaciones de Enfermos

ESPAÑA: Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER): <http://www.enfermedades-raras.org>

Sede Central en Andalucía: C/ Enrique Marco Dorta, 6. Local Bajo - Tel. 954 989 892 - Fax. 954 989 893 - 41018 Sevilla

Sede en la Comunidad de Madrid: C/ Comandante Zorita, N13 Ofic: 603 - Tels. 91 533 40 08 / 534 48 21 - 28020 Madrid

Sede en la Comunidad de Cataluña: Pere Vergés, 1-3, 9é oficina 9.5 - Tel.: 932 056 082 - 08020 Barcelona

Sede en la Comunidad de Extremadura: Sinfiorano Madroñero, 16, 2º L - Tel.: 924 240 066 - 06011 Badajoz

Sede en la Comunidad de Valencia: San Agantàngelo, 44, bajo-izq. - Tel.: 966 141 580 - 03007 Alicante

EUROPA: Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS): <http://www.eurordis.org/>

Nuevos medicamentos en España

DESCRIPCIÓN

A08AB: ANTIPOBESIDAD DE ACCIÓN PERIFÉRICA, EXCL. DIETÉTICOS

ORLISTAT

Medicamentos:

XENICAL BCFARMA (BCNFARMA)

6625194 R EXO 120 MG 84 CÁPSULAS 99,49 €

A10BA: HIPOGLUCEMIANTES: BIGUANIDAS

METFORMINA

Medicamentos:

METFORMINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)

6650103 R AR EFG 850 MG 50 COMP. RECUB. (BLISTER) 1,76 MG 2,28 €

C01BD: ANTIARRÍTMICOS, CLASE III

DRONEDARONA

Medicamentos:

△ MULTAQ (SANOFI AVENTIS S.A.)

6036730 R EC 400 MG 100 COMP. RECUB. 122,61 €
6643433 R TLD AR 400 MG 60 COMP. RECUB. 104,90 €

C01DA: VASODILADORES: NITRATOS ORGÁNICOS

NITROGLICERINA

Medicamentos:

NITROFIX EFG (ARAFARMA GROUP)

6636732 R TLD AR EFG 5 MG/24 H 30 PARCHES TRANS 18 MG 15,74 €
6636763 R TLD AR EFG 15 MG/24 H 30 PARCHES TRANS 54 MG 25,09 €
6636787 R TLD AR EFG 10 MG/24 H 30 PARCHES TRANS 36 MG 20,43 €

C03XA: ANTAGONISTAS DE VASOPRESINA

TOLVAPTAN

Medicamentos:

△ SAMSCA (OTSUKA PHARMACEUTICAL)

6637234 R 15 MG 10 COMPRIMIDOS 869,35 €
6637265 R 30 MG 10 COMPRIMIDOS 869,35 €

C07BB: BETA-BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS SELECTIVOS

HIDROCLOROTIAZIDA/NEBIVOLOL

Medicamentos:

SILOSTAR PLUS (URIACH)

6636923 R AR 5/12.5 MG 28 COMP. RECUB. 12,91 €
6636930 R AR 5/25 MG 28 COMP. RECUB. 14,55 €

C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURÉTICOS

IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CINFA EFG (CINFA)

6653098 R EFG 300/12.5 MG 28 COMP. RECUB. 19,54 €
6653104 R EFG 300/25 MG 28 COMP. RECUB. 19,54 €

C09DX: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, OTRAS COMBINACIONES

AMLODIPINO/VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

DAFIRO HCT (ESTEVE)

6657744 R 5/160/12.5 MG 28 COMP. RECUB. 37,40 €
6657751 R 10/160/12.5 MG 28 COMP. RECUB. 40,60 €

SIGLAS EMPLEADAS

Situación legal y condiciones de dispensación:

- R:** Dispensación bajo Receta médica normal.
P: Psicotropo (Anexo I del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).
A: Psicotropo (Anexo II del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).
E: Estupefaciente.

Condiciones de conservación de la presentación:

- FR:** Presentación de obligada conservación en Refrigerador.

Características especiales:

- ECM:** Medicamento de Especial Control Médico.
TLD: Medicamento de dispensación Renovable.
H: Medicamento de Uso Hospitalario.

DH: Medicamento Diagnóstico Hospitalario.**DHSC:** Diagnóstico Hospitalario Sin Cupón Precinto.

Calificación con Respecto a la Seguridad Social. Si el espacio está en blanco, la especialidad está sometida al Régimen general de la Seguridad Social (aportación del 40% para los trabajadores y sin aportación para los jubilados):

AR: Aportación Reducida (10%, hasta un máximo de 2,64 €).**EXO:** Medicamento excluido de la oferta de la Seguridad Social (no dispensable con cargo a la Seguridad Social).**EFG:** Medicamento Genérico.**CPD:** Cupón precinto diferenciado.**CPD 75:** Visado de inspección mayores de 75 años.

△ Medicamento sometido a Farmacovigilancia autorizado en los últimos 5 años.

DESCRIPCIÓN (Continuación)

6657768	R	5/160/25 MG 28 COMP. RECUB.	37,40 €
6657775	R	10/160/25 MG 28 COMP. RECUB.	40,60 €

C10AA: HIPOLIPEMIANTE: INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA

ATORVASTATINA

Medicamentos:

ATORVASTATINA BEXAL EFG (BEXAL FARMACEUTICA)

6641835	R	EFG	20 MG 28 COMP. RECUB.	9,44 €
6641828	R	EFG	10 MG 28 COMP. RECUB.	4,71 €
6641842	R	EFG	40 MG 28 COMP. RECUB.	18,89 €

ATORVASTATINA DAVUR EFG (DAVUR S.L.)

6654545	R	EFG	40 MG 28 COMP. RECUB.	18,89 €
6654521	R	EFG	10 MG 28 COMP. RECUB.	4,71 €
6654569	R	EFG	80 MG 28 COMP. RECUB.	37,78 €
6655306	R	EFG	20 MG 28 COMP. RECUB.	9,44 €

ATORVASTATINA MABO EFG (MABO FARMA)

6033791	R	EFG	EC	10 MG 500 COMP. RECUB.	54,44 €
6033821	R	EFG	EC	40 MG 500 COMP. RECUB.	218,14 €
6653111	R	EFG		10 MG 28 COMP. RECUB.	4,71 €
6653128	R	EFG		20 MG 28 COMP. RECUB.	9,44 €
6653135	R	EFG		40 MG 28 COMP. RECUB.	18,89 €
6033807	R	EFG	EC	20 MG 500 COMP. RECUB.	109,07 €
6033838	R	EFG	EC	80 MG 500 COMP. RECUB.	436,29 €
6653142	R	EFG		80 MG 28 COMP. RECUB.	37,78 €

ATORVASTATINA TEVAGEN EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L.)

6654477	R	EFG		10 MG 28 COMP. RECUB.	4,71 €
6654491	R	EFG		20 MG 28 COMP. RECUB.	9,44 €
6654507	R	EFG		40 MG 28 COMP. RECUB.	18,89 €
6654514	R	EFG		80 MG 28 COMP. RECUB.	37,78 €

THERVAN EFG (ALTER)

6609200	R	EFG		40 MG 28 COMP. RECUB.	26,44 €
6602393	R	EFG		10 MG 28 COMP. RECUB.	13,24 €
6609194	R	EFG		20 MG 28 COMP. RECUB.	22,42 €

G03XC: MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS

BAZEDOXIFENO

Medicamentos:

△ CONBRIZA (WYETH FARMA)

6628492	R			20 MG 28 COMP. RECUB.	34,41 €
---------	---	--	--	-----------------------	---------

G04BE: FÁRMACOS USADOS EN DISFUNCIÓN ERÉCTIL

SILDENAFILO (URO)

Medicamentos:

DRAGUL (PROSTRAKAN FARMACEUTICA, S.L.)

6643693	R	EXO		25 MG 4 COMPRIMIDOS	39,50 €
6643730	R	EXO		50 MG 8 COMPRIMIDOS	74,10 €
6643778	R	EXO		100 MG 8 COMPRIMIDOS	83,91 €
6643716	R	EXO		50 MG 2 COMPRIMIDOS	24,01 €
6643723	R	EXO		50 MG 4 COMPRIMIDOS	39,50 €
6643761	R	EXO		100 MG 4 COMPRIMIDOS	44,90 €

SILDENAFILO CINFA EFG (CINFA)

6647523	R	EXO	EFG	25 MG 4 COMPRIMIDOS	39,65 €
6647585	R	EXO	EFG	50 MG 4 COMPRIMIDOS	39,65 €
6647561	R	EXO	EFG	100 MG 4 COMPRIMIDOS	44,99 €
6647578	R	EXO	EFG	50 MG 2 COMPRIMIDOS	24,01 €
6647592	R	EXO	EFG	50 MG 8 COMPRIMIDOS	74,25 €

SILDENAFILO NORMON EFG (RATIOPHARM)

6652046	R	EXO	EFG	50 MG 1 COMPRIMIDO	7,95 €
6652060	R	EXO	EFG	50 MG 4 COMPRIMIDOS	27,94 €
6652091	R	EXO	EFG	100 MG 4 COMPRIMIDOS	30,96 €
6652107	R	EXO	EFG	100 MG 8 COMPRIMIDOS	58,95 €
6652039	R	EXO	EFG	25 MG 4 COMPRIMIDOS	34,95 €
6652053	R	EXO	EFG	50 MG 2 COMPRIMIDOS	15,45 €
6652077	R	EXO	EFG	50 MG 8 COMPRIMIDOS	53,95 €

SILDENAFILO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)

6652855	R	EXO	EFG	50 MG 4 COMPRIMIDOS	25,29 €
6653203	R	EXO	EFG	100 MG 8 COMPRIMIDOS	52,64 €
6652862	R	EXO	EFG	50 MG 8 COMPRIMIDOS	46,52 €
6653197	R	EXO	EFG	100 MG 4 COMPRIMIDOS	28,10 €

G04CA: BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS

DUTASTERIDA/TAMSULOSINA

Medicamentos:

DUODART (GLAXO SMITHKLINE)

6653302	R			0,5/0,4 MG 30 CÁPSULAS	39,07 €
---------	---	--	--	------------------------	---------

J01FA: MACRÓLIDOS

CLARITROMICINA

Medicamentos:

CLARITROMICINA G.E.S. EFG (GES GENERICOS ESPAÑOLES)

6646076	R	H	EFG	500 MG IV 1 VIAL LIOF	10,32 €
---------	---	---	-----	-----------------------	---------

J02AC: ANTIMICÓTICOS, USO SISTÉMICO: TRIAZOLES

ITRACONAZOL

Medicamentos:

ITRACONAZOL NORMON EFG (NORMON)

6648032	R	EFG		100 MG 6 CÁPSULAS	5,57 €
6648049	R	EFG		100 MG 18 CÁPSULAS	16,72 €

L01XA: OTROS CITOSTÁTICOS: DERIVADOS DE PLATINO

CISPLATINO

Medicamentos:

CISPLATINO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)

6645840	R	H	EFG	50 MG SOL INY 50 ML	21,79 €
6645857	R	H	EFG	100 MG SOL INY 100 ML	34,87 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

L01XE: INHIBIDORES DIRECTOS DE LA PROTEIN-QUINASA

EVEROLIMUS (ANTITUMORAL)

Medicamentos:

△ AFINITOR (NOVARTIS FARMACEUTICA)				
6637920	R	DH	5 MG 30 COMPRIMIDOS	2.693,04 €
6637937	R	DH	10 MG 30 COMPRIMIDOS	3.491,16 €

L02BG: ANTAGONISTAS HORMONALES: INHIBIDORES ENZIMATICOS

LETROZOL

Medicamentos:

LETROZOL APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)				
6650622	R	AR	EFG 2.5 MG 30 COMP. CUBIERTA PELICULAR	98,68 €
LETROZOL GALENICUM EFG (GALENICUM HEALTH S.L.)				
6650639	R	AR	EFG 2.5 MG 30 COMP. CUBIERTA PELICULAR	98,68 €

L03AA: ESTIMULANTES DE COLONIAS

FILGRASTIM

Medicamentos:

TEVAGRASTIM (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L.)				
6638668	FR	R	H 30 MU (0,6 MG/ML) 1 JER. PRECARGADA 0.5 ML	62,27 €
6638682	FR	R	H 48 MU (0,6 MG/ML) 1 JER. PRECARGADA 0.8 ML	104,30 €

L03AX: OTROS INMUNOESTIMULANTES

PLERIXAFOR

Medicamentos:

△ MOZOBIL (GENZYME SL)				
6637692	R	H	20 MG/ML 1 VIAL 1.2 ML	5.759,75 €

M02AA: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROÍDICOS TÓPICOS

DICLOFENACO (DERMATOLOGICO)

Medicamentos:

ALGIPATCH (ANGELINI FARMACÉUTICA S.A.)				
6631577	EXO		140 MG 5 APOSITOS ADHESIVOS	12,83 €
6631584	EXO		140 MG 10 APOSITOS ADHESIVOS	21,47 €

M02AB: AINE TÓPICOS: PREPARADOS DE CAPSICUM Y SIMILARES

CAPSICUM FRUTESCENS

Medicamentos:

SOR VIRGINIA (UNITEX HARTMANN)				
6643556	EFP		APOSITO ADHESIVO RECTANGULAR	4,61 €
6643563	EFP		APOSITO ADHESIVO ARRIÑONADA	6,60 €

M05BA: BISFOSFONATOS

RISEDRONICO, ÁCIDO

Medicamentos:

RISEDRONATO SEMANAL HEXAL EFG (BEXAL FARMACÉUTICA)			
6648414	R	EFG 35 MG 4 COMP. RECUB.	22,93 €

N06AB: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

ESCITALOPRAM

Medicamentos:

ESCITALOPRAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)				
6649138	R	AR	EFG 15 MG 28 COMP. RECUB.	17,58 €
6649107	R	AR	EFG 10 MG 28 COMP. RECUB.	11,72 €
6649114	R	AR	EFG 20 MG 28 COMP. RECUB.	23,45 €

N06DA: FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

RIVASTIGMINA

Medicamentos:

RIVASTIGMINA CINFA EFG (CINFA)				
6644966	R	DH	CPD EFG 2 MG/ML SOLU 120 ML	70,65 €

R03AC: ANTIASMÁTICOS: AGONISTAS BETA2-ADRENÉRGICOS

INDACATEROL

Medicamentos:

△ ONBREZ BREEZHALER (NOVARTIS FARMACEUTICA)				
6644676	R	AR	300 MCG 30 CÁPSULAS INHALACIÓN	50,13 €
6644652	R	AR	150 MCG 30 CÁPSULAS INHALACIÓN	50,13 €

S01AX: OTROS ANTIINFECCIOSOS

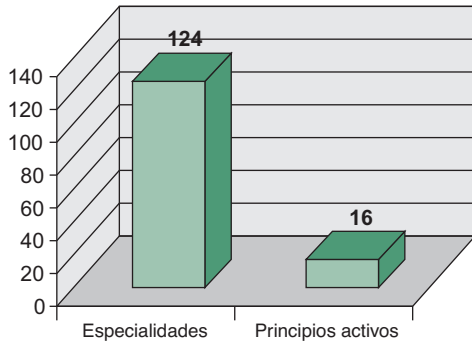
MOXIFLOXACINO

Medicamentos:

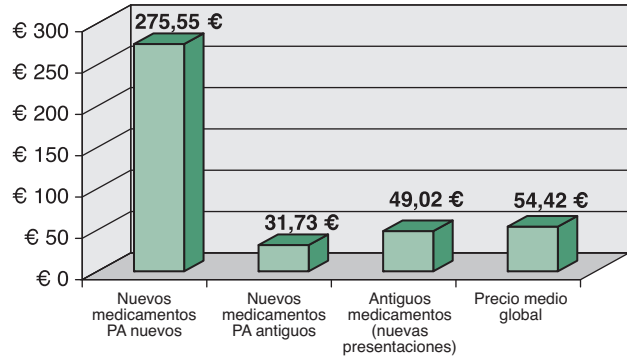
△ VIGAMOX 0.5% COLIRIO 5 ML				
6641538	R		0.5% COLIRIO 5 ML	8.59 €

ESTADÍSTICAS DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS EN ESPAÑA (Acumulado anual)

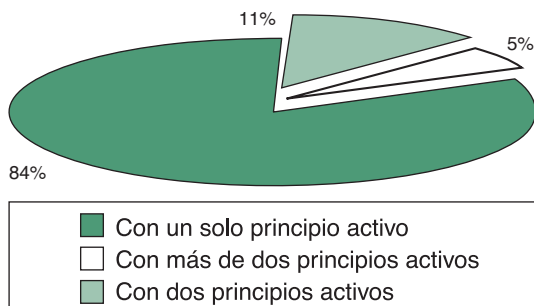
NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



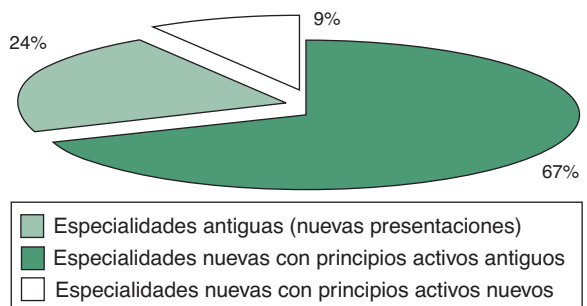
PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



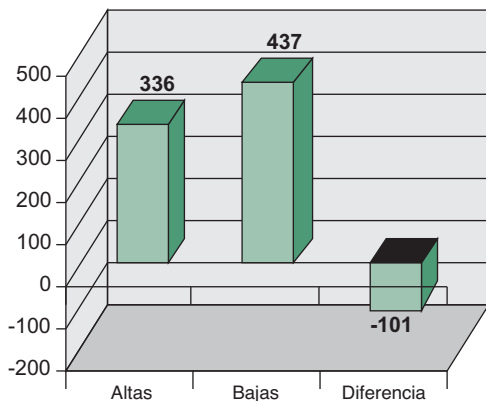
COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



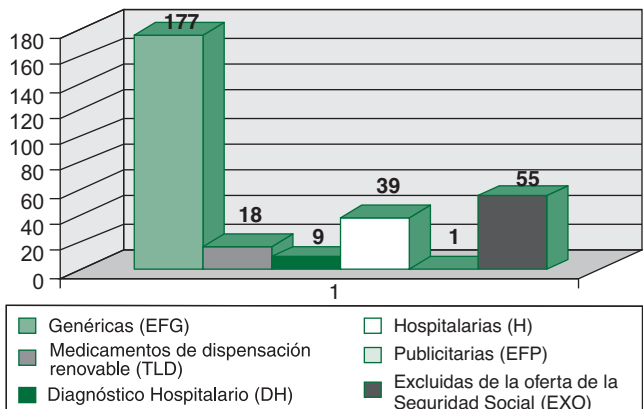
NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS FARMACÉUTICOS



ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES



PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



ALTAS - SEPTIEMBRE 2010

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
336	N	6637920	AFINITOR 5 MG 30 COMPRIMIDOS (NOVARTIS FARMACÉUTICA)	L01XE	2.693,04 €	R	
336	N	6637937	AFINITOR 10 MG 30 COMPRIMIDOS (NOVARTIS FARMACÉUTICA)	L01XE	3.491,16 €	R	
336		6631584	ALGIPATCH 140 MG 10 APÓSITOS ADHESIVOS (ANGELINI FARMACÉUTICA S.A.)	M02AA	21,47 €		EXO
336		6631577	ALGIPATCH 140 MG 5 APÓSITOS ADHESIVOS (ANGELINI FARMACÉUTICA S.A.)	M02AA	12,83 €		EXO
336	NP	6649251	AMOXICILINA SANDOZ EFG 750 MG 24 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (SANDOZ FARMACÉUTICA)	J01CA	3,43 €	R	EFG
336	NP	6649268	AMOXICILINA SANDOZ EFG 1 G 24 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (SANDOZ FARMACÉUTICA)	J01CA	4,43 €	R	EFG
336	NP	6630129	ARANESP 130 MCG 4 JERINGAS PRECARGADAS 0.65 ML (C/PROT) (AMGEN)	B03XA	961,28 €	R	FR H
336		6641835	ATORVASTATINA BEXAL EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACÉUTICA)	C10AA	9,44 €	R	EFG
336		6641828	ATORVASTATINA BEXAL EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACÉUTICA)	C10AA	4,71 €	R	EFG
336		6641842	ATORVASTATINA BEXAL EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACÉUTICA)	C10AA	18,89 €	R	EFG
336		6654521	ATORVASTATINA DAVUR EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C10AA	4,71 €	R	EFG
336		6655306	ATORVASTATINA DAVUR EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C10AA	9,44 €	R	EFG
336		6654545	ATORVASTATINA DAVUR EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C10AA	18,89 €	R	EFG
336		6654569	ATORVASTATINA DAVUR EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C10AA	37,78 €	R	EFG
336		6653111	ATORVASTATINA MABO EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	4,71 €	R	EFG
336		6653128	ATORVASTATINA MABO EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	9,44 €	R	EFG
336		6653135	ATORVASTATINA MABO EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	18,89 €	R	EFG
336		6653142	ATORVASTATINA MABO EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	37,78 €	R	EFG
336		6033821	ATORVASTATINA MABO EFG 40 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	218,14 €	R	EFG EC
336		6033791	ATORVASTATINA MABO EFG 10 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	54,44 €	R	EFG EC
336		6033807	ATORVASTATINA MABO EFG 20 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	109,07 €	R	EFG EC
336		6033838	ATORVASTATINA MABO EFG 80 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	C10AA	436,29 €	R	EFG EC
336		6654477	ATORVASTATINA TEVAGEN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA GENÉRICOS ESPAÑOLA S.L.)	C10AA	4,71 €	R	EFG
336		6654507	ATORVASTATINA TEVAGEN EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA GENÉRICOS ESPAÑOLA S.L.)	C10AA	18,89 €	R	EFG
336		6654514	ATORVASTATINA TEVAGEN EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA GENÉRICOS ESPAÑOLA S.L.)	C10AA	37,78 €	R	EFG
336		6654491	ATORVASTATINA TEVAGEN EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA GENÉRICOS ESPAÑOLA S.L.)	C10AA	9,44 €	R	EFG
336	NP	6651933	BISOPROLOL NORMON EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	C07AB	2,40 €	R	TLD AR EFG
336	NP	6650882	CEFUROXIMA SANDOZ EFG 500 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS BLISTER AL/AL (SANDOZ FARMACÉUTICA)	J01DC	11,75 €	R	EFG
336		6645840	CISPLATINO PHARMACIA EFG 50 MG SOL INY 50 ML (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	L01XA	21,79 €	R	H EFG
336		6645857	CISPLATINO PHARMACIA EFG 100 MG SOL INY 100 ML (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	L01XA	34,87 €	R	H EFG
336	NP	8571444	CITALOPRAM BEXAL EFG 30 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACÉUTICA)	N06AB	16,08 €	R	AR EFG
336	NP	6504765	CITALOPRAM BEXAL EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACÉUTICA)	N06AB	10,72 €	R	AR EFG
336	NP	6543979	CITALOPRAM CINFA EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	N06AB	10,72 €	R	AR EFG
336		6646076	CLARITROMICINA G.E.S. EFG 500 MG IV 1 VIAL LIOF (GES GENÉRICOS ESPAÑOLES)	J01FA	10,32 €	R	H EFG
336	N	6628492	CONBRIZA 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (WYETH FARMA)	G03XC	34,41 €	R	
336		6657744	DAFIRO HCT 5/160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	C09DX	37,40 €	R	
336		6657768	DAFIRO HCT 5/160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	C09DX	37,40 €	R	
336		6657751	DAFIRO HCT 10/160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	C09DX	40,60 €	R	
336		6657775	DAFIRO HCT 10/160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	C09DX	40,60 €	R	
336	NP	6617533	DAIVOBET 500/50 MCG/G GEL 60 G (LEO PHARMA)	D05AX	59,51 €	R	AR
336		6643693	DRAGUL 25 MG 4 COMPRIMIDOS (PROSTRAKAN FARMACÉUTICA, S.L.)	G04BE	39,50 €	R	EXO
336		6643716	DRAGUL 50 MG 2 COMPRIMIDOS (PROSTRAKAN FARMACÉUTICA, S.L.)	G04BE	24,01 €	R	EXO
336		6643723	DRAGUL 50 MG 4 COMPRIMIDOS (PROSTRAKAN FARMACÉUTICA, S.L.)	G04BE	39,50 €	R	EXO
336		6643730	DRAGUL 50 MG 8 COMPRIMIDOS (PROSTRAKAN FARMACÉUTICA, S.L.)	G04BE	74,10 €	R	EXO
336		6643761	DRAGUL 100 MG 4 COMPRIMIDOS (PROSTRAKAN FARMACÉUTICA, S.L.)	G04BE	44,90 €	R	EXO
336		6643778	DRAGUL 100 MG 8 COMPRIMIDOS (PROSTRAKAN FARMACÉUTICA, S.L.)	G04BE	83,91 €	R	EXO
336	N	6653302	DUODART 0.5/0.4 MG 30 CÁPSULAS (GLAXO SMITHKLINE)	G04CA	39,07 €	R	
336	NP	6638705	ECALTA 100 MG 1 VIAL POLVO (PFIZER)	J02AX	427,35 €	R	FR H
336	NP	6651865	ENALAPRIL BD-MABO EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (MABO FARMA)	C09AA	3,12 €	R	TLD AR EFG
336	NP	6033555	ENALAPRIL BD-MABO EFG 20 MG 500 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (MABO FARMA)	C09AA	36,05 €	R	EFG EC

ALTAS - SEPTIEMBRE 2010 (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
336		6649107	ESCITALOPRAM KERN PHARMA EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	N06AB	11,72 €	R	AR EFG
336		6649114	ESCITALOPRAM KERN PHARMA EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	N06AB	23,45 €	R	AR EFG
336		6649138	ESCITALOPRAM KERN PHARMA EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	N06AB	17,58 €	R	AR EFG
336	NP	6604793	HEMOAL «FORTE» POMADA RECTAL 50 G (COMBE EUROPA)	C05AD	9,40 €		EFP
336	NP	6650660	HIBITANE FORTE 20 COMPR DISOLU ORAL SABOR LIMON (GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE)	R02AA	4,45 €		EFP
336	NP	6651834	IECATEC FLAS EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEDEC MEIJI FARMA)	C09AA	3,12 €	R	TLD AR EFG
336	NP	6627686	INTANZA 9MCG/CEPA 1 JERINGA PREC 0.1 ML (SANOFI PASTEUR MSD)	J07BB	13,74 €	R	FR EXO
336		6653098	IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CINFA EFG 300/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	C09DA	19,54 €	R	EFG
336		6653104	IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CINFA EFG 300/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	C09DA	19,54 €	R	EFG
336	NP	6646854	ISOPLASMAL G 1000 ML 5 BOLSAS (B.BRAUN MEDICAL)	B05BA	83,52 €	R	H
336		6648032	ITRACONAZOL NORMON EFG 100 MG 6 CAPSULAS (NORMON)	J02AC	5,57 €	R	EFG
336		6648049	ITRACONAZOL NORMON EFG 100 MG 18 CAPSULAS (NORMON)	J02AC	16,72 €	R	EFG
336	NP	6599235	LACTULOSA LAINCO EFG 3.33 G/5 ML SOLUCION 800 ML (LAINCO)	A06AD	5,25 €	R	EXO EFG
336	NP	6650943	LAMICOSIL 1% CREMA 15 G (NOVARTIS CONSUMER HEALTH)	D01AE	6,48 €		EFP
336		6650622	LETROZOL APOTEX EFG 2.5 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR (APOTEX ESPAÑA S.L.)	L02BG	98,68 €	R	AR EFG
336		6650639	LETROZOL GALENICUM EFG 2.5 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR (GALENICUM HEALTH S.L.)	L02BG	98,68 €	R	AR EFG
336	NP	6657478	LUMIGAN 0.01% COLIRIO 3 ML (ALLERGAN S.A.)	S01EE	19,69 €	R	
336		6650103	METFORMINA APOTEX EFG 850 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (APOTEX ESPAÑA S.L.)	A10BA	2,28 €	R	AR EFG
336	NP	6613023	MICOFENOLATO MOFETILO SANDOZ EFG 250 MG 100 CÁPSULAS (SANDOZ FARMACÉUTICA)	L04AA	75,68 €	R	CPD AR EFG
336	NP	6641880	MIRAPEXIN 0.26 MG 30 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)	N04BC	12,74 €	R	AR
336	NP	6641897	MIRAPEXIN 1.05 MG 30 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)	N04BC	51,44 €	R	AR
336	NP	6641903	MIRAPEXIN 2.1 MG 30 COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)	N04BC	101,13 €	R	AR
336	N	6637692	MOZOBIL 20 MG/ML 1 VIAL 1.2 ML (GENZYME SL)	L03AX	5759,75 €	R	H
336	N	6643433	MULTAQ 400 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS, S.A.)	C01BD	104,90 €	R	TLD AR
336	N	6036730	MULTAQ 400 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C01BD	122,61 €	R	EC
336		6636732	NITROFIX EFG 5 MG/24 H 30 PARCHES TRANSDÉRMICOS 18 MG (ARAFARMA GROUP)	C01DA	15,74 €	R	TLD AR EFG
336		6636787	NITROFIX EFG 10 MG/24 H 30 PARCHES TRANSDÉRMICOS 36 MG (ARAFARMA GROUP)	C01DA	20,43 €	R	TLD AR EFG
336		6636763	NITROFIX EFG 15 MG/24 H 30 PARCHES TRANSDÉRMICOS 54 MG (ARAFARMA GROUP)	C01DA	25,09 €	R	TLD AR EFG
336	N	6644652	ONBREZ BREEZHALER 150 MCG 30 CAPSULAS INHALACIÓN (NOVARTIS FARMACÉUTICA)	R03AC	50,13 €	R	AR
336	N	6644676	ONBREZ BREEZHALER 300 MCG 30 CAPSULAS INHALACIÓN (NOVARTIS FARMACÉUTICA)	R03AC	50,13 €	R	AR
336	NP	6648575	PRAMIPEXOL ALTER EFG 0.7 MG 100 COMPRIMIDOS (ALTER)	N04BC	103,94 €	R	AR EFG
336		6645437	PRAMIPEXOL RATIOPHARM EFG 0.18 MG 30 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	N04BC	8,09 €	R	AR EFG
336		6645444	PRAMIPEXOL RATIOPHARM EFG 0.18 MG 100 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	N04BC	28,01 €	R	AR EFG
336		6645499	PRAMIPEXOL RATIOPHARM EFG 0.7 MG 30 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	N04BC	31,78 €	R	AR EFG
336		6645505	PRAMIPEXOL RATIOPHARM EFG 0.7 MG 100 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	N04BC	103,94 €	R	AR EFG
336	NP	6508220	PROSPANTUS 35 MG/5 ML JARABE 100 ML (FERRER INTERNACIONAL)	R05CB	4,68 €		EFP
336		6648414	RISEDRONATO SEMANAL HEXAL EFG 35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACÉUTICA)	M05BA	22,93 €	R	EFG
336		6644966	RIVASTIGMINA CINFA EFG 2 MG/ML SOLU 120 ML (CINFA)	N06DA	70,65 €	R	CPD EFG
336	N	6637234	SAMSCA 15 MG 10 COMPRIMIDOS (OTSUKA PHARMACEUTICAL)	C03XA	869,35 €	R	
336	N	6637265	SAMSCA 30 MG 10 COMPRIMIDOS (OTSUKA PHARMACEUTICAL)	C03XA	869,35 €	R	
336		6647523	SILDENAFILO CINFA EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (CINFA)	G04BE	39,65 €	R	EXO EFG
336		6647578	SILDENAFILO CINFA EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (CINFA)	G04BE	24,01 €	R	EXO EFG
336		6647585	SILDENAFILO CINFA EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (CINFA)	G04BE	39,65 €	R	EXO EFG
336		6647592	SILDENAFILO CINFA EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (CINFA)	G04BE	74,25 €	R	EXO EFG
336		6647561	SILDENAFILO CINFA EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (CINFA)	G04BE	44,99 €	R	EXO EFG
336		6652039	SILDENAFILO NORMON EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	G04BE	34,95 €	R	EXO EFG

ALTAS - SEPTIEMBRE 2010 (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
336		6652046	SILDENAFILO NORMON EFG 50 MG 1 COMPRIMIDO (RATIOPHARM)	G04BE	7,95 €	R	EXO EFG
336		6652053	SILDENAFILO NORMON EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	G04BE	15,45 €	R	EXO EFG
336		6652060	SILDENAFILO NORMON EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	G04BE	27,94 €	R	EXO EFG
336		6652077	SILDENAFILO NORMON EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	G04BE	53,95 €	R	EXO EFG
336		6652091	SILDENAFILO NORMON EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	G04BE	30,96 €	R	EXO EFG
336		6652107	SILDENAFILO NORMON EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	G04BE	58,95 €	R	EXO EFG
336		6652855	SILDENAFILO SANDOZ EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACÉUTICA)	G04BE	25,29 €	R	EXO EFG
336		6652862	SILDENAFILO SANDOZ EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACÉUTICA)	G04BE	46,52 €	R	EXO EFG
336		6653197	SILDENAFILO SANDOZ EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACÉUTICA)	G04BE	28,10 €	R	EXO EFG
336		6653203	SILDENAFILO SANDOZ EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACÉUTICA)	G04BE	52,64 €	R	EXO EFG
336		6636923	SILOSTAR PLUS 5/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (URIACH)	C07BB	12,91 €	R	AR
336		6636930	SILOSTAR PLUS 5/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (URIACH)	C07BB	14,55 €	R	AR
336		6643563	SOR VIRGINIA APÓSITO ADHESIVO ARRINONADA (UNITEX HARTMANN)	M02AB	6,60 €		EFP
336		6643556	SOR VIRGINIA APÓSITO ADHESIVO RECTANGULAR (UNITEX HARTMANN)	M02AB	4,61 €		EFP
336	NP	6601990	TACTUOBEN 1/25 MG/G GEL 60 G (ISDIN)	D10AD	39,00 €	R	EXO
336	NP	6644492	TAXOTERE 20 MG/ML VIAL CONCENTRADO PARA PERFUSIÓN 1 ML (SANOFI AVENTIS S.A.)	L01CD	190,09 €	R	H
336	NP	6644508	TAXOTERE 80 MG/4 ML VIAL CONCENTRADO PARA PERFUSIÓN 4 ML (SANOFI AVENTIS S.A.)	L01CD	614,83 €	R	H
336		6638668	TEVAGRASTIM 30 MU (0,6 MG/ML) 1 JERINGA PRECARGADA 0.5 ML (TEVA GENÉRICOS ESPAÑOLA S.L.)	L03AA	62,27 €	R	FR H
336		6638682	TEVAGRASTIM 48 MU (0,6 MG/ML) 1 JERINGA PRECARGADA 0.8 ML (TEVA GENÉRICOS ESPAÑOLA S.L.)	L03AA	104,30 €	R	FR H
336		6602393	THERVAN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C10AA	13,24 €	R	EFG
336		6609194	THERVAN EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C10AA	22,42 €	R	EFG
336		6609200	THERVAN EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C10AA	26,44 €	R	EFG
336		6641538	VIGAMOX 0.5% COLIRIO 5 ML (ALCON CUSI)	S01AX	8,59 €	R	
336		6625194	XENICAL BCFARMA 120 MG 84 CÁPSULAS (BCNFARMA)	A08AB	99,49 €	R	EXO

SIGLAS EMPLEADAS

N: Medicamentos con principio activo nuevo.
NP: Nueva presentación.
R: Receta.
P: Psicótropo (Anexo I del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).
A: Psicótropo (Anexo II del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).
E: Estupefaciente.
FR: Medicamentos que precisan conservación en frigorífico.
PAM: Número de *Panorama* donde se describe la monografía.
CPD: Cupón precinto diferenciado.
CPD75: Visado de inspección >75 años.

EFG: Medicamento Farmacéutico Genérico.
EXO: Excluida Oferta Seguridad Social.
EXOI: Excluida, con cupón precinto diferenciado.
H: Medicamento Hospitalario.
DH: Medicamento de Diagnóstico Hospitalario.
DHSC: Diagnóstico hospitalario sin cupón precinto.
ECM: Medicamento Control Médico.
AR: Aportación Reducida.
TLD: Medicamento de dispensación renovable.
ST: Suspensión temporal de comercialización.

BAJAS SEPTIEMBRE 2010

CÓDIGO		NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
8190454		ALTORAL 5 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (UCB PHARMA).....	7-2010
6026922		AMLODIPINO STADA GENÉRICOS EFG 10 MG 100 COMPRIMIDOS (STADA GENÉRICOS S.L.).....	7-2010
6598481		AMLODIPINO STADA GENÉRICOS EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS (STADA GENÉRICOS S.L.).....	7-2010
6598498		AMLODIPINO STADA GENÉRICOS EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS (STADA GENÉRICOS S.L.).....	7-2010
6029213		AMLODIPINO STADA GENÉRICOS EFG 5 MG 500 COMPRIMIDOS (STADA GENÉRICOS S.L.).....	7-2010
7196419		BLODEX 40% EMULSIÓN 60 ML (ESTEDI).....	9-2010
6505960		CARBIDOPA LEVODOPA DAVUR 25/100 MG 100 COMPRIMIDOS (DAVUR S.L.).....	9-2010
6564424	ST	CEFUROXIMA KERN PHARMA EFG 250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA).....	7-2010
6564431	ST	CEFUROXIMA KERN PHARMA EFG 500 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA).....	7-2010
8525744		ENALAPRIL COMBINO PHARM EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (COMBINO PHARM).....	9-2010
8525584		ENALAPRIL COMBINO PHARM EFG 5 MG 10 COMPRIMIDOS (COMBINO PHARM).....	9-2010
8525669		ENALAPRIL COMBINO PHARM EFG 5 MG 60 COMPRIMIDOS (COMBINO PHARM).....	9-2010
6599877		FRAXIPARINA FORTE 15200 UI 2 JER 0.8 ML (GLAXO SMITHKLINE).....	7-2010
6625163		GABAPENTINA FARMALIDER EFG 600 MG 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (OPA/ALU) (FARMALIDER).....	7-2010
6625187		GABAPENTINA FARMALIDER EFG 800 MG 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (OPA/AL) (FARMALIDER).....	7-2010
6527832	ST	GEMFIBROZILO FERMON EFG 600 MG 60 COMPRIMIDOS (FERMON).....	7-2010
6527092	ST	GEMFIBROZILO FERMON EFG 900 MG 30 COMPRIMIDOS (FERMON).....	7-2010
7682189		HEPARINA SODICA HOSPIRA 25000 UI 1 VIAL 5 ML (HOSPIRA).....	8-2010
7682004		HEPARINA SODICA HOSPIRA 5000 UI 1 VIAL 5 ML (HOSPIRA).....	8-2010
7006824		IMPRONTAL 20 MG 20 CÁPSULAS (ROTTAPHARM SL).....	7-2010
8033041		IMPRONTAL 20 MG 20 COMPR DISPER (ROTTAPHARM SL).....	7-2010
6221426		IMPRONTAL 20 MG 500 CAPSULAS (ROTTAPHARM SL).....	7-2010
7714859		INACID 50 MG 12 SUPOSITORIOS (IROKO PRODUCTS LIMITED).....	9-2010
7729709		INYESPRIN «NORMAL» 12 VIALES 900 MG (GRÜNENTHAL PHARMA).....	9-2010
7729884		INYESPRIN «NORMAL» 6 VIALES 900 MG (GRÜNENTHAL PHARMA).....	9-2010
6662892		JOSAMINA 250 MG/5 ML SUSP 100 ML (NOVAG).....	8-2010
6662717		JOSAMINA 500 MG/5 ML SUSP 100 ML (NOVAG).....	8-2010
7633594		LORATADINA QUALIGEN 5 MG/5 ML JARABE 120 ML (QUALIGEN S.L.).....	7-2010
6581414		LOSARTAN COMBIX EFG 100 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.).....	7-2010
6581391		LOSARTAN COMBIX EFG 50 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.).....	7-2010
6581407		LOSARTAN COMBIX EFG INICIO 12,5 MG 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.).....	7-2010
6613382		LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG 100/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON).....	8-2010
6626924		LUVERIS 75 UI 1 VIAL POLVO+ 1 DISOLVENTE (MERCK S.L.).....	7-2010
6635759		LUVERIS 75 UI 3 VIALES POLVO+ 3 DISOLVENTE (MERCK S.L.).....	7-2010
6024997		NOBLIGAN RETARD 50 MG 150 COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA (GRÜNENTHAL PHARMA).....	7-2010
6586785		NOBLIGAN RETARD 50 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA (GRÜNENTHAL PHARMA).....	7-2010
6586792		NOBLIGAN RETARD 50 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA (GRÜNENTHAL PHARMA).....	7-2010
8416769	ST	OCTEGRA 400 MG 5 COMPR RECUB (PROCTER GAMBLE PHARMACEUTICALS IBERIA).....	9-2010
6638040		OLANZAPINA SPI EFG 15 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6637951		OLANZAPINA SPI EFG 2.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6637647		OLANZAPINA SPI EFG 5 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6637975		OLANZAPINA SPI EFG 5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6637876		OLANZAPINA SWANDPOND INVESTMENTS EFG 15 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6638187		OLANZAPINA SWANDPOND INVESTMENTS EFG 15 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6638095		OLANZAPINA SWANDPOND INVESTMENTS EFG 2.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6637838		OLANZAPINA SWANDPOND INVESTMENTS EFG 5 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
6638118		OLANZAPINA SWANDPOND INVESTMENTS EFG 5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED).....	7-2010
7980742	ST	OMNALIO 10 MG 30 COMPRIMIDOS (ESTEDI).....	9-2010
7980827	ST	OMNALIO 10 MG 60 COMPRIMIDOS (ESTEDI).....	9-2010
7914341		ONILIS 10 MG 50 CAPSULAS (ESTEDI).....	7-2010
7917724		ONILIS 20 MG 50 CAPSULAS (ESTEDI).....	7-2010
6608685		ONILIS 5 MG 50 CAPSULAS (ALDO UNION).....	7-2010
6526668		PARIZAC 10 MG 14 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (LACER).....	9-2010
6526675		PARIZAC 10 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (LACER).....	9-2010
6989449		PERTENSAL 30 MG 28 COMPR RECUB OROS LIB SOSTEN (INTENDIS DERMA S.L.).....	9-2010
6989364		PERTENSAL 60 MG 28 COMPR RECUB OROS LIB SOSTEN (INTENDIS DERMA S.L.).....	9-2010
6561317		RAMIPRIL ANGENERICO EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS (ANGENERICO S.L.).....	9-2010

BAJAS - SEPTIEMBRE 2010 (Continuación)

CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6561300	RAMIPRIL ANGENERICO EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS (ANGENERICO S.L.).....	9-2010
6504079	RAMIPRIL RATIOPHARM 10 MG 28 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	8-2010
6504116	RAMIPRIL RATIOPHARM 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	8-2010
6504093	RAMIPRIL RATIOPHARM 5 MG 28 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	8-2010
7003366	RESOVIST 756 MG 1 JER PREC 1.4 ML 0,5 MMOL FE/ML (BAYER)	9-2010
7406884	SERTRALINA MUNDOGEN EFG 100 MG 30 COMPRIDOS RECUB (RANBAXY)	7-2010
7403166	SERTRALINA MUNDOGEN EFG 50 MG 30 COMPRIDOS RECUB (RANBAXY)	7-2010
8540839	TENSOPREL 25 MG 60 COMPRIMIDOS (RUBIO).....	8-2010
8693474	TENSOPREL 50 MG 30 COMPRIMIDOS (RUBIO).....	8-2010
6565476	TESTEX 25 MG 4 AMPOLLAS 1 ML (Q PHARMA)	8-2010
6565483	TESTEX PROLONG 100 MG 1 AMP 2ML (Q PHARMA).....	8-2010
6566282	TESTEX PROLONG 250 MG 1 AMP 2ML (Q PHARMA).....	8-2010
6027080	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 100 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6600252	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (ANGENERICO S.L.)	7-2010
6600269	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BOTE) (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6027097	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 200 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6600283	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (ANGENERICO S.L.)	7-2010
6600290	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BOTE) (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6027066	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 25 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6600214	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 25 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6600221	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 25 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BOTE) (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6027073	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 50 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6600238	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 50 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6600245	TOPIRAMATO ANGENERICO EFG 50 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BOTE) (ANGENERICO S.L.).....	7-2010
6559345	TOPIRAMATO RATIOPHARM 100 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM).....	8-2010
6559352	TOPIRAMATO RATIOPHARM 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM).....	8-2010
6559321	TOPIRAMATO RATIOPHARM 25 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM).....	8-2010
6559338	TOPIRAMATO RATIOPHARM 50 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM).....	8-2010
7469414	TRIFLUSAL BIOHORM EFG 300 MG 30 CAPSULAS (BIOHORM)	7-2010
7474937	TRIFLUSAL BIOHORM EFG 300 MG 50 CAPSULAS (BIOHORM)	7-2010
7475019	TRIFLUSAL URIACH EFG 300 MG 30 CAPSULAS (URIACH)	7-2010
7475194	TRIFLUSAL URIACH EFG 300 MG 50 CAPSULAS (URIACH)	7-2010
6567920	VENLAFAXINA RETARD STADA EFG 150 MG 30 CÁPSULAS LIBERACION PROLONGADA (STADA S.L)	8-2010
6596340	VENLAFAXINA RETARD WINTHROP EFG 150 MG 30 CÁPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA (SANOFI AVENTIS S.A.) ..	7-2010
6596296	VENLAFAXINA RETARD WINTHROP EFG 75 MG 30 CÁPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA (SANOFI AVENTIS S.A.) ..	7-2010

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS - SEPTIEMBRE 2010

CAMBIO DE CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antiguo
671955	5,17	Amoxicilina Clav Alter 500/125 mg 24 comprimidos	942227
671956	4,14	Amoxicilina Clav Alter 875/125 mg 12 comprimidos	740886
671930	10,15	Finasterida Stada 5 mg 28 comprimidos	652646
671945	1,76	Heparina Hospira 1% 1 vial	768200
671946	4,71	Heparina Hospira 5% 1 vial	768218
671953	16,45	Josamina 500 mg suspensión 100 ml	666271
671952	9,55	Josamina 250 mg suspensión 100 ml	666289
671950	2,92	Lanacordin Pediatrico 60 ml	653421
671931	14,22	Losartan/Hidroclorotiazida Stada 100/25 mg 28 compr	659530
671954	14,22	Losartan/Hidroclorotiazida Normon 100/25 mg 28 compr	661338
671951	5,78	Luminal 10 ampollas	656806
671932	8,57	Paroxetina Stada 20 mg 28 comprimidos	767632
671934	17,59	Paroxetina Stada 20 mg 56 comprimidos	767756
671937	3,12	Ramipril Ratiopharm 2,5 mg 28 comprimidos	650411
671938	5,32	Ramipril Ratiopharm 5 mg 28 comprimidos	650409
671939	10,63	Ramipril Ratiopharm 10 mg 28 comprimidos	650407
671915	3,53	Tensoprel 25 mg 60 comprimidos	854083
671916	3,53	Tensoprel 50 mg 30 comprimidos	869347
671949	2,81	Testex 4 ampollas	656547
671948	2,83	Testex prolongatum 250 1 ampolla	656548
671940	9,30	Topiramato Ratiopharm 25 mg 60 comprimidos	655932
671942	18,59	Topiramato Ratiopharm 50 mg 60 comprimidos	655933
671943	37,20	Topiramato Ratiopharm 100 mg 60 comprimidos	655934
671944	74,40	Topiramato Ratiopharm 200 mg 60 comprimidos	655935
671935	11,47	Venlafaxina Retard Stada 75 mg 30 cápsulas	656791
671936	24,07	Venlafaxina Retard Stada 150 mg 30 cápsulas	656792

MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
Aleudrina ampollas	Reig Jofre
Adacai	Rovi
Ceneo	Esteve Farmacéutica
Enbrel viales	Pfizer
Labileno	SmithKline Beecham
Lopresor	Recordati España
Rapamune	Pfizer
Sibelium	Orsade
Vaditon prolib	Rottapharm
Xeristar	Lilly

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFFERTA AL SNS (Acumulado desde Enero 2010)

MEDICAMENTO	ACTUAL
Atorvastatina Alter comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Alter Farmacia comprimidos..	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Belmac comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Cinfa comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Farmler comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Pensa comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Ratiopharm comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Sandoz comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Atorvastatina Tecnigen comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
653060 Corlentor 5 mg 56 compr.....	Paso a aportación reducida (cíceros)
653061 Corlentor 7.5 mg 56 compr.....	Paso a aportación reducida (cíceros)
660780 Dalsy 40 mg/ml 30 ml.....	Paso a EXO (no facturable a partir 1 diciembre 2010)
660781 Dalsy 40 mg/ml 100 ml.....	Paso a EXO (no facturable a partir 1 diciembre 2010)
Escimylan comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Bexal comprimidos.....	Alzamiento medidas cautelares: paso alta 1 septiembre 2010
Escitalopram Cinfa comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Dispak comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Genmilo comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Milo comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Mylan comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Normon comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Escitalopram Sandoz.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
Flumil 10% solución iny 10 ampollas.....	Paso a EXO (no facturable a partir 1 agosto 2010)
Fluvastatina Davur comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Fluvastatina Gentian comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Fluvastatina Mylan comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
651971 Ketoconazol Sesderma 2% gel.....	Levantamiento suspensión temporal (mayo 2010)
Optiray.....	Paso a Hospitalaria. No facturable desde 1 de junio de 2010.
Optiray Ultraject.....	Paso a Hospitalaria. No facturable desde 1 de junio de 2010.
Ovestinon 1% crema vaginal 15 g.....	Paso a EXO (no facturable a partir 1 agosto 2010)
Pramipexol Stada.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 de abril 2010
Pramipexol Alter comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 mayo 2010
652451 Procoralan 5 mg 56 compr.....	Paso a aportación reducida (cíceros)
652452 Procoralan 7.5 mg 56 compr.....	Paso a aportación reducida (cíceros)
659386 Revlimid 10 mg 21 cápsulas.....	Paso a Hospitalaria a partir 1 abril 2010. No facturable a partir 1 agosto 2010
659387 Revlimid 15 mg 21 cápsulas.....	Paso a Hospitalaria a partir 1 abril 2010. No facturable a partir 1 agosto 2010.
659385 Revlimid 5 mg 21 cápsulas.....	Paso a Hospitalaria. No facturable a partir 1 agosto 2010.
659388 Revlimid 25 mg 21 cápsulas.....	Paso a Hospitalaria. No facturable a partir 1 agosto 2010.
668822 Varilrix 1 vial.....	Paso a Hospitalaria. No facturable desde 1 de junio de 2010
Thervan comprimidos.....	Alzamiento de medidas cautelares: paso a alta 1 agosto 2010
Zemplar cápsulas.....	Paso a aportación reducida (AR)

MODIFICACIONES DE NOMBRE O DE NOMBRE Y LABORATORIO (Acumulado desde Enero 2010)

NOMBRE ACTUAL	NOMBRE ANTERIOR
Ac. alendrónico semanal Cuve (P Gimenez)	Acido alendrónico semanal Cuvefarma
Amlodipino Bexalabs	Amlodipino Bexal
Amlodipino Vir	Amlodipino Edigen
Amoxicilina Clav Tevagen (Teva)	Amoxicilina Clav Belmac
Anastrozol Vegal (Vegal)	Anastrozol Pharmagenus
Azitromicina Cuve (P Gimenez)	Azitromicina Cuvefarma
Brimonidina Colirteva	Brimonidina Teva
Calcium Sandoz	Calcium Sandoz Forte
Calcium Sandoz D	Calcium Sandoz D Forte
Carvedilol Ratio	Carvedilol Ratiopharm
Cefuroxima Apotex	Cefuroxima Cogromol
Cefuroxima Davur	Cefuroxima Farmalider
Ciprofloxacino Cuve (P Gimenez)	Ciprofloxacino Cuvefarma
Cetirizina Kern Pharma	Cetirizina Aldo Unión
Citalopram Mylan	Citalopram Merck
Citalopram Vir	Citalopram Lareq
Claritromicina Teva (Teva)	Claritromicina Davur
Diamicon liberación modificada	Unidiamicon
Finasterida Tarbis (Tarbis Farma)	Finasterida Spyfarma
Finasterida Sandoz	Finasterida Bexal
Fluvastatina Actavis (Actavis)	Fluvastatina Ratio (Ratiopharm)
Gabapentina Qualigen (Qualigen)	Gabapentina Ranbaxygen (Ranbaxy)
Galdar comprimidos	Letrozol Premium Pharma
Ibuprofeno arginina Combix (Combix)	Ibuprofeno arginina Liderfen (Farmalider)
Lansoprazol Apotex (Apotex)	Lansoprazol Lareq (Lareq)
Letrozol Ratiopharm	Letrozol HPC
Loratadina Cuve (P Gimenez)	Loratadina Cuvefarma
Losartan/Hidroclorotiazida Qualigen	Losartan/Hidroclorotiazida Farmaproyects
Nitigraf inyectable (Juste)	Iohexol (Genfarma)
Olanzapina Tecnigen	Olanzapina Premium Pharma
Omeprazol Almus (Almus)	Omeprazol Combix (Combix)
Omeprazol Combix (Combix)	Omepreazol Pharmakern (Kern)
Omeprazol Cuve (Pérez Giménez)	Omeprazol Cuvefarma
Omeprazol Nupral (Nupel)	Omeprazol Mede (Reig Jofre)
Omeprazol Rimazol (Rimafar)	Omeprazol Rimafar
Pantoprazol Mylan	Pantoprazol Merck
Pravastatina Placasol	Pravastatina Sandoz
Pravastatina Sandoz	Pravastina Lek
Ropirinol Kern Pharma	Ropirinol Urquima
Sertralina Cuve (P Gimenez)	Sertralina Cuvefarma
Tamsulosina Apotex	Tamsulosina Cantabria
Zomorph (Archimedes)	Skenan (Bristol Myers)

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS EN 2010

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
ABATACEP	Orencia	Bristol Myers Squibb	* En combinación con metotrexato en artritis poliarticular juvenil idiopática activa de moderada a grave en pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad, con respuesta insuficiente a la enfermedad con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo al menos un inhibidor de necrosis tumoral. * En combinación con metotrexato en artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada al tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo metotrexato o un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).
AMITRIPTILINA	Tryptizol	Neurogard	Tratamiento del dolor crónico neuropático
ATAZANAVIR	Reyataz	Bristol Myers Squibb	Administrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años infectados con el VIH-1 en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
CARBÓN ACTIVADO	Ultra Adsorb	Lainco	Alivio sintomático de los gases (aerofagia, meteorismo, flatulencia).
DOCETAXEL	Taxotere	Sanofi Aventis	En combinación con doxorubicina y ciclofosfamida como coadyuvante en el tratamiento de cáncer de mama operable de nódulos negativos. En estos casos el tratamiento coadyuvante debería limitarse a pacientes candidatos a recibir quimioterapia de acuerdo con los criterios establecidos internacionalmente como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama.
ERLOTINIB	Tarceva	Roche Farma	En monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable tras cuatro ciclos de quimioterapia con el tratamiento estándar de platino de primera línea.
EXENATIDA	Byetta	Lilly	Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en terapia dual asociada a tiazolidindionas, o en terapia triple con metformina y tiazolidindiona.
FONDAPARINUX	Arixtra	GSK	Presentaciones 1.5 mg/0.3 ml y 2.5 mg/0.5 ml jer prec: Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial aguda sintomática y espontánea de las extremidades inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.
LAMIVUDINA	Zeffix	GSK	<i>Restricción de la indicación.</i> Hepatitis B crónica en adultos con: Enfermedad hepática compensada con pruebas de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica elevados de forma persistente y pruebas histológicas de inflamación hepática activa y/o fibrosis. El tratamiento debe iniciarse únicamente cuando el uso de un agente antiviral alternativo con una barrera genética para la el desarrollo de resistencias más alta no esté disponible o no sea apropiado. En la enfermedad hepática descompensada debe utilizarse en combinación con un segundo agente antiviral sin resistencia cruzada a lamivudina.
LANTANO, CARBONATO	Fosrenol	Shire	Ampliación de indicación a pacientes no sometidos a diálisis. – Pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, con niveles de fósforo sérico mayor o igual a 1,78 mmol/l, en los cuales una dieta baja en fósforo por sí sola es insuficiente para controlar dichas concentraciones séricas de fósforo.
LAPATINIB	Tyvert	GSK	En combinación con un inhibidor de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas con enfermedad metastásica y receptores hormonales positivos que no son actualmente candidatas a recibir quimioterapia. Las pacientes incluidas en el estudio no habían sido tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de la aromatasa.
LATANOPROST	Xalatan	Pfizer	Niños: reducción de la presión intraocular elevada en el tratamiento de pacientes pediátricos con presión intraocular elevada y glaucoma pediátrico.

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS EN 2010 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
MOXIFLOXACINO	Actira Proflox	Bayer Esteve	Enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada (p.ej. Infecciones de tracto genital superior femenino, incluyendo salpingitis y endometritis), sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados, en combinación con otro agente antibacteriano apropiado (p.ej. cefalosporina) debido al incremento de cepas de <i>Neseria gonorrhoeae</i> resistentes a moxifloxacino, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistentes a moxifloxacino.
OMALIZUMAB	Xolair	Novartis Farmacéutica	Ampliación de indicación a Niños de 6 a 12 años, para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración.
PALIFERMIN	Kepivance	Viobitrum	<i>Restricción de la indicación:</i> Indicado en disminución de la incidencia, duración y severidad de mucositis oral en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben radioquimioterapia mieloablativa asociada con una elevada incidencia de mucositis y que requieren autotransplante de células madre hematopoyéticas. * No es eficaz en el tratamiento de la mucositis oral grave en pacientes que reciben tratamiento mieloablativo con quimioterapia sola.
POLEN DE GRAMINEAS	Grazax	Alk Abelló	Ampliación de la indicación a niños en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis inducida por polen de gramineas en pacientes adultos y niños (de 5 años o mayores) con síntomas clínicamente relevantes y diagnosticados mediante prueba cutánea de prick positiva y/o test de IgE específica a polen de gramineas. Se debe realizar una cuidadosa selección de los niños que vayan a ser tratados.
TOCILIZUMAB	Roactemra	Roche Farma	A la indicación autorizada (artritis reumatoide) se ha añadido: Ha mostrado que reduce la tasa de progresión del daño articular medido por rayos X y mejora la función física cuando se da en combinación con metotrexato.
TRASTUZUMAB	Herceptin	Roche Farma	Adenocarcinoma de estómago o de la unión gastroesofágica metastásico HER2 positivo que no han recibido tratamiento antitumoral previo para su enfermedad metastásica, en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino únicamente. Debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastático cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2.
SALMONELLA TIPHY	Typhim	Sanofi Pasteur MSD	Se amplía la indicación a niños a partir de 2 años.
TENOFOVIR	Viread	Gilead Sciences	Hepatitis B crónica en adultos con enfermedad hepática descompensada.
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	Gardasil	Sanofi Pasteur MSD	En la indicación aprobada se incluye que puede ser utilizada desde los nueve años «prevención de las lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), cáncer cervical y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionados causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (VPH)».
VIRUS DEL SARAMPION/ RUBEOLA/ PAROTIDITIS	M-M-Rvaxpro	Sanofi-Pasteur MSD	Niños sanos desde los 9 meses de edad en circunstancias especiales, de acuerdo a las recomendaciones oficiales o cuando se considera necesaria una protección temprana.
ZIPRASIDONA	Zeldox	Pfizer	Ampliación de indicación a niños de 10-17 años en episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar.
ZOLMITRIPTAN	Zomig nasal	AstraZeneca	Tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura, y de la cefalea en racimos.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y MEDICAMENTOS 2010

<p>ACARBOSA ACARBOSA MYLAN (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 334)</p> <p>ACECLOFENACO ACECLOFENACO NORMON EFG (NORMON, PAM 330)</p> <p>ALENDRONICO,ACIDO (2) FOSAVANCE DIFARMED (DIFARMED, PAM 332)</p> <p>ALISKIREN (2) RASILEZ HCT (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 330)</p> <p>AMISULPRIDA MISULMYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 334)</p> <p>AMLODIPINO AMLODIPINO BD-MABO EFG (MABO FARMA, PAM 332) (3) DAFIRO HCT (ESTEVE, PAM 336) EXFORGE HCT (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 335)</p> <p>ATORVASTATINA ATORVASTATINA BEXAL EFG (BEXAL FARMACEUTICA, PAM 336) ATORVASTATINA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 336) ATORVASTATINA MABO EFG (MABO FARMA, PAM 336) ATORVASTATINA TEVAGEN EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 336) THERVAN EFG (ALTER, PAM 336)</p> <p>BAZEDOXIFENO CONBRIZA (WYETH FARMA, PAM 336)</p> <p>CAPSICUM FRUTESCENS SOR VIRGINIA (UNITEX HARTMANN, PAM 336)</p> <p>CERTOLIZUMAB PEGOL CIMZIA (UCB PHARMA, PAM 335)</p> <p>CISPLATINO CISPLATINO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 336)</p> <p>CLARITROMICINA CLARITROMICINA G.E.S. EFG (GES GENERICOS ESPAÑOLES, PAM 336)</p> <p>CLOPIDOGREL CLOPIDOGREL ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 334) CLOPIDOGREL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 332) CLOPIDOGREL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 335) CLOPIDOGREL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 331) GREPID EFG (NORMON, PAM 330) MABOCLOP EFG (MABO FARMA, PAM 332)</p> <p>CLORFENAMINA (3) OKALGRIP (PUERTO GALIANO, PAM 330) (2) RESPIBEN ANTIALERGICO (CINFA, PAM 333)</p> <p>COLECALCIFEROL (2) FOSAVANCE DIFARMED (DIFARMED, PAM 332)</p>	<p>CONDROITIN SULFATO (2) DROGLICAN (BIOIBERICA, PAM 335)</p> <p>DEFLAZACORT DEFLAZACORT KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 334)</p> <p>DESMOPRESINA DESMOPRESINA TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 333)</p> <p>DICLOFENACO (DERMATOLOGICO) ALGIPATCH (ANGELINI FARMACÉUTICA S.A., PAM 336) VOLTADOL (NOVARTIS CONSUMER HEALTH, PAM 330)</p> <p>DIENOGEST (2) DONABEL EFG (EFFIK, PAM 333) (2) QLAIIRA (BAYER, PAM 330)</p> <p>DOXAZOSINA DOXAZOSINA NEO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 333)</p> <p>DOXILAMINA DORMIREL (CINFA, PAM 335)</p> <p>DRONEDARONA MULTAQ (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 336)</p> <p>DUTASTERIDA (2) DUODART (GLAXO SMITHKLINE, PAM 336)</p> <p>EPOETINA THETA EPORATIO (RATIOPHARM, PAM 333)</p> <p>ESCITALOPRAM ESCITALOPRAM CINFA EFG (CINFA, PAM 334) ESCITALOPRAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 336) ESCITALOPRAM NORMON EFG (NORMON, PAM 334) ESCITALOPRAM RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 334) ESCITALOPRAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 334) ESCITALOPRAM STADA EFG (STADA S.L., PAM 334)</p> <p>ESTRADIOL (2) QLAIIRA (BAYER, PAM 330)</p> <p>ETINILESTRADIOL (2) DONABEL EFG (EFFIK, PAM 333) (2) ETINILESTRADIOL/GESTODENO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 331)</p> <p>ETORICOXIB ACOXCEL (FAES FARMA, PAM 333)</p> <p>EVEROLIMUS (ANTITUMORAL) AFINITOR (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 336)</p> <p>FENILEFRINA (3) OKALGRIP (PUERTO GALIANO, PAM 330)</p> <p>FENTANILO (BUCAL) EFFENTORA (CEPHALON PHARMA S.L.U., PAM 333)</p> <p>FENTANILO (TRANSDERMICO) FENTANILO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 333)</p>	<p>FILGRASTIM TEVAGRASTIM (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 335) TEVAGRASTIM (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 336)</p> <p>FLUVASTATINA FLUVASTATINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 334)</p> <p>FOSINOPRIL FOSINOPRIL ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 335)</p> <p>GEFITINIB IRESSA (ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN, PAM 331)</p> <p>GESTODENO (2) ETINILESTRADIOL/GESTODENO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 331)</p> <p>GLIMEPIRIDA GLIMEPIRIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 334) (2) TANDEMACT (TAKEDA FARMACEUTICA ESPAÑA, PAM 334)</p> <p>GLUCOSAMINA (2) DROGLICAN (BIOIBERICA, PAM 335)</p> <p>GOLIMUMAB SIMPONI (SCHERING PLOUGH, PAM 335)</p> <p>GRANISETRON GRANISETRON ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 332) GRANISETRON SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 335)</p> <p>HIDROCLOROTIAZIDA (3) DAFIRO HCT (ESTEVE, PAM 336) EXFORGE HCT (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 335) (2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CINFA EFG (CINFA, PAM 336) (2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L.) (2) LOBIVON PLUS (MENARINI, PAM 334) (2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 332) (2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA WINTHROP EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 334) (2) RASILEZ HCT (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 330) (2) SILOSTAR PLUS (URIACH, PAM 336)</p> <p>INDACATEROL ONBREZ BREEZHALER (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 336)</p> <p>IPRATROPIO,BROMURO (NASAL) (2) OTRIDUO (NOVARTIS CONSUMER HEALTH, PAM 330)</p> <p>IRBESARTAN IRBESARTAN TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 334) (2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CINFA EFG (CINFA, PAM 336) (2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L.)</p>
---	---	---

PRINCIPIOS ACTIVOS Y MEDICAMENTOS 2010 (Cont.)

<p>IRINOTECAN IRINOTECAN ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 335) IRINOTECAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 330)</p> <p>ITRACONAZOL ITRACONAZOL NORMON EFG (NORMON, PAM 336)</p> <p>LATANOPROST LATANOPROST RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 335)</p> <p>LERCANIDIPINO LERCANIDIPINO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 332)</p> <p>LETROZOL LETROZOL APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 336) LETROZOL GALENICUM EFG (GALENICUM HEALTH S.L., PAM 336) LETROZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 332)</p> <p>LEVOCETIRIZINA LEVOCETIRIZINA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 332) LEVOCETIRIZINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 334) LEVOCETIRIZINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 335)</p> <p>LEVOFLOXACINO LEVOFLOXACINO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 332)</p> <p>LEVOFOLINATO SODICO ACIDO LEVOFOLINICO MEDAC (GEBRO PHARMA, PAM 334)</p> <p>LOSARTAN (2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 332) (2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA WINTHROP EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 334)</p> <p>METFORMINA (2) ICANDRA (SOLVAY PHARMA, PAM 330) METFORMINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 336) METFORMINA TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 335)</p> <p>METILFENIDATO MEDICEBRAN (JUSTE, PAM 333)</p> <p>MOXIFLOXACINO (OFTALMICO) VIGAMOX (ALCON CUSI, PAM 336)</p> <p>NEBIVOLOL (2) LOBIVON PLUS (MENARINI, PAM 334) (2) SILOSTAR PLUS (URIACH, PAM 336)</p> <p>NITROGLICERINA NITROFIX EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 336)</p>	<p>OMEPRAZOL OMEPRAZOL RIMAZOL EFG (RIMAFAR, PAM 335)</p> <p>ONDANSETRON ONDANSETRON B. BRAUN EFG (B.BRAUN MEDICAL, PAM 330)</p> <p>ORLISTAT XENICAL BCFARMA (BCNFARMA, PAM 336) XENICAL GENERFARMA (GENERFARMA SL, PAM 334)</p> <p>OXALIPLATINO OXALIPLATINO TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 330)</p> <p>OXIMETAZOLINA (NASAL) (2) RESPIBIEN ANTIALERGICO (CINFA, PAM 333)</p> <p>PANTOPRAZOL PANTOLOC CONTROL (NYCOMED GMBH, PAM 333) PANTOPRAZOL ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 334)</p> <p>PARACETAMOL (3) OKALGRIP (PUERTO GALIANO, PAM 330) PARACETAMOL PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 335)</p> <p>PIOGLITAZONA (2) TANDEMACT (TAKEDA FARMACEUTICA ESPAÑA, PAM 334)</p> <p>PLERIXAFOR MOZOBI (GENZYME SL, PAM 336)</p> <p>PRAMIPEXOL PRAMIPEXOL NORMON EFG (NORMON, PAM 335) PRAMIPEXOL RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 336)</p> <p>PRASUGREL EFIENT (DAIICHI SANKYO ESPAÑA, PAM 333)</p> <p>RANOLAZINA RANEXA (MENARINI, PAM 332)</p> <p>RISEDRONICO, ACIDO RISEDRONATO SEMANAL HEXAL EFG (BEXAL FARMACEUTICA, PAM 336) RISEDRONATO SEMANAL QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 335) RISEDRONATO SEMANAL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 334) RISEMYL SEMANAL EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 334)</p> <p>RIVASTIGMINA RIVASTIGMINA CINFA EFG (CINFA, PAM 336) RIVASTIGMINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 335)</p> <p>ROCURONIO, BROMURO ROCURONIO B. BRAUN EFG (B.BRAUN MEDICAL, PAM 330)</p> <p>ROPINIROL ROPINIROL NORMON EFG (NORMON, PAM 334)</p>	<p>SALBUTAMOL (INHALADO) SALBUTAMOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 334)</p> <p>SAXAGLIPTINA ONGLYZA (BRISTOL MYERS SQUIBB, PAM 335)</p> <p>SILDENAFILO (URO) DRAGUL (PROSTRAKAN FARMACEUTICA, S.L., PAM 336) SILDENAFILO CINFA EFG (CINFA, PAM 336) SILDENAFILO NORMON EFG (RATIOPHARM, PAM 336) SILDENAFILO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 333) SILDENAFILO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 336) SILDENAFILO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 331)</p> <p>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE POLISAR CONJUGA PREVENAR 13 (WYETH FARMA, PAM 334)</p> <p>TAMSULOSINA (2) DUODART (GLAXO SMITHKLINE, PAM 336)</p> <p>TERBINAFINA (DERMATOLOGICA) TERBINAFINA SSL (SSL HEALTHCARE BRANDS, PAM 330)</p> <p>TOLVAPTAN SAMSCA (OTSUKA PHARMACEUTICAL, PAM 336)</p> <p>TOPOTECAN TOPOTECAN TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 334)</p> <p>TOXINA BOTULINICA (TIPO A) AZZALURE (GALDERMA, PAM 331)</p> <p>ULIPRISTAL ELLAONE (HRA PHARMA, PAM 330)</p> <p>VALSARTAN (3) DAFIRO HCT (ESTEVE, PAM 336) (2) EXFORGE HCT (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 335)</p> <p>VILDAGLIPTINA (2) ICANDRA (SOLVAY PHARMA, PAM 330) XILIARX (SOLVAY PHARMA, PAM 330)</p> <p>VINCISTINA VINCISTINA TEVA EFG (TEVA GENERICOS ESPAÑOLA S.L., PAM 330)</p> <p>VIRUS ENCEFALITIS JAPONESA INACTIVADO IXIARO (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 330)</p> <p>XILOMETAZOLINA (2) OTRIDUO (NOVARTIS CONSUMER HEALTH, PAM 330)</p>
--	--	---

ALERTAS RIESGOS AEMPS

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
21 Enero	2010/01	Sibutramina (Redutil): suspensión cautelar de comercialización.	Redutil	Sibutramina	A partir del 1 de febrero se suspende su comercialización.	Balance beneficioso/riesgo desfavorable. Incremento del riesgo cardiovascular.	2009/13
21 Enero	2010/02	Natalizumab (ΔTysabri) y leucoencefalopatía multifocal progresiva: actualización de la información.	ΔTysabri	Natalizumab	Monitorización y detección precoz de síntomas de leucoencefalopatía multifocal progresiva.	Riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.	2008/15
18 Febrero	2010/03	Becaplermina (Regranex): contraindicación en pacientes con diagnóstico de cáncer, actual o previo.	Regranex	Becaplermina	Uso contraindicado en neoplasias de cualquier tipo o antecedentes de las mismas.	Sospecha de riesgo de cáncer. (La evidencia aún no es suficientemente robusta para afirmar, pero tampoco para descartar, que exista dicha asociación).	–
26 y 27 Abril	2010/04 y corrección	Interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: Actualización de la información y recomendaciones de uso.	Varios medicamentos	Carbamazepina Cimetidina Ciprofloxacino Clopidogrel Cloramfenicol Esomeprazol Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Lansoprazol Moclobemid Ticlopidina Omeprazol Oxcarbazepina Pantoprazol Rabeprazol Voriconazol	Se desaconseja uso concomitante de clopidogrel con omeprazol, esomeprazol u otros inhibidores del CYP2C19 (excepto cuando se considere estrictamente necesario). Recomendación no aplicable al resto de IBP (evidencia actualmente disponible no apoya recomendación).	Posible interacción de clopidogrel con omeprazol, esomeprazol u otros inhibidores del CYP2C19. Riesgo de reducción en la efectividad de clopidogrel (aumento en el riesgo de sufrir acontecimientos aterotrombóticos).	2009/07
18 Junio	2010/05	Posibles errores en las mediciones de glucosa en pacientes diabéticos debido a la interferencia con ciertos tratamientos	Extraneal Octaganocla Orencia	Icodextrina Inmunoglobulina Abatacept	Emplear glucómetros específicos de glucosa. Evitar aquellos basados en la enzima GDH-PQQ.	Riesgo de errores en la determinación de glucemia, con lecturas falsamente elevadas (enmascarando hipoglucemias o diagnosticándose erróneamente hiperglucemias)	–
23 Junio	Comunicación seguridad	Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. Año 2010	Varios medicamentos	Varios principios activos	Conocer factores de riesgo (incluido tratamiento farmacológico) relacionados con la aparición del síndrome de agotamiento–deshidratación o de golpe de calor. Tomar medidas de prevención y seguimiento.	Limitar los riesgos de los efectos de una posible ola de calor en pacientes vulnerables y con tratamiento farmacológico.	–

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
28 Junio	2010/06	Ketoprofeno y dexketoprofeno de administración tópica y reacciones de fotosensibilidad	Arcental crema Extraplus gel Fastum gel Orudis gel Enangel Ketesgel Quirgel	Ketoprofeno Dexketoprofeno tópicos	Valorar antecedentes de reacciones fotoalérgicas. Recomendar medidas preventivas básicas: evitar la exposición a luz solar o rayos ultravioleta; cubrir la zona tratada con ropa adecuada; interrumpir el tratamiento si apareciese erupción cutánea.	Riesgo de reacciones de fotosensibilidad	–
08 Julio	Info. Complementaria a 2010/05	Información complementaria a la nota de seguridad sobre Posibles errores en las mediciones de glucosa en pacientes diabéticos debido a la interferencia con ciertos tratamientos	Extraneal Octaganocta Orencia	Icodextrina Inmunoglobulina Abatacept	Identificar qué metodología utilizan los sistemas de medición de glucosa FreeStyle Lite y FreeStyleFreedom Lite, evitando aquellos basados en la enzima GDH-PQQ.	Salida al mercado de nuevas tiras compatibles con glucómetros FreeStyle Lite y FreeStyleFreedom Lite que no utilizan la metodología GDH-PQQ	–
21 Julio	2010/07	Suspensión de comercialización de dextropropoxifeno (Deprancol)	Deprancol	Dextropropoxifeno	Suspensión de comercialización a partir del día 1 de octubre de 2010	Balance beneficio/riesgo desfavorable (riesgo de sobredosis mortal y falta de medidas para minimizarlo o prevenirlo)	2009/08
22 Julio	2010/08	Información sobre la evaluación en curso de la relación beneficio-riesgo de rosiglitazona	Avandia Avandamet Avaglim	Rosiglitazona	Seguir recomendaciones de ficha técnica. No utilizar en insuficiencia cardíaca ni síndrome coronario agudo. Administrar junto a insulina únicamente en casos excepcionales. No recomendado si hay historial de cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica.	Evaluación en curso del potencial incremento de riesgo cardiovascular asociado al uso de rosiglitazona	2007/08, 2007/13, 2008/02
22 Julio	2010/09	Modafinilo: evaluación de su balance beneficio/riesgo	Modafinilo Teva Modiodal	Modafinilo	No utilizar en niños, mujeres lactantes, embarazadas, hipertensión arterial o arritmias cardíacas. Se suspenderá si se dan reacciones cutáneas/hipersensibilidad graves, o ideas suicidas. Precaución en antecedentes de psicosis, depresión, manía, abuso de alcohol o drogas. Realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento. Monitorizar presión arterial y frecuencia cardíaca.	Riesgo de trastornos psiquiátricos, reacciones cutáneas y de hipersensibilidad y cardiovascular. Potencial riesgo de abuso.	–

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
23 Julio	2010/10	Ketoprofeno de administración tópica: finaliza el proceso de evaluación de su relación beneficio/riesgo	Arcental crema Extraplus gel Fastum gel Orudis gel Enangel Ketesgel Quirgel	Ketoprofeno Dexketoprofeno tópicos	Valorar antecedentes de reacciones fotoalérgicas. Recomendar medidas preventivas básicas: evitar la exposición a luz solar o rayos ultravioleta; cubrir la zona tratada con ropa adecuada; interrumpir el tratamiento si apareciere erupción cutánea.	Riesgo de reacciones de fotosensibilidad	2010/06
4 Agosto	2010/11	Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación	Colchicine Houde Colchimax	Colchicina	En el ataque agudo de gota, no administrar más de 6 mg en 4 días (ni 2 mg/día). Tener en cuenta la función renal. Evitar administración junto a inhibidores de CYP3A4 o de glicoproteína-P. Conocer los síntomas característicos de sobredosis. Usar sólo bajo prescripción médica.	Riesgo de sobredosis graves	-

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga@aemps.es

RIESGO POTENCIAL DE PERFORACIÓN UTERINA CON MIRENA® (DISPOSITIVO INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL)

La agencia canadiense, Health Canada, ha informado de casos graves de perforación uterina en mujeres utilizando este dispositivo intrauterino, Mirena®, impregnado en levonorgestrel, progestágeno con efecto anticonceptivo para un máximo de 5 años. Se recomienda un seguimiento cada 4 a 12 semanas después de su implantación para comprobar su posición correcta en las mujeres que lo llevan.

La agencia canadiense *Health Canada*, ha distribuido¹ junto con el laboratorio Bayer, una advertencia sobre los casos de perforación uterina asociados al uso del anticonceptivo **Mirena®**. Está autorizado como control del embarazo hasta un máximo de 5 años y para el tratamiento de la menorragia idopática después de un diagnóstico apropiado en mujeres que acepten el efecto anticonceptivo de **Mirena®**.

La perforación uterina es infrecuente, pero se han producido complicaciones graves con los dispositivos intrauterinos (DIU) contraceptivos, con una incidencia de 1 caso por cada 1.000 a 10.000 inserciones. El laboratorio titular, Bayer, sigue recibiendo en Canadá notificaciones de perforaciones uterinas asociadas al uso de **Mirena®**. Algunos casos de perforación uterina no se detectaron durante la inserción ni inmediatamente después. El riesgo de perforación se incrementa con su uso en el período post-parto, o durante el período de lactancia, y en mujeres con anatomía uterina atípica. La perforación uterina puede producirse en el momento de la inserción o después de la inserción con sólo ligeros síntomas clínicos.

Recomendaciones

Para reducir el riesgo de complicaciones con el uso de **Mirena®**, los profesionales sanitarios deben tener en cuenta estas **recomendaciones** de *Health Canada*:

- Asegurarse de que conocen y están familiarizados con la técnica correcta de inserción de **Mirena®** y revisar cuidadosamente las instrucciones incluidas en el material informativo del medicamento.
- Valorar la realización de placas de rayos-X o con ultrasonidos en caso de dificultad en la inserción, o si el paciente se queja de dolor o si se sospecha que el sistema no se ha insertado correctamente.
- Hacer un seguimiento del paciente cada 4 a 12 semanas después de la inserción, y una vez al año o más frecuentemente, si se necesita.
- Informar a la paciente antes del proceso de inserción, sobre el riesgo de perforación uterina, especialmente en el período post-parto y durante el período de lactancia. Además de entrenarla sobre los posibles signos de esta complicación, tales como: dolor severo del bajo abdomen, que puede estar asociado con hemorragia después del procedimiento.

Referencias

1. Health Canada. MIRENA (levonorgestrel-releasing intrauterine system) – Potential risk of uterine perforation – For Health Professionals. June 15, 2010. Disponible en la página web de Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/mirena_hpc-cps-eng.php (consultado 07-09-10).

MODAFINILO (MODIODAL®): EVALUACIÓN DE SU BALANCE BENEFICO/RIESGO EN NARCOLEPSIA

El Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado el balance de beneficios y de riesgos del medicamento modafinilo (Modiodal®): con riesgos de trastornos cardiovasculares, de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, el balance ha resultado favorable sólo para su indicación en narcolepsia.

La Agencia Española de Medicamentos y Prod Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del resultado de la evaluación de la relación o balance de beneficios y de riesgos de modafinilo llevado a cabo por el CHMP de la EMA. Algunos de los efectos adversos son graves: trastornos psiquiátricos, de reac-

ciones cutáneas y de hipersensibilidad. Sólo ha mostrado un balance favorable en su indicación de narcolepsia.

Modafinilo (Modiodal®) se encuentra autorizado en España para el tratamiento de la narcolepsia comprobada, con o sin cataplejía. En otros países europeos también se utiliza para tratar otros trastornos del sueño, como en hipersomnia idiopática, en somnolencia asociada al síndrome de apnea obstructiva del sueño y en trastornos del sueño a causa del trabajo por turnos.

Las agencias europeas reguladoras de medicamentos, han llevado a cabo una exhaustiva evaluación del balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen modafinilo. Dicha revisión ha sido motivada por la aparición de determinadas reacciones adversas (trastornos cardiovasculares y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad) relacionadas con la administración de este principio activo, así como por el uso fuera de las indicaciones autorizadas y el potencial de abuso que comporta este medicamento.

Las conclusiones de esta revisión indican que el balance beneficio-riesgo sólo es favorable para la indicación de narcolepsia; que se observa un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad o cutáneas de tipo grave en población infantil que en la adulta y que se identifica un aumento del riesgo cardiovascular asociado a la administración de modafinilo.

La AEMPS ha **recomendado** a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Se prescribirá modafinilo exclusivamente para el tratamiento de la narcolepsia comprobada, con o sin cataplejía, tal y como se indica en la ficha técnica del medicamento.**
- **No se debe utilizar modafinilo en: niños, mujeres lactantes o embarazadas, pacientes con hipertensión arterial o arritmias cardíacas.**
- **Se suspenderá y no volverá a administrarse modafinilo si el paciente presenta reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, o ideas suicidas.**
- **Se debe utilizar modafinilo con precaución en pacientes con antecedentes previos de psicosis, depresión o manía y en aquellos con historial de abuso de alcohol o drogas.**
- **Se debe realizar un electrocardiograma basal antes de comenzar a administrar modafinilo. Durante el tratamiento, de-**

berá monitorizarse regularmente la presión arterial y la frecuencia cardíaca de los pacientes.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Modafinilo: evaluación de su balance beneficio/riesgo. Nota informativa. Ref. 2010/09, 22 de julio de 2010. Disponible en la página web: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-09_modafinilo.htm (consultado 07-09-10)

KETOPROFENO Y DEXKETOPROFENO DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA: FINALIZA EL PROCESO DE EVALUACIÓN DE SU RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO

El uso ketoprofeno y su derivado, dexketoprofeno, presentan riesgo de reacciones de fotosensibilidad asociadas al uso tópico de estos AINE. La evaluación llevada a cabo en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha concluido que el balance beneficio-riesgo sigue siendo favorable.

Como continuación de la Nota informativa 2010/06 sobre ketoprofeno y dexketoprofeno tópicos y reacciones de fotosensibilidad, la AEMPS ha informado¹ a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del proceso de evaluación de la relación beneficio/riesgo de **ketoprofeno tópico**. Sobre la base de los datos disponibles hasta el momento, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha concluido que el balance beneficio-riesgo de **ketoprofeno** de administración tópica continúa siendo favorable.

Con objeto de prevenir posibles reacciones de fotosensibilidad asociadas al uso de ketoprofeno tópico, el CHMP ha recomendado reforzar determinadas medidas encaminadas a minimizar este riesgo, entre las que se incluyen la dispensación bajo prescripción médica de todos los medicamentos con ketoprofeno de administración tópica en aquellos países de la UE en los que no se daba esta circunstancia (en España estos medicamentos son de prescripción médica), así como reforzar la información de la ficha técnica y el prospecto sobre contraindicaciones y advertencias encaminadas a evitar la exposición a la luz solar directa y a evitar las reacciones cruzadas con otros productos que incluyen la benzofenona en su estructura química.

Estas conclusiones coinciden con las recomendaciones emitidas por la AEMPS en su Nota informativa² 2010/06 anterior. Estas recomendaciones incluyen:

- **Valorar detalladamente en el paciente los antecedentes de reacciones de fotosensibilidad a ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos o a otros productos (por ejemplo, cosméticos) que pudieran hacer sospechar la susceptibilidad del paciente a este tipo de reacciones, evitando el uso de estos AINE tópicos en estos pacientes.**
- **No superar los 7 días de tratamiento continuado con ketoprofeno o dexketoprofeno tópicos.**
- **Recordar al paciente las medidas preventivas básicas para prevenir en lo posible las reacciones fotoalérgicas:**
 - Evitar la exposición a la luz solar directa o a rayos ultravioleta durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizado, aún en el caso de aplicarse protectores solares. La zona tratada debe estar cubierta con la ropa adecuada, incluso en días nublados.
 - Realizar un lavado de manos cuidadoso después de la aplicación del medicamento con objeto de evitar su extensión a otras áreas en contacto con las manos.
 - No utilizar ropas ajustadas o vendajes oclusivos en la zona de aplicación.
 - Interrumpir el tratamiento en el caso de aparición de cualquier erupción cutánea en la zona de aplicación.

Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ketoprofeno de administración tópica: finaliza el proceso de evaluación de su relación beneficio/riesgo. Nota informativa. Ref. 2010/10, 23 de julio de 2010. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NL_2010-10_ketoprofeno.htm (consultado 07-09-10)
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ketoprofeno y dexketoprofeno de administración tópica y reacciones de fotosensibilidad. Nota informativa 2010/06, 28 de junio de 2010. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NL_2010-06_ketoprofeno_dexketoprofeno.htm (consultado 07-09-10).

RETIRADA DEL MEDICAMENTO DEPRANCOL® (DEXTROPROPOXIFENO)

La Agencia Española de Medicamentos y Prod Sanitarios (AEMPS) ha informado de la suspensión de comercialización a partir del día 1 de octubre de 2010 en España del medicamento Deprancol® (dextropropoxifeno). Se han dado pautas a los médicos, farmacéuticos y a los pacientes.

La AEMPS ha informado¹ a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre la **suspensión de comercialización de dextropropoxifeno**, disponible en España con el nombre comercial de Deprancol®, **efectiva a partir del día 1 de octubre de 2010**, con las siguientes recomendaciones:

- **Médicos prescriptores: no deberá prescribirse Deprancol® a partir del 1 de octubre de 2010, por lo que no deben iniciarse nuevos tratamientos con este medicamento.**
- **Farmacéuticos: no deberá dispensarse ninguna prescripción de Deprancol® a partir del 1 de octubre de 2010. En el caso de que algún paciente solicite una dispensación de Deprancol® se le debe informar que se ha suspendido la comercialización de dicho medicamento y que debe consultar a su médico para valorar las alternativas disponibles para su caso en particular.**

Así mismo, la AEMPS ha distribuido unas **recomendaciones²** para los pacientes:

- **No se debe suspender el tratamiento con Deprancol® sin supervisión médica. La suspensión del tratamiento debe hacerse de forma paulatina.**
- **Los pacientes que actualmente se encuentren en tratamiento con Deprancol® deberán ponerse en contacto con su médico para valorar la necesidad de cambiar de forma progresiva a un tratamiento alternativo**

Es el resultado de la evaluación final que se inició en 2009 y que la AEMPS ya informó³, y se comentó en estas páginas (ver PAM nº 325).

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de dextropropoxifeno (Deprancol®). Nota Informativa. Ref. 2010/07, de

21 de julio de 2010. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NIP_2010-07_deprancol.htm (consultado el 07-09-10).

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del medicamento (Deprancol®). Nota Informativa para pacientes. Ref. 2010/04, de 21 de julio de 2010. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.es/ciudadanos/farmacovigilancia/alertasPacientes/2010/NIP_2010-04_deprancol.htm (consultado el 07-09-10)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización: Dextropropoxifeno (Deprancol®): Propuesta de suspensión de comercialización en Europa. Nota informativa. Ref. 2009/08, 25 de junio de 2009. Disponible en la página web de la AEMPS (consultado el 07-09-10): http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NIP_2009-08_deprancol.htm

ISOTRETINOÍNA: RIESGO DE REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES

Los pacientes que desarrollen reacciones adversas cutáneas graves durante el tratamiento con isotretinoína por vía oral en el tratamiento del acné quístico, deben suspender el tratamiento y consultar con el médico inmediatamente.

La AEMPS ha informado del acuerdo¹ tomado entre las agencias reguladoras de la Unión Europea sobre los riesgos de reacciones cutáneas graves de **isotretinoína**.

En marzo de 2010 las agencias reguladoras de medicamentos revisaron la información disponible sobre la asociación de reacciones cutáneas graves, como eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), tomando como base los datos procedentes de notificación espontánea de reacciones adversas y de la bibliografía publicada. La conclusión de esta revisión indicaba que existe suficiente evidencia de asociación entre el uso de isotretinoína y la aparición de eritema multiforme, sin embargo no era posible establecer esta asociación en el caso de NET y de SSJ, fundamentalmente por la existencia de otras posibles causas alternativas en la mayoría de los casos analizados.

Posteriormente se ha recibido nueva información, procedente de notificación espontánea de reacciones adversas, en particular de SSJ, lo que ha motivado una nueva revisión.

En base a la información disponible actualmente, la conclusión¹ de esta nueva revisión en el seno del Grupo de trabajo europeo sobre Farmacovigilancia (PhVWP) ha sido que no puede des-


cartarse la asociación del uso de **isotretinoína** y la aparición de SSJ o NET, por lo que estas reacciones adversas se incluirán en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con **isotretinoína** de administración oral (**Acnemin®**, **Dercutane®**, **Farmacne®**, **Flexresan®**, **Isdiben®**, **Isoacne®**, **Mayesta®** y EFG).

Referencias

1. EMA & HMA. Isotretinoin for oral use- Risk of erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Ref.: EMA/455361/2010. *Monthly Report Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) July 2010 Plenary Meeting*, 29 July 2010; 2. Disponible en la web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/07/WC500095336.pdf (consultado el 07-09-10).

MEDICAMENTOS Y CONDUCCIÓN: MÁS INFORMACIÓN EN LA PÁGINA WEB DE LA AEMPS

El acceso de información es fundamental para el profesional sanitario. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado en su página web (www.aemps.es) una sección sobre medicamentos que afectan a la conducción de vehículos. De forma progresiva se incrementarán los grupos de fármacos una vez revisados por el grupo de trabajo multiinstitucional entre la AEMPS, el Consejo General de Farmacéuticos, la DGTráfico, expertos en seguridad vial, entre otros.

Se ha empezado a incorporar en la **web de la AEMPS (www.aemps.es)**, dentro de la sección **CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS** el pictograma de advertencia sobre efectos en la capacidad de conducir en aquellos medicamentos en los que se ha decidido que deben incorporar el pictograma de conducción () en sus envases según decisión del grupo de trabajo.

La AEMPS puso en marcha en enero de 2008, un grupo de trabajo compuesto por técnicos y expertos de la propia Agencia, del Observatorio Nacional de Seguridad Vial de la Dirección General de Tráfico, del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, de los Consejos Generales de Colegios Oficiales de Médicos y Farmacéuticos, de Farmindustria y de la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU), a los que se añaden expertos en las áreas terapéuticas en estudio.

Este grupo de trabajo está llevando a cabo una revisión detallada de los principios activos correspondientes a todos los grupos terapéuticos existentes, lo que abarca a más de 13.000 medicamentos autorizados. Dicha revisión ha comenzado por los grupos terapéuticos con mayores efectos en la conducción y continuará hasta completar todos los principios activos incluidos en la clasificación anatómico terapéutica (ATC).

Como criterios principales de evaluación de la incorporación del pictograma de conducción se han considerado:

- La existencia de estudios específicos sobre la capacidad de conducción en relación con ese principio activo.
- La frecuencia de reacciones adversas asociadas a medicamentos que contienen ese principio activo que puedan afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ej., alteraciones de la visión, somnolencia, mareos, vértigo, etc.) disponibles en la ficha técnica así como la información disponible sobre el mecanismo de acción del principio activo.

Como norma general, cuando estas reacciones adversas son muy frecuentes (frecuencia mayor del 10%) se considera necesaria la inclusión del pictograma. En los medicamentos en los que estas reacciones son frecuentes (entre un 1 y un 10%) se tienen en cuenta otras consideraciones incluyendo la evaluación exhaustiva de la literatura científica y la discusión con expertos. También como norma general se evita el uso indiscriminado del pictograma para evitar que pierda su valor de llamar la atención sobre la información incluida en el prospecto relativa a la capacidad para afectar a la conducción y manejar maquinaria peligrosa.

Esta información se ve complementada con la información que incluyen los prospectos autorizados y los resultados de la evaluación disponible en las tablas por subgrupo terapéutico con la relación de principios activos que se encuentra en la **sección de «Medicamentos y conducción» de la página web** de la AEMPS (<http://www.aemps.es/indFarma/etiqueProspectos/conduccion/home.htm>)

IMPORTANTE:

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RA) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 1344/2007 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE nº 262; 1-11-07) entró en vigor el 2 de noviembre de 2007. La Agencia Española de Medicamentos y Prod. Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿Qué notificar? Se deben notificar las **sospechas de RA**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RA 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RA 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos **'nuevos'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con Δ a la izquierda del nombre del medicamento),
- las que sean consecuencia de errores de medicación,
- las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar? No olvide notificar cualquier **sospecha de RA** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas? Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y <http://www.aemps.es/actividad/alertas/docs/dir-serfv.pdf>.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos? En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.es> >> seleccionando >> "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial, por sus principios activos o por grupos terapéuticos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales sólo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.

Resultados finales de la 6.ª acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica centrado en el paciente con trastornos del estado de ánimo (I)

DISPENSACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS

La sexta Acción del Plan Estratégico llevada a cabo a lo largo del año 2009, se centró en dos de las actividades asistenciales, una de ellas a modo de Reto:

- ◆ **Dispensación de psicofármacos: antidepresivos y ansiolíticos.**
- ◆ **El Reto: seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con trastornos del estado de ánimo.**

Su edición contó con el aval de **la Sociedad Española del Farmacología (SEF) y la colaboración de las instituciones que participan en el Grupo de expertos en farmacia comunitaria de Foro de AF** (Sefac, Fundación Pharmaceutical Care España y el Grupo de investigación en AF de la Universidad de Granada).

Además, como acción de FORMACIÓN PRÁCTICA, para optar a la acreditación correspondiente (**13,3 créditos** a la actividad formativa del Servicio de **Dispensación y 17,6 créditos** a la actividad formativa del **RETO**), los farmacéuticos inscritos debían enviar un cuestionario de evaluación y un número mínimo de casos reales registrados en el **Bot plus 2009**:

- ◆ **5 casos** de dispensación de medicamentos antidepresivos
- ◆ **1 caso** de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con trastornos del estado de ánimo

Los casos registrados y exportados por los farmacéuticos desde Bot plus se remitieron, por correo electrónico, a las cuentas de AF colegiales y desde ahí a la del Consejo General, *atfarmaceutica@redfarma.org*. La agregación de todos los casos a nivel nacional en una herramienta informática ha permitido su posterior explotación y análisis, obteniéndose los resultados que se exponen a continuación.

Recordemos...

Servicio de Dispensación de psicofármacos: antidepresivos y ansiolíticos

OBJETIVOS

El objetivo general fue conseguir optimizar el proceso de uso de los medicamentos pertenecientes a los Grupos Terapéuticos pertenecientes a los **Grupos Terapéuticos NO5 y N06, específicamente los ansiolíticos (N05B) y los antidepresivos (N06A)**, entre la población usuaria, los pacientes en tratamiento para la depresión o ansiedad.

Adicionalmente se buscan otros más *específicos, en línea con el proyecto general y las propuestas de Foro de Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria*¹, como son:

- Implicar al farmacéutico en la práctica de la Atención Farmacéutica desde el Servicio de Dispensación.
- Facilitar al farmacéutico los medios y herramientas necesarias para implementar el Servicio de Atención Farmacéutica dentro de su quehacer cotidiano y conseguir:
 - Sistematizar una actividad habitual, la Dispensación de medicamentos y transformarlo en un procedimiento con calidad asistencial y profesional.
 - **Ofrecer a todo paciente**, en tratamiento con los medicamentos objetivos de la Acción, **la información personalizada (IPM)** necesaria que pueda garantizar el adecuado proceso de uso del mismo.
 - Conseguir que todo paciente que inicie o mantenga un tratamiento ANTIDEPRESIVO O ANSIOLÍTICO **conozca el adecuado proceso de uso de los medicamentos**, como mínimo, para qué, cómo y durante cuánto tiempo ha de utilizarlo, así como aquellas consideraciones relacionadas con la seguridad y efectividad del tratamiento, cómo le va y si nota algo extraño.
 - **Resolver otras dudas** relacionados con la Dispensación de los psicofármacos y que

¹ Guía práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria, panel de expertos. Documento de Consenso, Mayo de 2010. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. ISBN-13: 978-84-693-1717-4.

deban tenerse en cuenta: una situación fisiológica especial, hábitos, utilización de otros medicamentos, otras enfermedades que puedan conducir a un resultado negativo para la salud del paciente, etc.

- **Intentar proteger al paciente frente a la aparición de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) mediante la identificación y resolución de problemas relacionados con los medicamentos (PRM), a través del estudio de posibles incidencias en el Episodio de Seguimiento.**

METODOLOGÍA Y DIAGRAMA DE FLUJO

El farmacéutico trabajará y registrará su actuación

en Bot plus, de acuerdo con el procedimiento establecido para el Servicio de Dispensación (Figura 1), en el Documento de Consenso 2008 de Foro de AF².

² Foro de Atención Farmacéutica, panel de expertos. Documento de Consenso, Enero de 2008. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. ISBN 978-84-691-1243-4.

REGISTRO DE ACTUACIONES

Desde el comienzo de esta acción los farmacéuticos registran en el nuevo módulo de AF del BOT PLUS en base a las recomendaciones de FORO de AF, los datos relacionados con la actuación profesional en la Dispensación de psicofármacos, bien sea un tratamiento de inicio (Figura 2) o habitual.

Del análisis estadístico de los datos recabados desde Bot plus se puede decir:

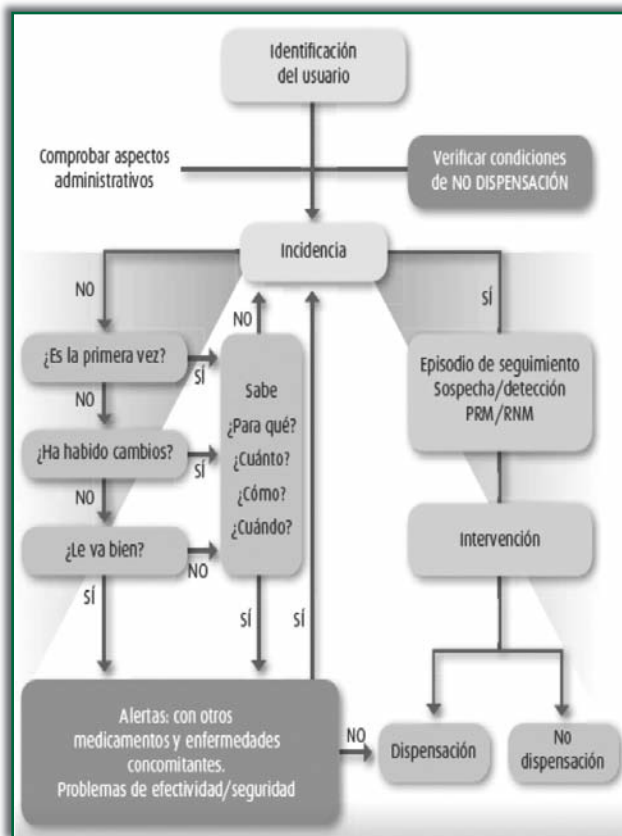


Figura 1

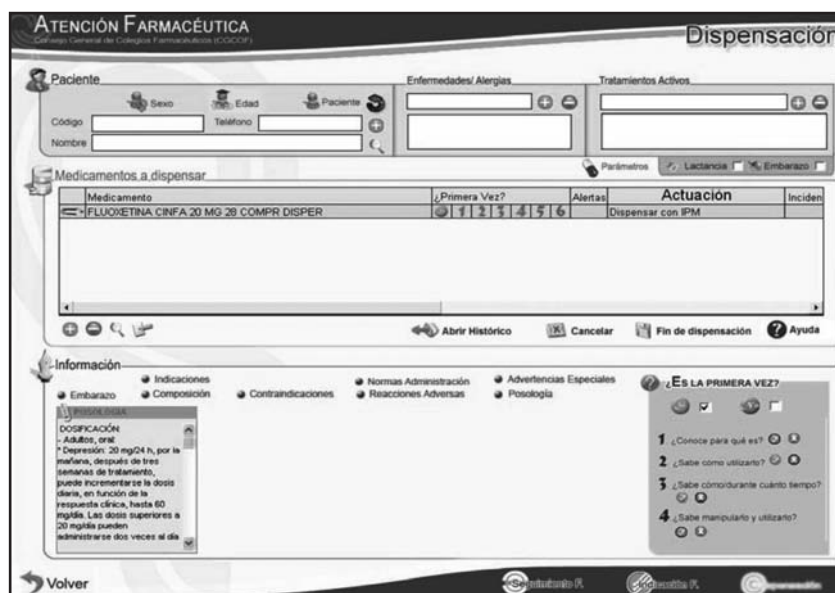


Figura 2

1. Resultados de la Acción de Dispensación de psicofármacos

Los farmacéuticos inscritos a la Acción de Dispensación de psicofármacos de la 6ª Acción del Plan Estratégico fueron 4.200. De ellos, el 40% recibió la acreditación correspondiente al superar el cuestionario de evaluación y remitir el número de casos exigidos, 5 como mínimo.

Se han recibido en Bot plus un total de 7.348 registros correspondientes al Servicio de Dispensación (Figura 3) con un total de 14.375 medicamentos, de los que un 70% (10.053) pertenecen a los grupos terapéuticos objetivos de la Acción. Los datos proceden de farmacias pertenecientes a la totalidad de las CCAA y de cuyo análisis se puede deducir que:

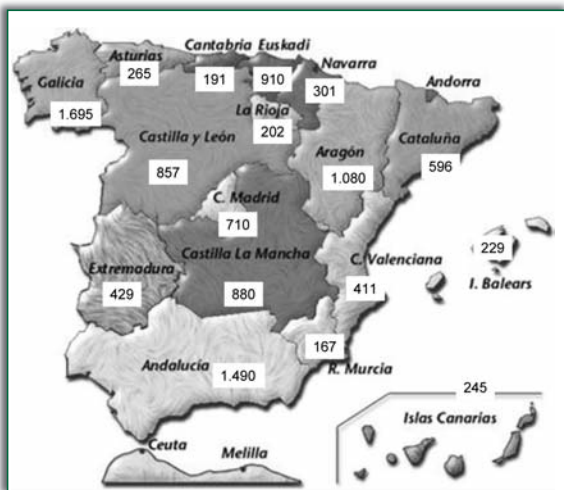


Figura 3. Registros de dispensación de psicofármacos remitidos en bot plus por CCAA en la 6.ª acción del plan estratégico

- Del total de Dispensaciones de algún psicofármaco realizadas en la farmacia y registradas, más de las tres cuartas partes (85,02%) es el propio paciente el que lo solicita (Figura 4).

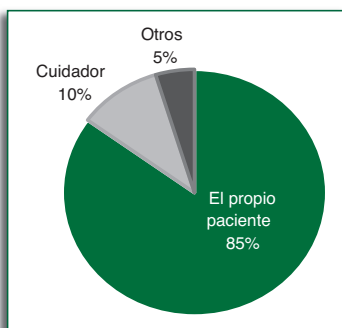


Figura 4. Relación solicitante y destinatario del tratamiento.

- Mayoritariamente los pacientes han sido las mujeres (71,05%).
- Respecto a la edad, más de la mitad de los pacientes (65,54%) que solicitan la Dispensación de algún psicofármaco tienen edades comprendidas entre los 30 y 69 años (Figura 5).

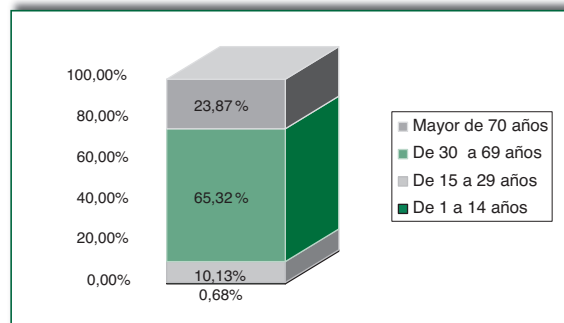


Figura 5. Distribución de pacientes por edad.

- El total de medicamentos dispensados registrados (14.375), supone un promedio de 2 medicamentos registrados por paciente en cada Servicio de Dispensación. Del total, el 70% (10.053) fueron los relacionados con el objetivo de esta Acción (Figura 6), cuya distribución fue:
 - Un 48,2% (4.841) pertenecen al Grupo N05 y de ellos específicamente el 74,7% (3.617) son ansiolíticos (N05B).
 - Un 51,8% (5.212) pertenecen al Grupo N06 y de ellos específicamente el 97,0% (5.085) son antidepresivos (N06A).
- No hay grandes diferencias entre los medicamentos pertenecientes a los grupos terapéuticos del estudio (Figura 7), aunque fueron al grupo N06 al que pertenecieron los medicamentos que más se registraron (52%).

Estos datos coinciden con los valores estimados de facturación comunicados por los colegios en 2009 (Tabla 1):

- Los principios activos más prescritos, registrados por los farmacéuticos como ansiolíticos fueron (Figura 8 - tabla 1) Lorazepam (31,4%), Alprazolam (28,4%), Bromazepam

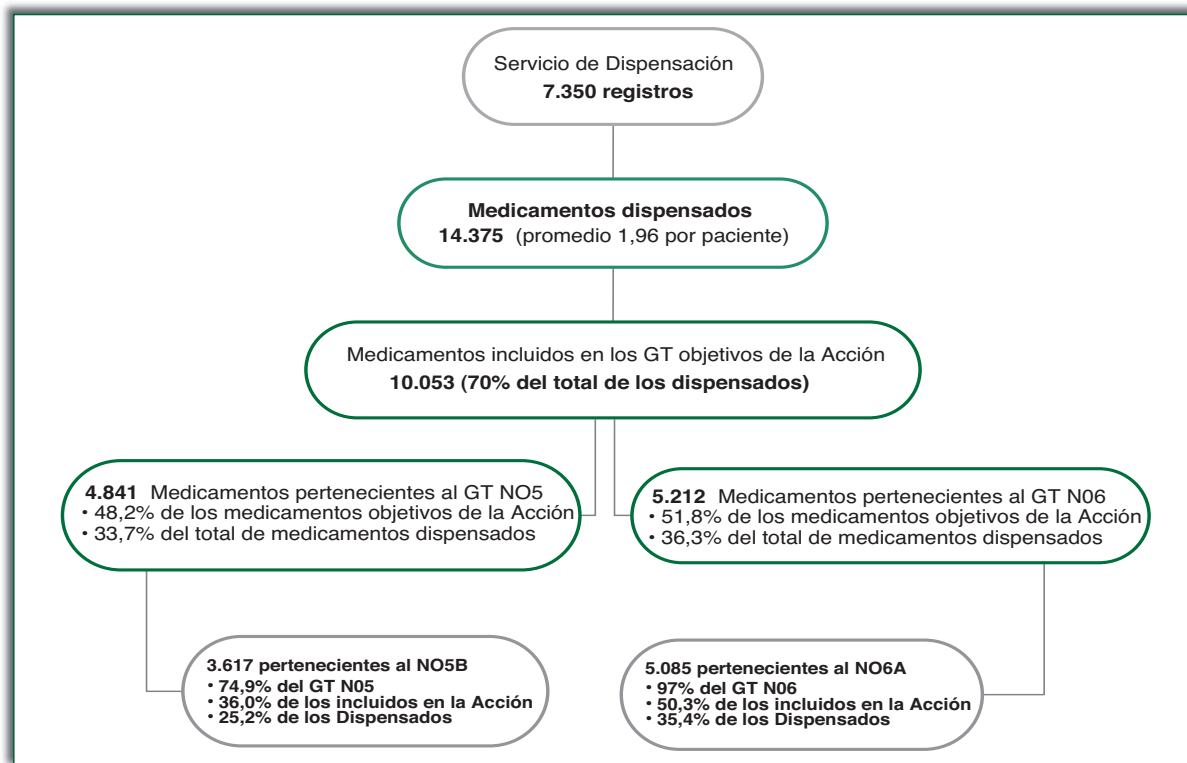


Figura 6

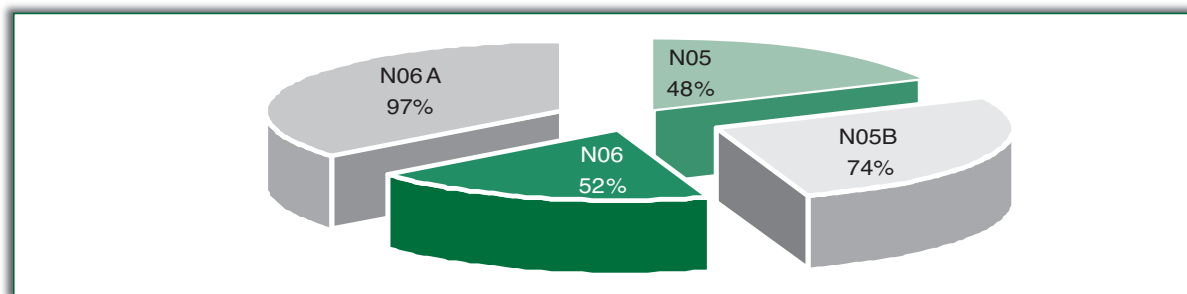


Figura 7. Distribución de psicofármacos por grupo terapéutico de acción

TABLA 1 N05B		TABLA 2 N06A	
LORAZEPAM	31,40%	ESCITALOPRAM	21,40%
ALPRAZOLAM	28,40%	DULOXETINA	19,10%
BROMAZEPAM	14,60%	VENLAFAXINA	11,90%
DIAZEPAM	9,30%	PAROXETINA	11,70%
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	9,00%	FLUOXETINA 20	9,50%
KETAZOLAM	3,20%	CITALOPRAM	6,90%
HALAZEPAM	1,71%	MIRTAZAPINA	6,10%
VARIOS	2,39%	SERTRALINA	5,50%
		AMITRIPTILINA	2,70%
		TRAZODONA	2,00%
		CLOMIPRAMINA	1,40%
		VARIOS	1,80%

Figura 8. Principios activos registrados en la dispensación de los grupos terapéuticos N05B/N06A

TABLA 1

DATOS ESTIMADOS	UNIDADES	UNIDADES/NO5	UNIDADES/NO5 B
NO5	74.255.726,1		
NO5 B	47.913.400,62	64,5%	
Lorazepam	13.859.945,08	18,7%	28,9%
Alprazolam	11.908.684,42	16,0%	24,9%
Bromazepam	6.276.946,72	8,5%	13,1%
Diazepam	5.066.069,36	6,8%	10,6%
Clorazepato dipotásico	4.733.286,88	6,4%	9,9%
TOTAL	41.844.932,46	56,4%	87,3%
DATOS ESTIMADOS	UNIDADES	UNIDADES/NO6	UNIDADES/NO6 A
NO6	41.346.923,93		
NO6 A	30.948.766,55	74,9%	
Escitalopram	4.911.212,12	11,9%	15,9%
Paroxetina	3.687.556,55	8,9%	11,9%
Citalopram	3.374.295,62	8,2%	10,9%
Venlafaxina	3.346.511,96	8,1%	10,8%
Sertralina	2.968.835,00	7,2%	9,6%
Duloxetina	2.198.048,39	5,3%	7,1%
Fluoxetina	2.795.466,04	6,8%	9,0%
TOTAL	18.288.411,26	44,2%	59,1%

(14,6%), Diazepam (9,3%), Clorazepato dipotásico (9,0%), y otros en menor proporción como Ketazolam (3,2%), Halazepam (7,7%) y varios (2,4%).

- Y los principios activos más prescritos como antidepresivos fueron (Figura 8 - tabla 2) Escitalopram (21,4%), Duloxetina (19,1%), Venlafaxina (11,9%), Paroxetina (11,7%), Fluoxetina (9,5%), Citalopram (6,9%), Mirtazapina (6,5%), Sertralina (5,5%), y otros en menor proporción como Amitriptilina (2,7%), Trazodona (2,0%), Clomipramina (1,4%) y varios (1,8%).
- En el 55% de las dispensaciones, se registraron otras enfermedades referidas por los pacientes, al margen de las derivadas de los tratamientos para los trastornos del ánimo, como fueron hipertensión (18,6%), dislipemia (7,9%), osteoporosis (7,5%), diabetes tipo II (2,3%) e hipotiroidismo (1,8%). Además de otros problemas de salud como fueron insomnio (9,1%), estreñimiento (2,3%), cefalea (1,4%), sequedad de boca (1,3%) o somnolencia (0,9%).

- Respecto al tipo de tratamiento (Figura 9), mayoritariamente los pacientes refirieron que sus tratamientos eran de continuación (83%) y va-

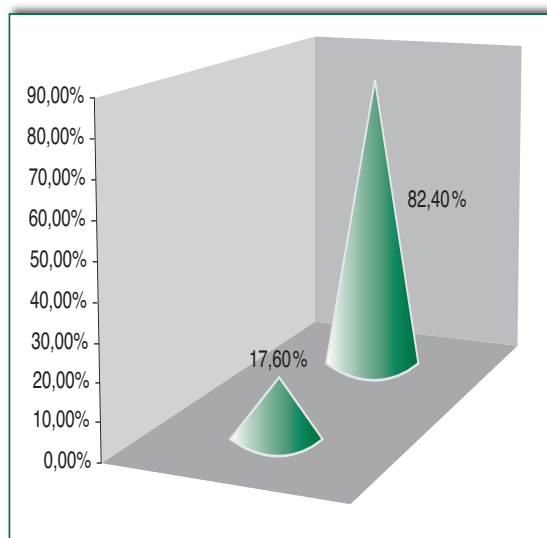


Figura 9. Tipo de tratamiento.

loraban muy positivamente (93%) su eficacia (Tabla 2).

TABLA 2
PEREPCION DE SEGURIDAD Y EECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DE CONTINUACIÓN

Le va bien	92,4%
Le va mal	2,1%
Hay incidencia	5,5%
Le han cambiado algo	3,7%
No le han cambiado	96,3%

- En los tratamientos de inicio (17,6%), el paciente refirió conocer muy bien el proceso de uso de los psicofármacos (80%), aunque un 34% de pacientes que dijo desconocer la duración del tratamiento (Tabla 3).

TABLA 3
CONOCIMIENTO DEL PROCESO DE USO DE LOS TRATAMIENTOS DE INICIO

Sabe para que es	80,6%
Sabe como tomarlo	73,7%
Sabe como manipularlo	85,7%
Sabe durante cuanto tiempo	66,4%

- Mayoritariamente (99%) la actuación del farmacéutico fue dispensar, y en el 88% de las ocasiones registró que había facilitado Información Personalizada del Medicamento (Tabla 4).

TABLA 4

Dispensar con IPM	87,9%
Dispensar con educación sanitaria	5,1%
Dispensar y ofrecer SFT	3,3%
Dispensar y derivar al médico	1,6%
Dispensar y notificar a farmacovigilancia	0,1%
Detectar incidencia	0,6%
No dispensar	1,4%

- En el 19% del registro de Dispensaciones el farmacéutico ha identificado una incidencia, correspondiendo al 9,7% considerando el total de medicamentos dispensados y a un 13,9% de los medicamentos objetivos de la Acción. El motivo principal fue un medicamento, específicamente Orfidal®, Lexatin®, Xeristar®, Cymbalta®, Esertia®, y Cipralex®.
- Se han detectado 1.388 PRM (Figura 10), de los que más de un tercio se corresponden con la identificación de posibles efectos adversos (39%) e interacciones (25%).
- En relación con la detección de RNM, se han recibido un total de 955 RNM registrados en Bot plus, considerando que un 51,5% fue-

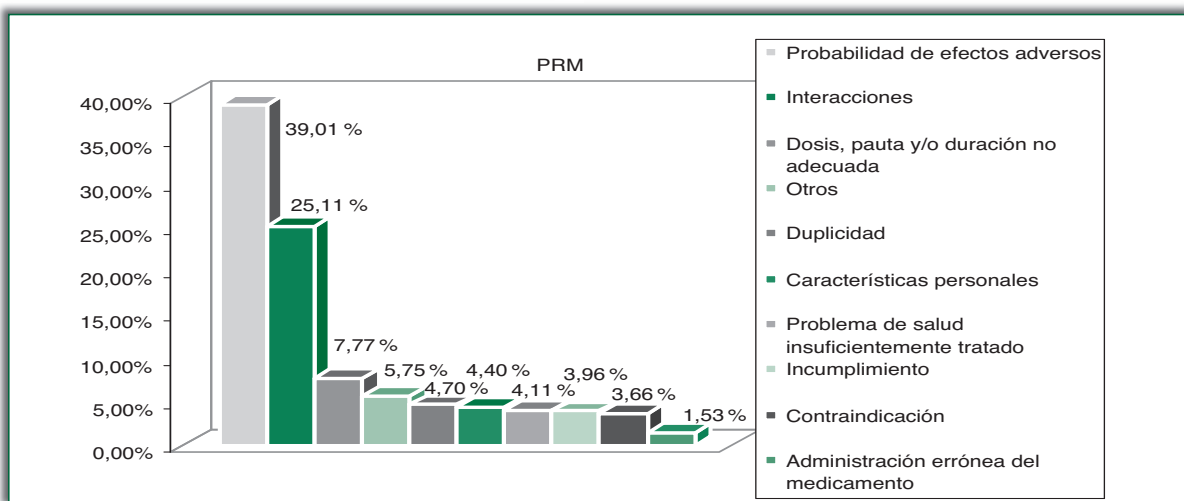


Figura 10

ron identificados como RNM reales (39,3% del total de registros). Mayoritariamente los RNM registrados (Figura 11) se relacionaron con una posible inseguridad del tratamiento en un 72,5% y de ineffectividad en un 17,5%.

- **En los casos de incidencia**, y tras evaluar la situación en el correspondiente Episodio de Seguimiento, el farmacéutico ha intervenido (Figura 12) derivando al médico (32%) y comunicando con él verbalmente (82%). En el 95% de las propuestas el medico aceptó la intervención.
- De los registros del resultado obtenido en la salud de paciente tras la intervención profesional, se ha obtenido que en el 46% de las

ocasiones el paciente refirió mejoría, en el 17% seguía igual y en el 36% se desconoció el resultado.

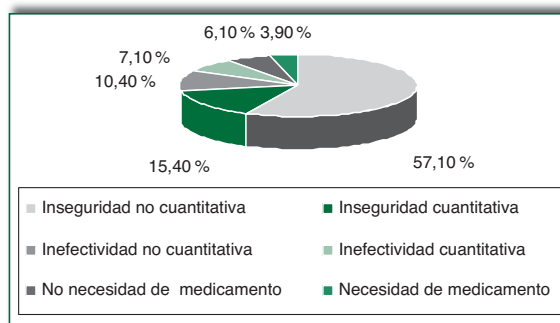


Figura 11. RNM.

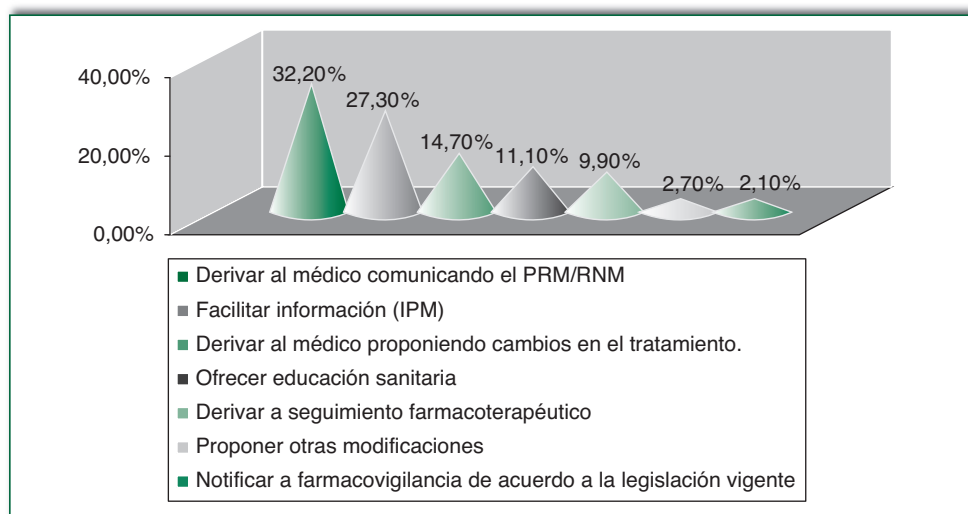


Figura 12. Intervención.

1.2. CONCLUSIONES de la Dispensación de psicofármacos

- ◆ El número de registros del Servicio de Dispensación en Bot plus ha sido muy elevado, más de 14. 000 medicamentos, de los que el 70% eran objetivos de la Acción, y fueron realizados por el **40% de las farmacias comunitarias** implicadas (11% del total). Todo ello supone un apoyo documental muy importante y refuerza el valor de este estudio.
- ◆ Ha sido el propio paciente el que acudía a la farmacia para solicitar la dispensación del tratamiento para el trastorno del ánimo (an-

siedad o depresión), estadísticamente se trata mayoritariamente de una mujer de entre 30 y 69 años. Este hecho beneficia la actuación del farmacéutico ya que la relación con el paciente destinatario del tratamiento permite una comunicación directa sobre cualquier cuestión relacionada con el adecuado proceso de uso del mismo, la enfermedad, etc., con el fin de que alcance el objetivo del tratamiento con un óptimo resultado.

- ◆ El **Lorazepam (32%)** y el **Escitalopram (22%)** han sido los principios activos más prescritos y empleados en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad o la depresión. Este hecho coincide con la valoración de facturación estimada, lo que refrenda la representatividad de los datos obtenidos en la ejecución de la Acción.
- ◆ Mayoritariamente (80%) los medicamentos se utilizan como **tratamientos crónicos**, sin cambios en pauta, dosis o principio activo, y el paciente los percibe con un alto grado de efectividad. Del pequeño porcentaje de pacientes que refieren iniciar el tratamiento mayoritariamente dicen conocer el medicamento y cómo utilizarlo, aunque desconocen cuánto tiempo van a estar en tratamiento con el medicamento prescrito.
- ◆ Entre las enfermedades referidas por los pacientes de forma concomitante a la depresión o la ansiedad son la hipertensión, la dislipemia, el insomnio, o la osteoporosis las más habituales. Además refieren otros problemas de salud que pueden estar relacionados con probables efectos adversos del tratamiento como son el estreñimiento, el dolor de cabeza, la sequedad de boca o la somnolencia.
- ◆ La actuación del farmacéutico se centra fundamentalmente en optimizar el conocimiento del uso de los medicamentos mediante la comunicación de información esencial adicional y educación sanitaria. Sólo en el 1,4% de las ocasiones no se ha dispensado, sin motivo registrado, en el 1,6% se ha derivado al médico y en un 3% se ha ofrecido al paciente el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico.
- ◆ En un **20% de las Dispensaciones registradas el farmacéutico ha detectado una Incidencia y evaluado la situación en el correspondiente Episodio de Seguimiento**, estableciendo como motivo principal un psicofármaco, potencialmente asociado a la aparición de algún efecto adverso (PRM). En consecuencia, se han registrado e identificado un 72% de posibles RNM de inseguridad del tratamiento. En estos casos, la intervención profesional propuesta ha sido la derivación al médico (47%), ofrecer al paciente la inclusión en el Servicio de SFT o facilitar más información, y en menor proporción notificar a farmacovigilancia. Mayoritariamente el médico aceptó la intervención propuesta vía verbal y el paciente refirió mejoría.

Aftas

CONCEPTO

Son úlceras que aparecen sobre cualquier superficie mucosa de la boca. De hecho, el término «afta» procede del latín *aptha* y éste del griego *áptha*, que significa úlcera. Las lesiones aftosas aparecen sobre el tejido móvil, generalmente no queratinizado (superficie interna de labios, mucosa bucal y alveolar dentaria, lengua, paladar blando), pero no en paladar duro ni encías. Las localizaciones más frecuentes, en orden decreciente, las mucosas oral y labial, los bordes de la lengua, los surcos bucales y linguales y el paladar blando. Son de aspecto blanquecino con reborde eritematoso, bien delimitadas, de forma oval y tamaño variable. Histológicamente, implican una pérdida de sustancia de la mucosa, con infiltrado mononuclear existiendo en el centro células necróticas cubiertas de fibrina, lo que les confiere el aspecto blanquecino.

Se diferencian de las lesiones herpéticas en que, aunque pueden presentar inicialmente un aspecto parecido, aparecen también en las zonas de mucosa queratinizada inmóvil de la boca (es decir, las encías y el paladar duro). Su aparición generalmente va precedida de ardor o picor intenso.

Suelen tener una forma redondeada u oval, netamente definidas, con un diámetro de 3 a 8 mm. Son de color grisáceo o amarillento, con bordes eritematosos. La úlcera aftosa puede ser única o formar grupos de hasta 30 o más. A veces, pueden fundirse varias aftas formando lesiones de contorno irregular. Persisten durante unas dos semanas y desaparecen posteriormente sin dejar cicatriz. Son de aparición aguda, y tienen la característica de ser recurrentes, separadas por períodos variables de tiempo.

Las aftas pueden ser muy dolorosas, pudiendo afectar a las actividades diarias de la persona. No suele haber fiebre ni otros síntomas, salvo que se produzcan infecciones secundarias.

La mayor parte de los casos de estomatitis aftosa son de carácter limitado. Sin embargo, para descartar que estas aftas sean secundarias a otras patologías de mayor envergadura, puede ser conveniente la consulta médica.

Se distinguen tres tipos:

1. Estomatitis aftosa recidivante menor, denominadas también aftas menores: Son las

más frecuentes (80%). Úlceras de pequeño tamaño, de 1 a 10 mm, generalmente alrededor de 5 mm, en número escaso y superficiales. Curan en 7-10 días sin dejar lesiones cicatriciales. Presentan un halo de eritema alrededor de ella, no son muy dolorosas y aparecen casi exclusivamente en la zona no queratinizada de la mucosa oral; labios, mejillas y lengua.

2. Estomatitis aftosa recidivante mayor.

Constituyen el 10-12% de todos los cuadros de aftas. Las úlceras son profundas y relativamente grandes, mayores de 1 cm (eventualmente menores). Tienen un rodete edematoso. Generalmente aparecen en el borde de la lengua, fauces o paladar blando. Son muy dolorosas, hasta el punto de dificultar la alimentación. Pueden tardar en curar varias semanas o incluso meses y suelen dejar como remanente una cicatriz residual

3. Ulceraciones herpetiformes recidivantes:

Pequeñas (de 0,5 a 3 mm de diámetro), distribuidas en racimos (de 5 a 100). Son redondas, pudiendo coalescer (fusionarse) y formar grandes úlceras de forma irregular. Afectan normalmente al interior de los labios y a la cara inferior de la lengua. Pueden durar desde 1 semana hasta 2 meses. Pueden ser muy dolorosas

EPIDEMIOLOGÍA

Las aftas son un trastorno frecuente que afecta hasta el 25% de la población en algún momento de la vida. Afectan más frecuentemente a adultos jóvenes, hasta el punto de que el 50% de los que padecen aftas las presentan antes de los 20 años. Es más común en mujeres y en estratos económico-sociales más elevados.

Parece existir una tendencia familiar. Afectan de mayor manera a sujetos de raza blanca que a los de raza negra y árabes.

Aparecen en cualquier época del año aunque con ligero predominio en primavera y otoño. Paradójicamente el tabaco protege de la aftosis recidivante.

ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida, aunque podría estar relacionada con una reacción inmunológica frente a antígenos capsulares de bacterias comunes en la flora bucal (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*). De hecho, ocasionalmente se observan alteraciones de la inmunidad celular local y sistémicas en la respuesta linfocitaria T y B en la aftosis oral recidivante.

Son múltiples los agentes potencialmente asociados a las aftas, aunque la implicación de muchos de ellos no ha sido demostrada de forma fehaciente:

- Físicos: prótesis dentales mal ajustadas, que podrían desencadenar las aftas por el roce continuado, alteraciones en la dentición, automordeduras, las aftas de Bednar en el paladar de lactantes por succión, cepillos dentales muy duros, alimentos calientes, etc.
- Químicos: laurilsulfato sódico como detergente en dentífricos.
- Alergias alimentarias, factores hormonales, déficits vitamínicos, etc.

Posiblemente exista también una cierta predisposición genética. Como agentes desencadenantes pueden actuar factores muy diversos como el estrés, la menstruación, la luz solar y ciertos alimentos. Se ha observado una menor incidencia de aftas en fumadores, debido posiblemente a la mayor queratinización de la mucosa a causa del tabaquismo.

Durante años se han asociado las aftas con deficiencia de ácido fólico, hierro y vitaminas del complejo B (B₁, B₆, B₁₂). Probablemente la importancia de estos factores es menor de la atribuida y actuarían más bien como precipitantes de la aparición de las aftas.

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, pueden ir acompañadas de aftas, fiebre, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso. Igualmente, la enfermedad celiaca se asocia a veces con aftas. También se ha asociado la aparición de aftas con otras enfermedades, tales como:

- Enfermedad de Behçet. Es una enfermedad multisistémica de posible etiología inmunológica. Suele comenzar con aftas recurrentes de tamaño y profundidad variables. Su prevalencia en Europa es muy escasa (1/500.000).
- Enfermedad de Reiter o artritis reactiva. Una enfermedad inflamatoria articular como consecuencia de una infección extraarticular.

Suele cursar con conjuntivitis y uretritis y alguna vez produce aftas.

- Enfermedad de Sutton. Cursa con un afta gigante junto a una glándula salival menor, produciendo su necrosis. Se inicia como un nódulo o pápula rojiza que crece hasta tener unos 3-4 cm, posteriormente se ulcera para resolverse al cabo de 30 o más días dejando una cicatriz.
- SIDA: los pacientes infectados por el VIH están más predispuestos a padecer episodios de aftas, que serán más graves conforme progrese la enfermedad.
- Neutropenia. Causa aftas que, mas que recurrentes, son de carácter crónicas. En algunos casos de neutropenia cíclica, con caídas en el recuento de neutrófilos cada 2-4 semanas, las aftas también aparecen de forma cíclica.

TRATAMIENTO

La falta de conocimiento etiológico hace que muchas veces el tratamiento sea puramente sintomático; lo que unido a la corta evolución típica de las lesiones, con resolución espontánea, hace que la mayoría de las veces sea innecesaria una intervención terapéutica de mayor calado.

El objetivo fundamental del tratamiento es más que curar las aftas, hacerlas más soportables. Farmacológicamente, se deben tratar con:

- Colutorios de antisépticos, como la clorhexidina, con la intención de evitar una sobreinfección de las lesiones y un aumento de la duración de las mismas.
- Anestésicos locales: reducen la sensibilidad dolorosa.
- Antiinflamatorios tópicos: reducen el componente inflamatorio, siendo de gran ayuda en el tratamiento de las aftas. Los más empleados son corticosteroides, como la hidrocortisona, y la triamcinolona. Se utilizan en forma de comprimidos de disolución oral (que deben disolverse lo más cerca posible de la zona ulcerada), geles, aerosoles, soluciones, pomadas con orabase, etc.
- Citoprotectores: como la carbenoxolona, derivado esteroide del ácido glicirrético presente en la raíz del regaliz. El inconveniente que puede presentar es la retención de agua y sodio con hipopotasemia, por lo que deben tener precaución aquellos pacientes que pre-

senten hipertensión, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y hepática.

En cuadros complejos o cuando los pacientes presentan períodos intercrisis de dos o tres meses o una secuencia casi ininterrumpida de lesiones, pueden usarse localmente antibióticos y corticosteroides en infiltraciones perilesionales, o un tratamiento sistémico con corticoides u otros inmunomoduladores.

- **Antibióticos:** Se suele emplear tetraciclina, en forma de solución (250 mg en 180 ml de agua), usando enjuagues (que pueden ser tragados) 4 veces al día. También puede emplearse una suspensión de 250 mg en 5 ml con igual posología. La minociclina se emplea también en enjuagues (100 mg/180 ml), dos veces al día. Tetraciclina ni minociclina no se deben de usar en niños ni en mujeres gestantes.
- **Antiinflamatorios.**
 - o **No esteroídicos (AINE): Bencidamina:** Enjuagues de 30 segundos, 4 veces/día. Resultados escasamente beneficiosos versus placebo.
 - o **Esteroidicos:**
 - **Carbenoxolona 2%.** Aplicaciones 2 veces al día. Efectividad modesta.
 - **Triamcinolona 0,1%.** Enjuagues 4 veces al día.
 - **Dexametasona: 0,5 mg en 5 ml.** Enjuagues 2 veces al día. Riesgo de micosis. Si las aftas son extensas o múltiples, se recomienda la vía oral, en dosis de 40 mg, en pauta descendente durante 10 días.
 - **Fluocinonida.** Gel tópico al 0,05% 3 veces al día.
- **Cicatrizantes/ Protectores / Anestésicos:**
 - o **Laser de CO₂ 2-3 vatios.** Produce un alivio instantáneo. Evita recidivas.
 - o **Carboximetilcelulosa.** Aplicaciones en forma de pasta protectora.
 - o **N-butil-2-cianoacrilato.** Aplicación de este adhesivo protector.
 - o **Lidocaina (formulaciones viscosas 2%).** Varias aplicaciones al día.
- **Antisépticos:**
 - o **Clorhexidina** (Solución al 0,2%). Enjuagues varias veces al día. Puede teñir los dientes.
 - o **Peróxido de hidrógeno** (Solución al 3%). Varias veces al día.
 - o **Hexetidina**

- **TERAPIAS ALTERNATIVAS** (de eficacia cuestionada):
 - o Sales de Zinc.
 - o Vitamina C.
 - o Complejo vitamínico B.
 - o L-Lisina.
 - o Extractos/ zumos vegetales: Salvia, camomila, equinácea, zanahoria, apio, etc.

VALORACIÓN POR EL FARMACÉUTICO

Debe recordarse que las aftas son un problema muy doloroso y frecuente. Las aftas verdaderas (benignas) son autolimitadas, aunque ocasionalmente recidivantes. Es importante la distinción entre lesiones aftosas y aftoides, pues definen lesiones distintas, con pronósticos distintos. Una lesión aftoide por lo general presenta sintomatología acompañante, lo cual requiere un diagnóstico médico especializado y pruebas complementarias, pudiendo incluso tratarse de enfermedades graves, como hemopatías, infección por VIH, o carcinoma espinocelular.

Existen múltiples tratamientos, que por desconocerse la etiopatogenia tienen un carácter de sintomáticos. Algunos de ellos ni siquiera han demostrado claramente su eficacia.

En cualquier caso, antes de plantear el tratamiento de las aftas conviene valorar primero la conveniencia o no de ello, ponderando los beneficios y riesgos. Deben considerarse cuatro parámetros para la indicación terapéutica:

- Periodicidad de la recurrencia de las lesiones.
- Número de lesiones ulceradas por brote.
- Tamaño de las lesiones.
- Duración de las lesiones.

En los pacientes con brotes separados por períodos de más de tres meses, y con solo una o dos lesiones de un tamaño inferior a los 3 mm de diámetro, probablemente lo mejor sea explicarles la naturaleza de su patología, pero no tratarles. Hay que tener en cuenta que en muchos casos, el paciente queda asintomático en cuatro a siete días desde la aparición de las lesiones, con una remisión completa en diez días.

Existen una serie de recomendaciones en el estilo de vida, que pueden mejorar la sintomatología de las aftas:

- Beber por una pajita para evitar el contacto con la boca si fuera necesario.
- Evitar alimentos que produzcan aristas al masticar, como patatas fritas, galletas...

- Evitar comidas o bebidas picantes o ácidas y bebidas carbonatadas
- Evitar el estrés dentro de lo posible.

No obstante, en estos casos leves, puede ofrecerse al paciente la aplicación de algunos remedios paliativos de sus molestias, lo que puede incluir el uso de colutorios de antisépticos con la intención de evitar la sobreinfección de las lesiones y su mayor duración (clorhexidina 0,1-0,2%, 3-4 enjuagues diarios).

Probablemente, los mejores efectos se obtienen con preparados estomatológicos tópicos con esteroides (hidrocortisona). En adultos se administra un comprimido de 2,5 mg cada 6-8 horas, mientras que en niños, la pauta recomendada es de un comprimido de 1,5 mg cada 6-8 h. En cualquier caso, el comprimidos debe disolverse lentamente

en la boca durante 15-30 minutos, lo mas cerca posible de la zona ulcerada. No debe ser utilizado durante más de cuatro días consecutivos; precaución si existen infecciones bucales no tratadas, y en pacientes alérgicos.

También puede utilizarse triamcinolona 0,1%, en pomada con Orabase), analgésicos-antiinflamatorios (bencidamina), protectores mucosales (carbenoxolona 2% gel, esteroide citoprotector).

Los demás casos, es decir, pacientes con períodos intercrisis de dos ó tres meses, o con una secuencia casi ininterrumpida de lesiones, deben ser remitidos al médico. Deben descartarse factores sistémicos implicados o desencadenantes de las aftas, que si existen deben ser controlados como medida inicial, v.g. síndrome digestivo de malabsorción y los déficits de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂, entre otros.

MEDICAMENTOS INDICADOS EN AFTAS BUCALES, EN ESPAÑA

Medicamento	Dispensación	Antiséptico Antibiótico	Antiinflamatorio	Anestésico local	Otros
<i>Aftajuventus</i>	R	Benzalcolnio, cloruro	Hidrocortisona		
<i>Aftasone</i>			Hidrocortisona		
<i>Angileptol</i>		Clorhexidina	Enoxolona	Benzocaína	
<i>Argenpal</i>	R	Plata, nitrato			
<i>Betadine bucal</i>		Povidona iodada			
<i>Bucodrin</i>		Clorhexidina		Benzocaína	
<i>Bucometasana</i>		Clorhexidina/ Tirotricina		Benzocaína	
<i>Bucospray</i>		Clorhexidina		Benzocaína	
<i>Deratin</i>		Clorhexidina			
<i>Gingilone</i>	R	Neomicina	Cortisona		Rutósido/Ascórbico, ácido
<i>Hibitane</i>		Clorhexidina		Benzocaína	
<i>Mentamida</i>		Hexetidina	Bencidamina		
<i>Milrosina</i>	R	Resorcinol/ Tetraborato sódico			Miel
<i>Odamida</i>		Benzalconio, cloruro			Zinc, cloruro
<i>Oralsone</i>			Hidrocortisona		
<i>Pyralvex</i>		Resorcinol			Salicílico, ácido
<i>Salvacolina</i>					Tiamina/Ribofalvina Piridoxina
<i>Sanodin</i>			Carbenoxolona		
<i>Viberol Tirotricina</i>		Formaldehido/ Tirotricina			

Actualidad farmacoterapéutica



APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

DIABETES

Una estrategia para la prevención

Aunque las estrategias de prevención constituyen una opción particularmente atractiva, no se ha realizado mucho progreso para implementar un programa de prevención de la diabetes eficaz. Un reciente estudio ha intentado establecer el efecto de una terapia combinada con metformina y rosiglitazona a dosis bajas para la prevención de la enfermedad. Los resultados muestran un efecto significativo de la incidencia de diabetes tipo 2 y en la normalización de la tolerancia a la glucosa.

La diabetes tipo 2 ha venido sufriendo un aumento constante de la incidencia en nuestros países desarrollados. Por ello, se están buscando nuevas estrategias que reduzcan el desarrollo de la misma. Una de ellas, como se conoce, es el cambio en los estilos de vida. Pero también se han diseñado algunas intervenciones farmacológicas, en concreto en individuos con una intolerancia a la glucosa (IGT) o una intolerancia a la glucosa en ayunas (IFT). En cuanto a esto, no todas las intervenciones basadas en fármacos son eficaces y la nateglinida no parece mostrar ningún efecto beneficioso en el desarrollo de diabetes melitus tipo 2.

Por otra parte, la fisiopatología de la diabetes tipo 2 es compleja por lo que el uso de terapias de combinación en las fases tempranas suele ser una estrategia terapéutica habitual. También se suele intentar el tratamiento con dosis bajas a la hora de evitar efectos adversos. Si estos principios se aplican al tratamiento de la enfermedad, también es probable que se puedan aplicar a individuos que todavía no han desarrollado la enfermedad y tienen o bien IGT o IFT. No obstante, todavía no hay estudios que establezcan las terapias de combinación a dosis bajas para la prevención de la diabetes

tipo 2. Teniendo esto en cuenta, un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado denominado CANOE (de sus siglas en inglés *Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation*) estudió si la intervención basada en terapia de combinación con la mitad de la dosis máxima de metformina y rosiglitazona junto con una estructuración en los cambios de vida, podía ser capaz de prevenir la diabetes tipo 2 en individuos con IGT.

Se reclutó un total de 207 pacientes con intolerancia a la glucosa que durante 3,9 años, fueron asignados a recibir placebo (n=104) o un tratamiento con 2 mg de rosiglitazona y 500 mg de metformina (n=103) administrados dos veces al día junto a un programa de intervención en el estilo de vida. La variable principal de estudio fue el tiempo para el desarrollo de diabetes. El cumplimiento, definido como la toma de al menos el 80% de la medicación asignada) fue del 78% en el grupo activo y del 81% en el grupo placebo. La incidencia de diabetes fue significativamente menor en el grupo con rosiglitazona/metformina (14%) que en el grupo placebo (39%). La reducción relativa del riesgo fue del 66% y la del riesgo absoluto fue del 26%. Por otra parte, el 80% de los pacientes en el grupo de tratamiento retornó a una tolerancia normal de glucosa frente al 53% del grupo placebo. La sensibilidad a la insulina disminuyó al final del estudio y permaneció inalterada con rosiglitazona y metformina. En cuanto a los efectos adversos, se registró un incremento de diarrea en los pacientes asignados al tratamiento activo en comparación con los asignados a placebo.

Estos resultados apoyan la hipótesis inicial de estudio de que el uso de la terapia de combinación a dosis bajas con rosiglitazona mas metformina parece ser eficaz en la prevención de la diabetes y en la normalización de la tolerancia a la glucosa en individuos con IGT. No obstante, el diseño de este estudio no pudo establecer los efectos a largo plazo sobre la seguridad cardiovascular, motivo por el cual se deberán establecer estudios de una mayor duración con esta combinación de fármacos a dosis bajas para estudiar, además del riesgo y beneficio cardiovascular, la seguridad a largo

plazo, incluyendo el riesgo de fractura. Otra limitación del estudio es que no puede diferenciar claramente si el efecto registrado representa una prevención verdadera de la diabetes o un tratamiento temprano. Para poder aclarar esta cuestión, se necesitaría establecer un seguimiento de mayor duración después del aclaramiento de los fármacos, con una atención especial a los cambios en los sucesos patofisiológicos subyacentes que ocasionan la diabetes.

- **Vaidya J, Joseph D, Tobias J, et al.** Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial, *Lancet*. 2010; **376**: 91-102.



SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

HEMORRAGIA

El ácido tranexámico reduce el riesgo de muerte en pacientes con hemorragia y traumatismo.

Los traumatismos y las hemorragias asociadas a éstos son una de las principales causas de muerte en el mundo. El sistema hemostático ayuda a que la circulación se mantenga después de una lesión vascular grave, y una respuesta similar ocurre en pacientes sometidos a cirugía mayor y tras un traumatismo. Parte de la respuesta es la estimulación de la fibrinólisis; el empleo de agentes antifibrinolíticos reducen la pérdida excesiva de sangre sin aparentemente aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias.

El ácido tranexámico es un inhibidor de esta fibrinólisis que según los resultados obtenidos en un estudio podría emplearse para reducir la mortalidad debida a hemorragias en pacientes con traumatismos.

Dicho estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego y multicéntrico reclutó 20.211

pacientes con traumatismo que presentaban hemorragia significativa o riesgo de aparición de ésta. El grupo de tratamiento (10.096 pacientes) recibió una carga intravenosa de 1g de ácido tranexámico administrada durante 10 min. y posterior perfusión de otro gramo durante 8h; y el grupo placebo (10.115 pacientes) recibió en pauta similar un suero salino. La variable principal considerada fue el número de muertes ocurridas, dentro de las 4 semanas posteriores a la lesión. Las causas de la muerte se describieron según las siguientes categorías: hemorragia, obstrucción vascular (infarto de miocardio, infarto cerebral, embolismo pulmonar), fallo multiorgánico, traumatismo craneal y otras. Como variables secundarias se estudiaron la aparición de acontecimientos vasculares obstructivos, necesidad de intervenciones quirúrgicas, recepción de transfusiones sanguíneas/número de unidades recibidas y el grado de dependencia del paciente al alta o el día 28 en caso de permanecer hospitalizado.

Analizando todas las causas de muerte, el número se redujo de forma significativa con la administración de ácido tranexámico (1.463 vs. 1.613), y lo mismo ocurrió en el caso particular de muerte producida por hemorragia (489 vs. 574).

Los resultados muestran así que la administración temprana de ácido tranexámico a pacientes con traumatismo con hemorragia o riesgo de padecerla, reduce de forma significativa el riesgo de muerte sin un aumento aparente de acontecimientos vasculares obstructivos fatales o no.

Una de las debilidades del ensayo es que no proporciona información sobre cómo el ácido tranexámico reduce la mortalidad ya que no midió la actividad fibrinolítica de este principio activo, así que no puede concluirse que este agente actúe reduciendo la fibrinólisis y consecuentemente disminuyendo la mortalidad por hemorragia en pacientes con traumatismo.

- **VVAA.** Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; **376**: 23-32.



ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA

Terapia génica en la inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (SCID-X1)

La terapia génica puede ser una opción válida como tratamiento de la SCID-X1 en aquellos pacientes que no tienen un donante con un HLA idéntico para realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas para los que los riesgos se consideran aceptables

La Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID) es un síndrome raro de diversas causas genéticas en las que existe ausencia combinada de las funciones de los linfocitos T y los linfocitos B. En muchos casos, existe también la ausencia de las funciones del linfocito asesino natural (NK).

La deficiencia de la cadena gamma común de linfocitos T receptores para factores del crecimiento es la forma más común de SCID, afectando casi al 45% los casos. Se debe a mutaciones en un gen en el cromosoma X, que codifica un componente o cadena compartida por receptores para los factores de crecimiento en la superficie de los linfocitos T y de linfocitos NK. Este componente llamado cadena gamma común (γc) es necesario para el crecimiento normal y la función de los linfocitos T. Esta forma de SCID se hereda como un rasgo recesivo ligado al X.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es una terapia que llega a salvar vidas, pero estos ratios de supervivencia contrastan con un gran número de fracasos debido a la dificultad para encontrar células madre con HLA idénticos entre el paciente y el donante.

En un ensayo realizado sobre nueve pacientes, que no tenían un donante de HLA idéntico, se trataron ex vivo mediante transferencia de la cadena mediada por retrovirus a las células de médula ósea CD34+ de forma autóloga entre 1999 y 2002. Se evaluaron los acontecimientos clínicos y la función inmune a largo plazo.

Ocho pacientes estaban vivos después de 9 años de media de seguimiento. Inicialmente la terapia génica fue satisfactoria y corrigió la disfunción in-

mune en ocho de los nueve pacientes. Sin embargo, cuatro de ellos desarrollaron leucemia aguda y uno de ellos falleció. Se detectaron células T transducidas hasta 10,7 años después de la terapia génica. Siete de los pacientes, incluidos los tres supervivientes de la leucemia, presentaron una marcada reconstitución inmune y otros tres pacientes requirieron una terapia de reemplazo con inmunoglobulina. Posteriormente se realizó una timopoyesis debido a la presencia de células T naive, incluso después de quimioterapia, en tres de los pacientes. El repertorio de receptores de células T fue amplio en todos los pacientes, mientras que no se detectaron células B transducidas.

Después de casi 10 años de seguimiento, la terapia génica mostró su eficacia en la mejora de la inmunodeficiencia asociada con la SCID-X1, aunque también provocó un aumento del riesgo de sufrir una leucemia aguda.

- **Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al.** Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010; **363 (4):** 355-64.



APARATO LOCOMOTOR

ARTRITIS

¿Podría celecoxib presentar menor riesgo gastrointestinal que la combinación de diclofenaco y omeprazol en pacientes con artritis?

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se concluía que en pacientes con artrosis o artritis reumatoide con riesgo gastrointestinal, el tratamiento a base de celecoxib se asociaba a un menor riesgo de reacciones adversas gastrointestinales que aquel que incluía diclofenaco y omeprazol. Probablemente aún sea pronto para que los coxibs consigan sustituir a la terapia recomendada en las guías terapéuticas a base de un AINE y un inhibidor de la bomba de protones.

Son bien conocidos los efectos adversos gastrointestinales asociados al uso de antiinflamatorios no esteroídicos (AINE); algunos más dañinos que otros. También que los inhibidores selectivos

de la COX-2 fueron diseñados para que dichos efecto fueran menores. Por otro lado, los inhibidores de la bomba de protones han mostrado reducir el riesgo de dispepsia y úlceras gástricas y duodenales asociado a los AINE.

Partiendo de estos antecedentes fue diseñado el estudio CONDOR (Celecoxib vs. Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients, celecoxib vs. omeprazole and diclofenac para pacientes en riesgo con osteoarthritis y artritis reumatoide). El objetivo de tal estudio fue, por tanto, comparar el riesgo de sufrir un episodio adverso de tipo gastrointestinal (GI) asociado al uso de celecoxib frente al de la coadministración de diclofenaco y omeprazol. Este ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de 6 meses de duración, fue realizado en pacientes con artrosis o artritis reumatoide de alto riesgo de 60 años o mayores, con/sin historial de úlcera gastroduodenal o hemorragia gastrointestinal, y entre 18 y 59 años con el anterior historial. Se excluyeron los pacientes con resultado positivo en la prueba de *H. pylori*, aquellos en tratamiento antiplaquetario o anticoagulante y con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. 4.484 pacientes se aleatorizaron a un grupo de tratamiento con celecoxib (200 mg/12 h) o diclofenaco de liberación modificada (75 mg/12 h) más omeprazol (20 mg/24 h). La variable de evaluación principal fue una combinada de episodios GI del tracto superior o inferior clínicamente relevantes (hemorragia o perforación, obstrucción, anemia clínicamente significativa de un origen gastrointestinal confirmado o sin con-

firmar y hemorragia gastrointestinal aguda de origen desconocido).

Sufrieron algún episodio incluido en esta variable 20 (0,9%) pacientes en el grupo celecoxib y 81 (3,8%) en el grupo diclofenaco/omeprazol. Esta diferencia tiene su origen en la diferencia en la tasa de anemia (15 vs. 77 pacientes presentaron una disminución significativa de hemoglobina, de ellos, 5 frente a 24 casos fueron de origen GI definido, mientras que 10 frente a 53 tenían un presunto origen GI oculto que no llegó a confirmarse). La tasa de hemorragias gastroduodenales o de intestino grueso fueron idénticas en ambos grupos de tratamiento. No se registraron casos de perforación, hemorragia de intestino delgado ni obstrucción gástrica. Por otro lado, el 6% de los pacientes del grupo del coxib y el 8% del grupo de diclofenaco/omeprazol abandonaron el tratamiento debido a los episodios adversos GI.

Los autores del estudio concluyeron que el riesgo de sufrir un episodio adverso GI, de los incluidos en la variable de resultado principal, fue menor en los pacientes tratados con celecoxib que en los tratados con diclofenaco de liberación sostenida y omeprazol. Aunque los autores consideraron que estos resultados debían fomentar la revisión de las recomendaciones de tratamiento de pacientes con artritis, algunos consideran que ese paso podría ser aún prematuro.

– Chan FKL, Lanas A, Scheiman J, *et al.* Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010; **376**: 173-9.

Estudios de Farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda
E-mail: angel.s.granda@terra.es
URL: <http://www.e-faeco.8m.net>

COSTE DEL SÍNDROME METABÓLICO EN HIPERTENSOS

La asociación simultánea de varios de los factores de riesgo cardiometabólicos da origen al denominado síndrome metabólico (SM). Una característica de éste, consiste en que el riesgo cardiovascular real es superior al estimado a través de la cuantificación por los factores de riesgo aislados. En el caso de los pacientes hipertensos, la existencia de SM es importante habiéndose estimado en una proporción entre el 20 y el 40% de esta subpoblación. Además, las previsiones epidemiológicas indican que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y SM aumentará en los próximos años, lo que lo convierte en un importante problema sociosanitario.

Los autores¹ realizan un estudio para modelar la carga económica para el sistema de salud del SM en pacientes con HTA en tres países europeos (Alemania, España e Italia) para el año 2008 así como una previsión para 2020. Para ello determinan la prevalencia actual de SM (según los criterios del ATP III: presentación de 3 o más de obesidad abdominal, HTA, HDL colesterol bajo, triglicéridos altos, glucemia basal alterada). Los pacientes que cumplen los criterios establecidos se clasifican en dos niveles de riesgo en función de la presencia o ausencia de SM en presencia de HTA; adicionalmente, se clasifican en otros cinco niveles de riesgo, atendiendo a presentar sólo HTA o asociada a 1, 2, 3 ó 4 factores de riesgo adicionales.

A partir de la prevalencia estimada para cada nivel de riesgo se calcula el coste anual total. Ello requiere estimar previamente la magnitud de cada nivel y la incidencia de las consecuencias relacionadas con cada uno de ellos (incidencia de

eventos cardiovasculares y prevalencia de diabetes tipo 2).

Como los pacientes pueden no cumplir el tratamiento requerido, se desagregaron los niveles de riesgo según se administrara o no el mismo, asignando diferentes tasas de cumplimiento en función del grupo farmacológico prescrito (ARA II, IECA, betabloqueantes, diuréticos o antagonistas del calcio).

Para estimar el coste en 2020 se utilizaron proyecciones, asumiendo un crecimiento en los componentes metabólicos y manteniendo constante los demás factores. La prevalencia anual de HTA y de los componentes del SM en pacientes hipertensos se combinó para estimar la probabilidad de cada combinación para cada subgrupo de edad y sexo.

Con todos los datos mencionados se procedió a estimar el coste anual total y por paciente, teniendo en cuenta el coste farmacológico de la HTA, las consultas médicas para su manejo y el tratamiento de los eventos cardiovasculares potenciales (infarto agudo de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, ACVA y muerte) así como el de la diabetes tipo 2.

Los resultados mostraron una gran prevalencia de HTA, asociada o no a SM, de modo que en España, el 22% de los hipertensos presentaban SM concomitante. Además, las previsiones para 2020 eran de crecimientos importantes (hasta el 45% en nuestro país), previéndose que casi una cuarta parte de la población española presentaría HTA más SM en 2020. Por este motivo, el coste total, que en España se estimó en más de 4.500 millones de euros en 2008, ascendería hasta algo más de los 8.000 en 2020, y ello debido principalmente al coste del manejo de la diabetes tipo 2 seguido del manejo de los eventos cardiovasculares (Tabla 1). De estos datos se deduce que el coste medio anual por paciente en España es 2,4 veces superior, a consecuencia de la presencia de SM en pacientes hipertensos respecto de cuando no se halla asociado (643 versus 263 euros). Los análisis de sensibilidad no mostraron diferencias significativas excepto en el caso de Alemania con inclusión única de casos incidentes de diabetes en vez de casos prevalentes o de reducción de la prevalencia de triglicéridos y de glucemia basal alterada

¹ Wille E, Scholze J, Alegria E, ferri C, Langham S, Stevens W *et al.* Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain And Italy. *Eur J Health Econom* 2010 [Epub ahead of print]

TABLA 1

	Prevalencia	Fármacos	Consultas	Eventos CV	Diabetes tipo 2	TOTAL
	(millones de personas)	(millones de euros)				
2008						
HTA con SM	2,97	116	126	699	968	1.909
HTA sin SM	10,19	397	432	1.256	597	2.682
2020						
HTA con SM	7,87	301	333	1.952	2.743	5.329
HTA sin SM	9,69	384	412	1.240	816	2.852

Los autores concluyen que el coste de la hipertensión arterial es muy superior cuando se asocia ésta al síndrome metabólico, siendo el manejo de las consecuencias asociadas con ello, como los eventos cardiovasculares y la diabetes tipo 2, los determinantes del coste. Asimismo, se estima que tanto la prevalencia como el coste de este problema aumentarán de forma considerable en los próximos años. Así pues, los agentes de salud están advertidos de las relevantes consecuencias socioeconómicas que dicho problema conlleva. La adopción de medidas preventivas a todos los niveles es esencial si se pretende combatir con éxito esta circunstancia, tanto a nivel sanitario como de sostenibilidad del sistema.

EFICIENCIA DE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DEL TABAQUISMO

Afortunadamente, la legislación de los países desarrollados camina hacia la progresiva limitación del acto de fumar, especialmente en lugares públicos, previniendo así el tabaquismo secundario de los no fumadores, al estar expuestos al humo de los fumadores. Pero tan importante o más, es la prevención del inicio en el tabaquismo, sobre todo cuando la mayoría de los fumadores han iniciado el hábito antes de los 18 años, concretamente a los 13,5 años en España. Por ello, las medidas de prevención más utilizadas han sido los programas de prevención en edad escolar. Uno de ellos es el programa PASE.bcn que se inició en 1992 en Barcelona y está basado en identificar las presiones socioculturales para fumar y

favorecer el desarrollo de habilidades para resistir dicha presión.

Es imprescindible evaluar la efectividad del programa mencionado, lo cual se ha establecido en el 4,5 a los 12 meses. Pero es igualmente necesario evaluar la eficiencia del mismo. Para ello, los autores² analizaron, mediante un análisis coste beneficio, la eficiencia del programa PASE.bcn en escolares. La evaluación compara costes incurridos y beneficios obtenidos de la alternativa del programa frente a su no realización, utilizando la perspectiva de la sociedad.

El programa fue administrado a una muestra de 6.700 escolares. Los costes considerados fueron los de los materiales educativos, los del personal de gestión del programa y los de personal por su aplicación. Asimismo, se imputaron los costes del diseño, puesta en marcha y actualización del programa, en los cuales se incurre una sola vez pero su ámbito de aplicación es a lo largo de 6 años, tiempo en que deben ser actualizados los mismos, por lo que una sexta parte de éstos se asociaron al coste de cada año.

La efectividad se estimó, de una forma conservadora, en el 1 por ciento a lo largo de toda la vida, evitándose 67 casos de fumadores, a pesar de haberse hallado el 4,5 y 4,6% a los 12 y 36 meses, pues se ha visto en otros programas similares que la efectividad desciende progresivamente con el tiempo.

Los beneficios incluidos en el análisis fueron la reducción en el uso de recursos sanitarios debido

² Hormigo J, García-Altés A, López M, Bartoll X, Nebot M, Ariza C. Análisis de coste beneficio de un programa de prevención del tabaquismo en escolares. *Gac Sanit* 2009; 23(4): 311-4.

a una menor incidencia de tabaquismo (beneficios directos) y mayor productividad laboral (beneficios indirectos: mayor actividad laboral y mayor duración de la vida laboral). Los primeros se estimaron en una reducción de 200 euros anuales por persona, desde los 35 hasta los 81 años de edad. Los segundos fueron estimados en 1.200 euros anuales por menor tiempo de no productividad y el equivalente de una reducción de 8,4 meses de trabajo por muerte prematura antes de la jubilación.

La eficiencia se calculó como la diferencia beneficio-coste y como el ratio beneficio/coste. También se estimó el coste por fumador evitado. Pos-

teriormente se efectuaron análisis de sensibilidad, variando los valores de la efectividad del programa, de la utilización reducida de recursos sanitarios en no fumadores o la edad inicial y final para los cálculos.

Los resultados fueron francamente satisfactorios a favor de la implementación del programa: frente a un coste asociado con el programa relativamente pequeño se observó un gran beneficio económico, por lo que la diferencia entre ambos fue netamente positiva y el ratio, supero la cifra de 20 a 1, es decir, se obtienen más de 20 euros de beneficio por cada euro invertido en el programa (Tabla 2).

TABLA 2

Recursos	Coste	Beneficios	Valoración
Materiales educativos	11.032		
Gestión del programa	6.445	Reducción de uso de recursos sanitarios	1.997,57
Aplicación del programa	43.584	Mayor actividad laboral	7.212,88
Subtotal :	61.060,25	Mayor duración de la vida laboral	14.047,92
Imputación a 6 años	7.465,78	Total por fumador evitado :	23.258,37
Total	68.526,03	Beneficio en 67 no fumadores	1.558.311
Beneficio - Coste	1.489.785	Ratio beneficio / coste	22,74

Los análisis de sensibilidad corroboran los resultados obtenidos. Si la efectividad del programa aumenta hasta 4,6%, el ratio beneficio a coste aumentaría en un 400%. Por otro lado, para que los costes igualasen al beneficio, á efectividad debería ser sólo del 0,04%, el coste por alumno debería incrementarse hasta los 232,58 euros o el beneficio por fumador evitado debería reducirse hasta 1.023 euros.

Los autores concluyen que la intervención preventiva del tabaquismo, implementada en los escolares, es eficiente económicamente, permitiendo estos resultados justificar la aplicación de este tipo de programas a toda la población escolar española.

COSTE EFECTIVIDAD A LARGO PLAZO DE ALITRETINOINA ORAL EN SUIZA

El eczema de manos es un trastorno dermatológico que suele cursar con carácter crónico. Ade-

más de presentar una tasa de curación baja, especialmente en formas graves, esta patología afecta notablemente a la calidad de vida de quien lo padece, además de conllevar unas connotaciones económicas importantes. Las formas medias se tratan con emolientes y corticoides tópicos. Para las formas severas, el ácido 9-cis retinoico o alitretinoína (ALI) ha mostrado poseer cierta actividad en aquellos en los que ha fracasado el tratamiento con corticoides. Sin embargo, su muy elevado coste (2.576 euros el envase de 60 gramos de gel) hace necesaria una evaluación económica que determine su eficiencia. Por ello, los autores³ realizan un análisis coste efectividad de ALI administrada vía oral en pacientes con eczema de manos crónico (EMC) refractarios a corticoides tópicos. El análisis lo efectúan desde la

³ Blank P, Blank A, Szucs T. Cost effectiveness of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema: a long-term analysis from a Swiss perspective. *BMC Dermatology* 2010; 10: 4.

perspectiva del sistema de salud suizo, determinando conjuntamente el coste de la enfermedad en Suiza.

El estudio se lleva a cabo mediante un modelo de Markov que estima el coste y la efectividad de ALI oral respecto del cuidado de soporte (terapia emoliente optimizada), extrayendo los datos de efectividad dos ensayos clínicos; el protocolo de tratamiento fue proporcionado por un dermatólogo. El modelo simula entonces la evolución de una cohorte de mil pacientes, los cuales pueden presentar los estados de salud de libre/casi libre, no respondedor medio/moderado y no respondedor grave. El horizonte temporal se extiende hasta los 22,4 años, descontando costes y beneficios al 3,5% anual.

El estado de salud se determina en función del valor estimado por el *Physicians Global Assessment* o PGA. La recaída se definió un valor igual o mayor del 75% del valor base del mTLSS (*modified Total Lesion Symptom Score*). La cohorte comienza con un tratamiento de 30 mg de ALI durante 12 semanas si no responden ó 24 semanas, si no hay una respuesta adecuada. Sólo si se observa un es-

tado limpio/casi limpio se aplican nuevos ciclos de tratamiento de mantenimiento. Los tratamientos, farmacológico o de soporte, finalizaron después de 29 y 27 ciclos respectivamente.

Los costes incluidos en el estudio agruparon los de los fármacos, consultas médicas y pruebas de laboratorio. Para la determinación de la utilidad de los estados de salud, se asumió que estos pacientes se asimilaban a los que presentan psoriasis grave, determinada mediante el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), el cual fue transformado a valores de utilidad del EuroQol 5D.

Tras el primer ciclo de tratamiento, la tasa de respuesta de ALI y del tratamiento de soporte fue del 47,7 y 16,6%, respectivamente. Después de todos los ciclos, dichas tasas fueron del 79,6 y 25,5%. A lo largo de todo el tiempo de seguimiento del análisis, los costes totales fueron superiores en el grupo de tratamiento con ALI que en el de tratamiento de soporte. Asimismo, el número de AVACs fue igualmente un poco mayor, estimándose entonces el ratio coste efectividad incremental (RCEI) (Tabla 3).

TABLA 3

	Alitretinoína oral	Tratamiento de soporte
Costes (€)	42.208	38.795
Diferencia de costes (€)	3.413	
Beneficios (AVAC)	11,21	10,98
Diferencia de beneficios (AVAC)	0,23	
RCEI (€/AVAC adicional)	14.816	

Los autores concluyen que alitretinoína puede ser un tratamiento eficiente, respecto del tratamiento de soporte, del eczema de manos grave de tipo crónico. Con los resultados obtenidos se podría esperar que son necesarios unos trescientos diez mil euros adicionales al año para obtener una ganancia de unos 21 AVAC para todos los casos nuevos anua-

les de este trastorno en Suiza, estimados en 91 casos. No obstante, además de no ofrecer casi datos acerca de los detalles del modelo utilizado, la evaluación del mismo por el NICE (Rodgers *et al*, *Pharmacoeconomics* 2010; 28(5): 351-62), a quien sí le fue entregado, mostró un valor de RCEI casi doble del indicado en este estudio.

Actualidad socioeconómica del medicamento

INTERNACIONAL: CAÍDAS, UN PROBLEMA MUNDIAL DE SALUD PÚBLICA

Las caídas son la segunda causa mundial de muerte por lesiones accidentales o no intencionales. Se calcula que anualmente mueren en todo el mundo unas 424 000 personas debido a caídas, y más de un 80% de esas muertes se registran en países de bajos y medianos ingresos, y más de dos terceras partes de esas muertes se producen en las Regiones del Pacífico Occidental y Asia Sudoriental. Las mayores tasas de mortalidad por esta causa corresponden en todas las regiones del mundo a los mayores de 60 años.

Cada año se producen 37,3 millones de caídas que, aunque no sean mortales, requieren atención médica y suponen la pérdida de más de 17 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). Cerca de un 40% de los AVAD perdidos en todo el mundo debido a las caídas corresponden a los niños, pero es posible que este parámetro no refleje con exactitud el impacto de las discapacidades relacionadas con las caídas en las personas mayores, que tienen menos años de vida que perder. Además, quienes padecen discapacidad a causa de las caídas, y en particular los ancianos, corren más riesgo de necesitar atención a largo plazo e ingreso en alguna institución.

Las lesiones relacionadas con las caídas tienen un costo económico considerable. El costo medio para el sistema sanitario por cada lesión relacionada con caídas en mayores de 65 años es de, por ejemplo, 3.611 dólares en Finlandia y 1.049 en Australia. Los datos procedentes del Canadá indican que la aplicación de estrategias preventivas eficaces y la consiguiente reducción de las caídas de los menores de 10 años en un 20% supondría un ahorro neto de más de 120 millones de dólares al año.

La edad es uno de los principales factores de riesgo de las caídas. Los ancianos son quienes corren mayor riesgo de muerte o lesión grave por caídas, y el riesgo aumenta con la edad. En los Estados Unidos de un 20 a un 30% de las personas mayores que se caen sufren lesiones moderadas o graves, tales como hematomas, fracturas de ca-

dera o traumatismos craneoencefálicos. La magnitud del riesgo puede deberse, al menos en parte, a los trastornos físicos, sensoriales y cognitivos relacionados con el envejecimiento, así como a la falta de adaptación del entorno a las necesidades de la población de edad avanzada.

Otro grupo de riesgo es el formado por los niños, cuyas caídas se deben en gran parte a su estado de desarrollo, a su curiosidad innata y al aumento de su nivel de independencia, que les lleva a adoptar conductas de más riesgo. Aunque la supervisión insuficiente de los adultos es un factor citado frecuentemente, las circunstancias suelen ser complejas y hay interacciones con la pobreza, la monoparentalidad y los entornos particularmente peligrosos.

En algunos países se ha observado que los hombres tienen mayor probabilidad de sufrir caídas mortales, mientras que las mujeres sufren más caídas no mortales. Las ancianas y los niños pequeños son especialmente propensos a las caídas y a una mayor gravedad de las lesiones consiguientes. Las tasas de mortalidad y los AVAD perdidos son sistemáticamente mayores en los varones en todo el mundo. Entre las posibles explicaciones de este hecho se encuentran los mayores niveles de comportamientos de riesgo y la mayor peligrosidad de las actividades laborales.

Los programas eficaces de prevención de las caídas tienen como objetivo reducir el número de personas que las sufren, disminuir su frecuencia y reducir la gravedad de las lesiones que producen. Los programas de prevención de las caídas en los ancianos pueden incluir varios componentes para identificar y modificar los riesgos, tales como: examen del entorno donde vive la persona para detectar riesgos; intervenciones clínicas para identificar factores de riesgo, tales como el examen y modificación de la medicación, el tratamiento de la hipotensión, la administración de suplementos de calcio y vitamina D o el tratamiento de los trastornos visuales corregibles; evaluación del domicilio y modificación del entorno en casos con factores de riesgo conocidos o antecedentes de caídas; prescripción de dispositivos asistenciales apropiados para paliar los problemas físicos y sensoriales; fortalecimiento muscular y ejercicios de equilibrio prescritos por profesionales sanitarios con forma-

ción adecuada; programas que incorpen componentes como la educación para prevenir las caídas y ejercicios de equilibrio dinámico y fortalecimiento muscular; uso de protectores de la cadera en personas con riesgo de fractura de la cadera en caso de caída.

En los niños, las intervenciones eficaces incluyen modificaciones técnicas del mobiliario, de los equipos de las zonas de recreo y de otros productos; y leyes sobre la instalación de protecciones en las ventanas; etc. Otras estrategias preventivas prometedoras las campañas educativas públicas masivas y la formación de las personas y las colectividades en materia de atención médica pediátrica aguda en caso de caída.

INTERNACIONAL: OMS ALERTA SOBRE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Como es sabido, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública mundial que puede dificultar el control de muchas enfermedades infecciosas. Esto constituye un problema de salud pública mundial cada vez más importante. La OMS ha señalado que los países deben estar preparados para aplicar medidas de control de las infecciones nosocomiales que reduzcan la propagación de las cepas multirresistentes y para reforzar las políticas nacionales sobre el uso prudente de los antibióticos, a fin de reducir la aparición de bacterias resistentes.

En un artículo publicado el 11 de agosto de 2010 por *The Lancet* se identificó un nuevo gen que permite que algunos tipos de bacterias sean muy resistentes a prácticamente todos los antibióticos. Este descubrimiento merece seguimiento y un estudio más detenido para determinar la magnitud del fenómeno y los modos de transmisión, así como para definir las medidas de control más eficaces.

La llamada de alerta para el problema de la resistencia a los antimicrobianos y la necesidad de tomar medidas adecuadas se dirige a los consumidores, prescriptores y dispensadores, veterinarios, administraciones de hospitales y laboratorios de diagnóstico, pacientes y visitantes de los centros sanitarios, gobiernos nacionales, industria farmacéutica, asociaciones profesionales y organismos internacionales.

La OMS recomienda vivamente a los gobiernos que centren sus medidas de prevención y control en cuatro áreas principales: vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos; uso racional de los antibióticos, incluida la educación de los profesionales sanitarios y del público con respecto al uso apropiado de estos medicamentos; creación o aplicación de leyes destinadas a acabar con la venta de antibióticos sin prescripción, y cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de las infecciones, tales como el lavado de las manos, sobre todo en los centros sanitarios.

El control de los microorganismos multirresistentes ha tenido un éxito bien documentado en muchos países, y las medidas bien conocidas de prevención y control de las infecciones existentes en la actualidad son eficaces para reducir la transmisión de dichos microorganismos cuando se aplican de forma rigurosa y sistemática.

La OMS seguirá prestando su apoyo a los países para que formulen políticas pertinentes, y coordinando las medidas internacionales de lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. La resistencia a los antimicrobianos será el tema del Día Mundial de la Salud 2011.

INTERNACIONAL: REDUCIR LAS PRUEBAS EN ANIMALES, OBJETIVO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La prueba de fármacos a través de modelos electrónicos, tejidos virtuales y células humanas y animales, está ayudando a la industria farmacéutica a alejarse de la utilización de animales como sujetos de pruebas primarios. Y es que, actualmente, los investigadores utilizan miles de animales anualmente para llevar a cabo pruebas de fármacos. De hecho, se necesitan de 80 a 800 por fármaco.

Robert Kavlock, director del Centro Nacional para Toxicología Computarizada de la EPA, en EE.UU., asegura que los animales representan el «estándar de oro» actual en las pruebas de fármacos, pero hay un reconocimiento colectivo de que necesitamos hacerlo mejor. Y es que hay razones prácticas para alejarse de la utilización de animales: un compuesto que cuesta de 6 a 10 millones de dólares en pruebas en animales, podría brindar resultados de pruebas en ordenadores por un coste entorno a los 20.000 dólares.

INTERNACIONAL: LOS TATUAJES Y EL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE LA HEPATITIS C

Según un estudio canadiense, publicado en la edición del 31 de julio de *International Journal of Infectious Diseases*, las personas que se realizan un tatuaje tienen una probabilidad casi 3 veces mayor de contraer el virus de la hepatitis C (VHC) que la población general. El análisis ha incluido los resultados de más de 100 estudios de 30 países.

Durante los últimos años, los tatuajes han ido ganando popularidad. En EE UU, se calcula que el 36% de las personas menores de 30 años tiene un tatuaje, mientras que en Canadá, aproximadamente, el 8% de los estudiantes de secundaria tiene como mínimo un tatuaje y el 21% de los que no tienen querían hacerse uno. Entre la población reclusa, se calcula que entre el 25 y el 35% de las personas están tatuadas.

El proceso de tatuaje implica la inyección de pigmentos en la dermis y se suele llevar a cabo con una máquina con múltiples agujas que atraviesan la piel entre 80 y 150 veces por segundo, aunque algunos tatuajes –como los llevados a cabo en las cárceles– pueden ser realizados a mano con una única aguja u otra herramienta afilada.

Dado que los instrumentos utilizados para realizar tatuajes entran en contacto con la sangre y diversos fluidos corporales, determinadas infecciones pueden ser transmitidas al utilizarse las mismas agujas en más de una persona si no se esteriliza el material adecuadamente.

Entre las infecciones potencialmente transmisibles por un mal proceso de tatuaje –sin cumplir las condiciones higiénicas adecuadas– destacan el VHC, el virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH. En la actualidad, los tatuadores profesionales de EE UU usan agujas de un solo uso, depósitos de tinta esterilizados o de un único uso y tintas formuladas especialmente para tatuar, además de seguir unas normas de higiene básicas tales como el uso de guantes de látex. Por otro lado, otros tatuajes llevados a cabo por no profesionales, no cumplen ninguna de las condiciones básicas de higiene y esterilidad del material utilizado.

Los investigadores del estudio citado analizaron literatura científica a partir de las bases de datos Medline, Pubmed y Embase para identificar estudios de tipo caso-control, de cohortes y transversales publicados antes de noviembre del 2008 que

evaluaran riesgos relacionados con los tatuajes o de transmisión de la hepatitis C.

Los resultados del estudio ponen de manifiesto la necesidad de unas condiciones higiénicas adecuadas para la realización de tatuajes. El uso de material de un solo uso minimizaría en gran medida los riesgos, ya que en los procedimientos de esterilización es necesario de un grado de precisión que podría verse fácilmente afectado por errores humanos. Las autoridades sanitarias deberían valorar estos resultados para establecer las normativas y controles adecuados para minimizar el riesgo de infección por VHC asociado a los tatuajes observado en el presente estudio.

- **Jafari S, Copes R, Baharlou S, et al.** Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. July 31, 2010 (Epub ahead of print).

INTERNACIONAL: ENSAYOS DE FASE I, FIN DEL SECRETISMO

No todos los resultados de los ensayos clínicos ven la luz pública, especialmente cuando los investigadores y los patrocinadores los consideran «negativos». En otras palabras, cuando los resultados son desfavorables para el fármaco testado. Los estudios de este sesgo de publicación generalmente centran su preocupación en los ensayos comparativos realizados en pacientes con enfermedades específicas.

En el año 2009 se publicó un estudio retrospectivo sobre ensayos de fase I, es decir, la fase inicial del desarrollo clínico del fármaco. Estos estudios sólo incluyen voluntarios sanos y no evalúan la eficacia terapéutica en pacientes. Los autores examinaron 444 ensayos de fase I registrados en 1994 por 25 de los 48 comités de ética que hay en Francia. Sólo el 17% de los estudios de fase I que fueron completados se publicaron, lo que representa únicamente el 25% de los estudios con resultados favorables para el patrocinador, y ninguno de los estudios con resultados negativos. Los investigadores citaron la confidencialidad como el motivo principal para no publicar.

Sin embargo, los ensayos de fase I pueden proporcionar información valiosa, especialmente en

términos de efectos adversos, y su no publicación puede tener consecuencias graves. Por ejemplo, en el año 2006, seis voluntarios sanos experimentaron efectos adversos graves durante un ensayo británico de fase I de un fármaco experimental. Se habían observado efectos adversos similares en un estudio de un fármaco similar 12 años antes, pero los resultados nunca fueron publicados.

Los ensayos de fase I, como el resto de los ensayos clínicos, deberían incluirse en los registros de los ensayos clínicos. Aunque la OMS ha recomendado el registro de estos ensayos, las compañías siguen siendo reacias a revelar información de los ensayos de fase I.

La información obtenida en estudios clínicos y ensayos farmacológicos, especialmente en lo referente a efectos adversos, pertenece al dominio pú-

blico, ya que puede beneficiar a profesionales sanitarios y pacientes por igual. Resulta éticamente inaceptable negar el acceso público a esta información vital.

Los investigadores podrían tomar el primer paso para levantar este velo de secretismo si rechazasen firmar los acuerdos de confidencialidad con las compañías farmacéuticas.

- **Decuillier E et al.** «*Inadequate dissemination of phase I trials: a retrospective cohort study*» *PloS Med* 2009; 6 (2): 202-209.
- **Jack A** «*Call to release human drug trial data*» *Financia/ Times* 8 August 2006. www.ft.com accessed 26 August 2009: 1 page.
- **Prescrire Editorial Staff** «*Clinical trial registries: towards improved access to therapeutic data*» *Prescrire Int* 2008; 17 (98): 256-259.

Clorpirifós: Efectos sobre las esterasas y repercusión toxicológica sobre los seres vivos

Eduardo Jesús Picco, Juan Carlos Boggio
y Casilda Rodríguez

A pesar de que los organofosforados (OF) se sintetizaron en el siglo XIX, su desarrollo como anti-parasitarios no se produjo hasta el primer tercio del siglo XX. Se atribuye el mérito del descubrimiento de la estructura química general de los OF anticolinesterásicos y la síntesis del primer insecticida comercializado (Bladan, que contenía tetraetil-fosfato como principio activo) y del paratión (1944) al químico alemán Gerhard Schrader. Desde entonces se han sintetizado cientos de compuestos, uno de ellos es el clorpirifós (CPF), organofosforado en el que vamos a centrar nuestra revisión.

El clorpirifós es un compuesto que, a pesar de haber sido introducido en el mercado de los plaguicidas en el año 1965, continúa desempeñando un importante papel en el control de las enfermedades parasitarias en el sector agropecuario, especialmente frente a ectoparásitos. Diferentes informes demuestran que a nivel mundial, sigue siendo uno de los tres más utilizados junto a cipermetrina y endosulfan. El uso del clorpirifós va dirigido a diversos ámbitos, destacando su uso pecuario, agrícola y sanitario (tanto en los programas de control de artrópodos, para actuar sobre importantes vectores de transmisión de patologías, como en su uso domiciliario).

En este trabajo intentaremos abordar los principales problemas que puede originar el uso del clorpirifós tanto sobre la especie destino como frente al medio ambiente; relacionándolo con los mecanismos de acción toxicológica, en los que están implicadas las colinesterasas.

COLINESTERASAS

El mecanismo de acción farmacológico y el responsable de las reacciones adversas que origina el CPF esta relacionado con la inhibición de las colinesterasas; por ello, hemos querido abordar dife-

rentes características de las mismas, para entender la toxicidad originada por los OF, en general.

Tipos de esterasas

El CPF actúa sobre la acetilcolinesterasa (AChE) enzima responsable de la hidrólisis de la acetilcolina. La primera referencia sobre la existencia de un factor capaz de hidrolizar la acetilcolina fue realizada por Dale (1914). Este factor que hidrolizaba los ésteres de la colina de forma más activa que a otros ésteres recibió el nombre de colinesterasa. Las colinesterasas (ChE) son enzimas ubicuas que se encuentran ampliamente distribuidas en todo el reino animal y vegetal. Forman parte del grupo de las esterasas o hidrolasas de los enlaces tipo éster, es decir, los constituidos por la unión de ácidos orgánicos o inorgánicos con alcoholes o tioles de muy diferente naturaleza (Sanz y Repetto, 1995).

Desde el punto de vista bioquímico, las esterasas son enzimas con una baja especificidad de sustrato y comprenden a cientos de enzimas diferentes que se distribuyen en subgrupos. El primero de ellos corresponde a las hidrolasas de los ésteres carboxílicos, que entre otras enzimas, incluye a la carboxilesterasa, la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa (Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 2008).

Desde el punto de vista toxicológico, las esterasas se clasifican en tres categorías según su reactividad frente a los compuestos organofosforados (Costa 2006):

- Esterasas tipo A: también conocidas con la denominación de arilesterasas o paraoxonasas, constituyen un grupo de enzimas ampliamente distribuidas en la sangre y los tejidos de prácticamente todos los seres vivos; son capaces de hidrolizar una gran variedad de ésteres con grupos arílicos, incluyendo a los OF, por lo que desempeñan un papel muy importante en la detoxicación de algunos de ellos (Tang y col., 2006).

- Esterasas tipo B: Son enzimas que hidrolizan ésteres con radicales alquílicos. Son inhibidas por los OF por lo que no pueden hidrolizar catalíticamente a estos compuestos. Dentro del grupo tenemos enzimas con actividad hacia diferentes sustratos, las cuales se conocen con los nombres de colinesterasas (ChE) y carboxilesterasas (CbE) (Thompson, 1999).
- Esterasas tipo C: Son enzimas que muestran preferencias por los ésteres de acetato y que no interaccionan con los organofosforados.

Las **carboxilesterasas** constituyen un grupo de enzimas presentes en tejidos de vertebrados e invertebrados capaces de hidrolizar una amplia variedad de ésteres. La **esterasa neurotóxica** (NTE) pertenece a una familia de proteínas presente tanto en procarionotas como en eucariotas, estando presente en el sistema nervioso de los vertebrados y que al ser inhibidas por algunos organofosforados generan neuropatía periférica retardada. De sus 1327 aminoácidos constitutivos, los 200 próximos a la cadena C terminal están altamente conservados entre las diferentes especies animales. Se ha demostrado que esta NTE, en células de mamíferos y en levaduras, tiene la capacidad de degradar fosfatidilcolina a glicerofosfolina, por lo que desempeñaría un importante rol en la homeostasis lipídica. Existe evidencia que esta NTE podría ser una lisofosfolipasa que hidroliza a la lisolecitina, el principal fosfolípido de la membrana, el cuál posee propiedades desmielinizantes.

Las **colinesterasas** constituyen una familia de esterazas caracterizadas por contener un resto de serina en el sitio activo (serinohidrolasas) y se distinguen de otras esterazas inespecíficas por su capacidad de ser inhibidas por eserina. En la familia de las colinesterasas se pueden distinguir dos grupos, los cuales a su vez pueden presentar variantes. Uno de ellos está representado por la **acetilcolinesterasa**, también denominada como colinesterasa verdadera, genuina, tipo I o eritrocitaria. Esta enzima se encuentra principalmente en neuronas colinérgicas periféricas y centrales, estando distribuida en dendritas, axones y especialmente concentrada en las sinapsis colinérgicas, debiendo destacar los elevados niveles que alcanza en la placa terminal post sináptica de la unión neuromuscular; además, también se ha detectado en otros territorios orgánicos como eritrocitos, pulmón o bazo. Esta esteraza es un **punto clave en la producción de reacciones adversas**, cuando se ven afectadas en el hospedador. El otro grupo corresponde a la **butirilcolines-**

terasa también conocida con los nombres de pseudocolinesterasa, colinesterasa sérica, plasmática, falsa o tipo II. La BChE aparece en cantidades pequeñas en células gliales o satélites, pero prácticamente no se detecta en las neuronas de los sistemas nerviosos central y periférico. Esta enzima se expresa principalmente en plasma e hígado; además también se encuentra en músculo liso, intestino, páncreas, corazón y sustancia blanca del encéfalo. Esta enzima es una herramienta clave en la **detección de exposición a OF**.

Funciones de las colinesterasas

La función biológica de la AChE en el mecanismo de transmisión nerviosa ha estado perfectamente establecida desde su descubrimiento. Aunque se ha definido como enzima de membrana típicamente postsináptica, se ha demostrado que también está asociada a terminales presinápticos. Dado a que se encuentra en tejidos no nerviosos y en neuronas no colinérgicas, se deducen funciones adicionales, incluso independientes de sus actividades catalíticas, así como efectos no colinérgicos de sus inhibidores. También se ha postulado su participación en el desarrollo de los procesos cognitivos en los animales y en el hombre. De hecho, se emplean fármacos anti-colinesterásicos como donepezilo, galantamina y rivastigmina en el tratamiento del Alzheimer; posiblemente relacionado con la participación de la AChE en la neurogénesis y en la aceleración del depósito de placas del péptido b-amiloide. También se la ha relacionado a nivel eritrocitario con el transporte iónico y la regulación de la eritropoyesis.

Durante mucho tiempo **las funciones de la enzima BChE** fueron un interrogante, pero actualmente se sugiere que además de participar en el metabolismo de varios ésteres, como procaína, bupivacaína, suxametonio, ácido acetilsalicílico, o sustancias tóxicas, participa en el metabolismo de lipoproteínas, en el mantenimiento de la mielina y en mecanismos de adhesión tisular y neurogénesis. En la epidermis y las glándulas de la piel, esta enzima parece participar en la síntesis de los productos de secreción y en el pulmón parece intervenir en el sistema surfactante.

Sitio activo de la enzima colinesterasa

Actualmente se conoce que efectivamente en la estructura de la colinesterasa se distinguen el sitio

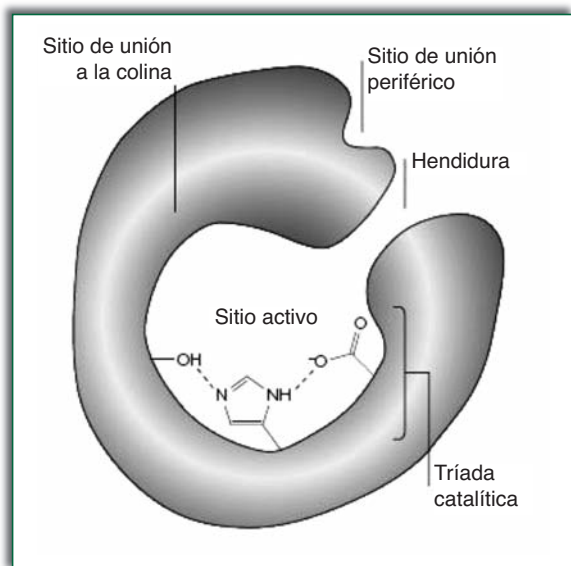


Figura 1. Estructura del sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (Adaptado de Soreq y Seidman, 2001).

aniónico y el sitio esteárico (Figura 1). El primero corresponde a una región de la superficie de la molécula que presenta carga negativa y que tiene la capacidad de combinarse con la carga positiva del átomo de N cuaternario del sustrato o del inhibidor mediante una interacción hidrofóbica. El segundo, o sitio esteárico, está situado dentro de la hendidura de la proteína y parece combinarse con el grupo carboxílico del enlace éster, siendo responsable de la afinidad y de la hidrólisis del sustrato mediante la tríada catalítica, constituida por serina, histidina y glutamato.

El sitio aniónico tiene la capacidad de unirse a muchos ligandos; la asociación con el apropiado puede prevenir el acceso del sustrato a la hendidura, ya sea por repulsión eléctrica de cargas o por modificación en la conformación del centro activo. De este modo el ligando se comportaría como un modulador alosterico, y por lo tanto el sustrato ya no tiene acceso al sitio catalítico (Silman y Sussman, 2008).

SEGURIDAD DEL CLORPIRIFÓS

Efectos tóxicos sobre la especie destino

Los efectos tóxicos del clorpirifós se derivan de la inhibición que origina en estas enzimas, principalmente la AChE y la NTE, tanto él como el me-

tabolito activo clorpirifós-oxón (CPO), manifestando los cuadros que describimos a continuación.

Neurotoxicidad aguda

En general, los síntomas de intoxicación por insecticidas organofosforados corresponden a la hiperactividad colinérgica y pueden agruparse en tres categorías diferentes: periférica muscarínica, periférica nicotínica y sobre el sistema nervioso central. Es importante tener presente que no todos los animales desarrollan la totalidad de signos clínicos al intoxicarse con un compuesto organofosforado.

A nivel periférico, los principales signos muscarínicos son sialorrea, hipersecreción y espasmo bronquial, bradicardia, miosis, cólico abdominal, vómitos y diarrea. Los efectos nicotínicos radican en fibrilaciones y contracciones musculares irregulares. En algunas circunstancias se produce tetania generalizada determinando que el animal camine como si estuviese entablillado, con las extremidades rígidas. Esta hiperactividad suele ir seguida por debilidad y parálisis de los músculos esqueléticos por agotamiento, cuando la acetilcolina se ha acumulado en grandes proporciones en las uniones mioneurales.

Sobre el sistema nervioso central se pueden presentar efectos de ansiedad, inquietud e hiperexcitabilidad, que en caninos y felinos puede progresar hasta provocar contracciones convulsivas. Una gran proporción de animales presenta depresión grave del sistema nervioso en las etapas avanzadas de la intoxicación (Buck y col., 1981).

Factores que influyen en la respuesta toxicológica

La sensibilidad a los efectos tóxicos de CPF puede estar influenciada por diversos aspectos fisiológicos, a continuación vamos a desarrollar dos de ellos: sexo y edad. Se ha observado que existen diferencias en la sensibilidad a la aplicación del clorpirifós ligadas al **sexo** en muchas especies animales; aunque los resultados son muy diversos. En roedores se ha observado que las hembras poseen una mayor sensibilidad; sin embargo en rumiantes parece ser que son los machos los que antes se intoxican. La mayor sensibilidad de los toros frente al CPF, ya fue descrita por primera vez en los años 80. Existen varios trabajos que describen casos de intoxicación en

toros tras la aplicación *pour-on* de clorpirifós a dosis terapéuticas. Un episodio de especial relevancia fue el observado en los toros que se encontraban en un centro de inseminación artificial de Estados Unidos. En esa ocasión se trataron 185 toros de raza holstein con el producto Dursban 44® (clorpirifós 43,2%), de los cuales aproximadamente un cuarto comenzó a manifestar un cuadro de intoxicación entre 4 y 7 días después del tratamiento. Los signos que presentaron incluían letargia, depresión, debilidad, diarrea y deshidratación, mínima salivación, ocasionales temores musculares y ataxia. En ninguno de los animales se evidenciaron episodios convulsivos. Un total de 7 toros murieron entre 5 y 61 días posteriores al tratamiento; los que lo hicieron en forma tardía presentaron una prolongada deshidratación, extrema pérdida de peso, atonía ruminal e intestinal seguida por peritonitis (Lein y col., 1982 Haas y col., 1983; Scarrat y Blodgett, 1986). Este hecho podría estar relacionado con la mayor inhibición en la actividad colinesterásica que se produce en los toros en comparación con las vacas y los novillos cuando se aplica CPF por vía tópica; aunque debemos destacar que en este caso ninguno de los animales tratados presentó signos clínicos, a pesar que el porcentaje de inhibición en la actividad colinesterásica incluso llegó a ser superior al 50%, valor que se considera como punto de corte para correlacionar signos clínicos con exposición a compuestos inhibidores de las colinesterasas (Chen y col., 1999; Picco y col., 2008). Este comportamiento, se ha relacionado con una mayor actividad basal de la enzima (que permite una mayor cantidad de sitios disponibles para la unión con el clorpirifós-oxon, metabolito del clorpirifós que es mucho más potente que el fármaco madre para inhibir la colinesterasa) y con el incremento de la conversión metabólica, lo que aumentaría los niveles de éste metabolito tóxico en la especie más sensible. Aunque la teoría de las diferencias metabólicas podría resultar muy interesante (e inicialmente se pensó que era una hipótesis aceptable porque las enzimas de la familia CYP relacionadas con el metabolismo de los OF poseían una mayor actividad basal en machos que en hembras), el único estudio farmacocinético del CPF en bovinos describe que no existen diferencias entre vacas y toros cuando se administra tópicamente (Picco y col., 2008a).

El clorpirifós también presenta diferencias en la toxicidad aguda en función de la **edad** de los individuos. Son varios los trabajos que indican que las ratas jóvenes son más sensibles que las adultas. En

cerdos, la aplicación de clorpirifós al 2,5%, en forma de spray sobre su superficie corporal era letal para los individuos tratados a las 3, 6 o 24 h posteriores al nacimiento, en tanto que no se producía mortalidad cuando el tratamiento se aplicaba a cerdos de 36 h de vida. Los terneros jóvenes, de igual forma, son más sensibles que los adultos, así individuos con edades que oscilaban entre 1 y 2 semanas presentaron un severo cuadro de intoxicación cuando fueron tratados con clorpirifós en spray al 0,12%; sin embargo, cuando el compuesto se aplicó a concentraciones 7,5 veces superiores en animales que tenían entre 4 y 6 semanas de vida, no se observaron signos de toxicidad. Nosotros también hemos comprobado esa mayor toxicidad en los animales jóvenes, donde la mayoría de los terneros tratados con clorpirifós a una dosis de 10 mg/kg empleando una formulación *pour-on* presentaron signos de intoxicación y murieron entre los 6 y 21 días post tratamiento, a pesar que el mayor porcentaje de inhibición en la actividad colinesterásica se presentó en los animales adultos, los cuales no tuvieron signos clínicos (Palmer y col., 1980; Whitney y col., 1995; Atterberry y col., 1997; Moser y Padilla, 1998; Picco, 2009).

Los posibles mecanismos que se han postulado para explicar estas diferencias en la susceptibilidad a padecer un cuadro de intoxicación podrían obedecer a las diferencias anatomo-fisiológicas que acontecen en la evolución del individuo. Dentro de las **razones toxicodinámicas**, destaca el hecho de que los niveles de la enzima AChE pueden variar en diversos tejidos en función de la edad del individuo, encontrándose una menor actividad en la AChE cerebral y la AChE eritrocitaria en los primeros días de vida que en los adultos de las diferentes especies animales evaluadas. Al margen de estas diferencias en los niveles de las enzimas colinesterásicas, hay que destacar que si bien en algunos estudios se había indicado que la divergencia en la toxicidad del clorpirifós entre animales jóvenes y adultos no era ocasionada por diferencias en la sensibilidad de la AChE a la inhibición, otros investigadores han descrito cambios en la constante de inhibición (k_i) que vincula la unión de clorpirifós-oxón (CPO) con la AChE cerebral en función de la edad de los individuos. Dos posibles causas de estas diferencias podrían ser, por un lado la presencia de proteínas en el cerebro que actúen modificando la afinidad del CPO por la AChE, o bien modificaciones en los sitios de unión periféricos de la AChE en función de la edad. La alterna-

tiva de que el CPO interactúe con proteínas secundarias que modifiquen la afinidad del CPO por la AChE es factible, ya que la concentración de proteínas cerebrales se incrementaba de un 7 a un 11,5% entre los días 4 a 90 post nacimiento, por lo que la menor toxicidad observada en ratas adultas podría deberse a una mayor unión de los oxones a tejidos no críticos.

Otra de las posibles explicaciones se sustenta en **principios de farmacocinética**, atribuyéndose de forma general a una detoxificación más rápida en los adultos, pero hay más fases implicadas como veremos a continuación. Podemos indicar que el CPF posee una **absorción más rápida** en animales jóvenes que en adultos ya que a los 15 minutos post administración se detectó la presencia del fármaco en algunos terneros, mientras que en los machos adultos, la primera concentración cuantificable de clorpirifós se registró a los 90 minutos post aplicación. Estas diferencias en el tiempo de latencia podrían estar causadas por la diferente permeabilidad cutánea que se presenta entre jóvenes y adultos (Kielhorn y col., 2006).

También se ha argumentado que la edad podía influir en la **distribución del CPF** en el SNC. Los animales jóvenes poseen una mayor permeabilidad de la **barrera hematoencefálica**, lo cual permitiría al clorpirifós o sus metabolitos alcanzar el SNC rápidamente, antes de ser detoxificado por las enzimas sanguíneas y por tanto inhibir en mayor proporción las colinesterasas cerebrales. Este hecho se ha demostrado en un estudio, donde se ha encontrado que el CPF origina una inhibición de la ChE sanguínea casi completa mientras que la inhibición de la ChE en SNC era prácticamente insignificante en ratas adultas; sin embargo, en ratas jóvenes se encontró que los valores de actividad que presentaban eran prácticamente similares (Moser y col., 1998). Otro factor que también podría estar participando es la expresión diferencial entre adultos y jóvenes de las **bombas de expulsión**, como la **glicoproteína P**. De este modo, la mayor expresión de la glicoproteína P en el cerebro de los animales adultos podría facilitar la eliminación de diferentes xenobióticos del sistema nervioso, e impediría que se concentre en el SNC. Este mecanismo se ha descrito para la ivermectina, la cipermetrina y el endosulfán, sin embargo parece que no afecta al clorpirifós, dado que el verapamil, fármaco inhibidor de esta proteína de eflujo, es capaz de incrementar la toxicidad de los tres primeros pero no afecta a nuestro compuesto (Buss y

col., 2002). Sin embargo, Lanning y colaboradores (1996) también observan que el clorpirifós no está implicado en este proceso pero si su metabolito; ellos describen que el clorpirifós-oxón puede interactuar con la glicoproteína P.

Son varios los autores que han encontrado diferencias en el **metabolismo** entre animales jóvenes y adultos. Los animales jóvenes poseen una menor capacidad metabólica que los adultos, específicamente en lo referido a la actividad del sistema microsomal hepático p450. Este hecho tiene dos vertientes contradictorias, por un lado se ha descrito que los OF padecen una menor activación en oxones en los individuos jóvenes, por lo que se ha desestimado la sugerencia realizada por algunos autores, que habían propuesto el incremento de la activación del OF por desulfuración oxidativa mediada por citocromo P450 como un posible factor que contribuye a determinar la mayor susceptibilidad de los individuos jóvenes (Sultatos, 1991; Atterberry y col., 1997; Timchalk y col., 2007). Por otro lado, la hipótesis que cobra más fuerza para explicar estas diferencias en la sensibilidad al clorpirifós radica en las diferencias en la desactivación de los organofosforados vía CYP, mayor en los individuos adultos. También, podrían influir las diferencias en la tasa de detoxificación diferencial mediadas por la carboxilestereasa y las esterasas tipo A (Li y col., 1997; Padilla y col., 2000). Especialmente, la CbE posee una actividad entre un 50 a un 60% inferior en roedores jóvenes que en adultos. Este comportamiento no tiene porque ser extensivo a todos los organofosforados, ya que el metamidofós, a diferencia del clorpirifós, no produce un mayor efecto tóxico en los animales jóvenes; la hipótesis de los autores es que esta mayor sensibilidad observada en edades tempranas podría estar relacionada con el hecho de que este OF no se detoxique vía esterasas tipo A o carboxilesterasas (Padilla y col., 2000). En los bovinos, la principal localización de la carboxilestereasa es a nivel hepático, siendo muy bajos los niveles de esta enzima en sangre. Si bien no encontramos datos que describan diferencias en la actividad de la enzima en función de la edad del bovino, en base a que la funcionalidad hepática se desarrolla en forma gradual, se requirieren entre 3 a 12 semanas para que se el metabolismo oxidativo sea completo, por ello se podría inferir que la menor detoxificación sería uno de los causantes de la mayor sensibilidad que presentan los jóvenes. Este hecho se podría ver confirmado con las diferencias que se presentan

en la permanencia del CPF según la edad del bovino, obteniéndose valores 2 o 3 veces mayores en los terneros de hasta 28 días de edad frente a adultos (Picco, 2009).

Síndrome intermedio

Una segunda forma de manifestación a la exposición a los OF es el llamado síndrome intermedio. Este cuadro se presenta en un 20 a 50% de los pacientes que desarrollaron el cuadro agudo. Aparece a los pocos días de la exposición, bien durante la fase de recuperación de las manifestaciones colinérgicas, o en algunos casos, cuando los pacientes están completamente recuperados de la crisis colinérgica inicial.

Las principales manifestaciones que presentan los individuos afectados por el síndrome intermedio incluyen la debilidad de los músculos respiratorios, del cuello y de los miembros anteriores. La mortalidad debido a la parálisis respiratoria y otras complicaciones oscila entre un 15 y 40%. La recuperación de los pacientes que sobreviven requiere aproximadamente 15 días (Costa, 2006).

Es importante señalar que este síndrome no es una consecuencia directa de la inhibición de la AChE, y que hasta el momento no se ha dilucidado completamente la patogenia de este cuadro. Una hipótesis vincula la debilidad muscular con la desensibilización colinérgica ocasionada por una prolongada estimulación colinérgica (Lotti, 2001).

Neurotoxicidad retardada

La aplicación de algunos OF puede desencadenar un cuadro de neuropatía periférica retardada (OPIDP); precisamente, el clorpirifós es uno de ellos. Los signos característicos de este cuadro incluyen síntomas de alteraciones sensitivas leves, pero pueden evolucionar a ataxia, fatiga de los músculos de los miembros inferiores y parálisis muscular. Este cuadro aparece entre las dos y tres semanas posteriores a la aplicación del fármaco (Costa, 2006).

Este síndrome es una axonopatía sensitivomotora bilateral que afecta a los axones y terminaciones nerviosas, alterando en un primer momento a las fibras largas mielínicas. La lesión se caracteriza por tumefacción, segmentación y rotura axonal con desmielinización secundaria (Lotti y Moretto, 2005).

Se han desarrollado muchos estudios tratando de dilucidar cuál es el causante de este cuadro clí-

nico, habiéndose identificado como posible responsable, a la esterasa neurotóxica. La fosforilación de la NTE es similar a la observada sobre la AChE, ya que para que se desarrolle el cuadro de OPIDP es necesario la fosforilación y envejecimiento de aproximadamente el 70% de la esterasa. Estos procesos se producen en unas horas, y los primeros signos clínicos de este síndrome sólo son evidentes varias semanas más tarde. Además, hay que tener en consideración la participación de otros compuestos que inhiben la NTE y no producen OPIDP, pero pueden actuar como promotores de la misma (Costa, 2006).

La edad influye en la susceptibilidad a padecer esta neuropatía, siendo los animales jóvenes más resistentes que los adultos; así, en pollos jóvenes debe fosforilarse el 90% de la NTE para que se desarrolle el cuadro, mientras que en gallinas adultas con un 70% de inhibición es suficiente.

Hay que tener en cuenta que actualmente todavía se comercializan tres OF (metamidofos, triclorfón y clorpirifós) capaces de producir el cuadro en seres humanos, pero para que se desarrolle, los individuos deben estar expuestos a dosis muy elevadas, tal como acontece en intentos de suicidio (Lotti y Moretto, 2005).

Efectos sobre la reproducción

El clorpirifós puede originar problemas reproductivos en animales de laboratorio. La administración de CPF originó en las ratas preñadas alteraciones en el comportamiento, camadas poco numerosas y crías con bajo peso al nacer, baja supervivencia, debilidad muscular, problemas neurológicos, y en algunos casos malformaciones óseas. Los embriones presentaban cambios en proteínas neuronales específicas, muchas de ellas asociadas a procesos de transporte o trasducción de señales, alteraciones en los receptores serotoninérgicos y en la neurotransmisión colinérgica presináptica.

Las alteraciones reproductivas también se han observado en rumiantes. Los toros de un centro de inseminación artificial tratados con Dursban 44®, presentaron una marcada disminución en la producción de esperma (57-88%) durante los 6 meses siguientes a la exposición, observándose una mayor reducción en aquellos animales con más signos clínicos de intoxicación (Everett, 1982). En una segunda granja, en la que también se realizó el mismo tratamiento, pero en la que se procedió al lavado de todos los ani-

males tratados después de que aparecieran animales enfermos en la primera granja, sólo se apreció una disminución del 7% en la producción espermática, y ninguno de los animales manifestó signos nerviosos compatibles con intoxicación por organofosforados. Existen otros autores que describen una menor inhibición (16%) de la producción de espermatozoides tras el tratamiento con CPF (Lein y col., 1982). Posiblemente estos distintos resultados estén relacionados con diferencias medio ambientales.

Mutagenicidad

Si bien los resultados obtenidos en diversas evaluaciones, realizadas para poder registrar en Estados Unidos especialidades que contengan CPF como principio activo, han indicado que el mismo no posee capacidad mutagénica (California Environmental Protection Agency, 1993), existen datos que indican que el clorpirifós puede modificar el material genético. En un estudio desarrollado con células de linfonódulos humanos se presentó un incremento en las mutaciones, caracterizada por un intercambio de material genético entre cromátidas hermanas. El mismo tipo de mutación se observó en glóbulos blancos expuestos al clorpirifós.

Carcinogenicidad

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos en su informe del año 1994, clasificó al clorpirifós como no cancerígeno, ya que los ensayos remitidos para el registro de productos a base de clorpirifós indicaron que, cuando el mismo era administrado en el alimento de ratas o ratones durante por lo menos dos años no se evidenciaba un incremento en la tasa de tumores.

Es importante consignar que en muchos casos se utilizó xileno como excipiente para las formulaciones a base de clorpirifós, del cual existen trabajos que indican que este compuesto aumentó la tasa de leucemia en trabajadores expuestos por vía aerógena; además, este coadyuvante es capaz de potenciar el efecto cancerígeno de otros compuestos aplicados por vía dérmica en animales de laboratorio (Cox, 1994a).

Efectos sobre el sistema inmune

En individuos expuestos durante aproximadamente 5 años al clorpirifós se ha registrado un in-

cremento en la frecuencia de padecimientos alérgicos y modificación en la población de linfocitos, ya que se produce una disminución en los linfocitos T y un incremento en los linfocitos CD26; este aumento está asociado a trastornos de autoinmunidad (Thrasher y col., 1993).

Seguridad medio-ambiental: efectos ecológicos

El clorpirifós además de actuar sobre los organismos a los cuáles se quiere controlar, ejerce efectos tóxicos, tanto agudos como crónicos, sobre un gran número de organismos no diana. Esto trae aparejado cambios en el ecosistema, ya que los efectos no son sólo directos sobre la especie afectada, sino también indirectos, ya que produce modificaciones en los nichos ecológicos (Cox, 1994b).

Efectos sobre los insectos benéficos

Un efecto común que se presenta con los insecticidas de amplio espectro es que actúan también sobre insectos benéficos, incluyendo aquellos que parasitan o destruyen al organismo blanco que se pretendía controlar. Un estudio desarrollado por la Organización Internacional de Control Biológico demostró que la aplicación de clorpirifós causó un 80% de mortalidad en 17 de las 23 especies de insectos benéficos estudiadas (Hassan, 1988).

Efectos sobre los peces

El clorpirifós es sumamente tóxico para los peces, tanto de agua salada como dulce. En términos generales, exposiciones a concentraciones de 3 ppm son letales para estos animales (Cox, 1994b). El clorpirifós, cuando alcanza en el agua concentraciones de 1 ppb, causa una importante inhibición de la actividad de la AChE, la cual no retorna a valores normales hasta 15 a 69 días posteriores de haber retirado los peces del agua contaminada; este efecto fue constatado en varias especies de peces, como *Pimephales promelas*, *Lebistes reticulatus* y *Fundulus heteroclitus*. Además, debemos destacar que la presencia de clorpirifós en el agua puede originar una disminución del crecimiento de los peces (2 ppm en *Leuresthes tenuis*), nefrotoxicidad (2 ppb en *Heteropneustes fossilis*) y una reducida tolerancia térmica (5 ppb en *Gambusia affinis*).

El efecto del clorpirifós sobre los organismos acuáticos no sólo es severo, sino que en algunos

casos es sumamente persistente. En un accidente ocurrido en Inglaterra en el año 1985, se derramaron 500 L de Dursban 44® en un río, cuando volcó el camión que lo transportaba. Como consecuencia de este accidente, todos los invertebrados acuáticos virtualmente desaparecieron. Si bien el clorpirifós se dejó de detectar en las aguas de forma relativamente rápida, por ser arrastrado por la corriente y sufrir procesos de degradación, los efectos biológicos permanecieron por aproximadamente un año. No se restablecieron los niveles normales de invertebrados acuáticos, previos al accidente, hasta transcurridos dos años.

El efecto del clorpirifós sobre los organismos acuáticos se agrava por la bioconcentración que sufre. Este fármaco tiene más afinidad por los tejidos que por el agua, en consecuencia, puede alcanzar concentraciones más elevadas en los organismos que en el agua. La extensión de la bioconcentración se expresa mediante el Factor de Bioconcentración (FBC), el cuál se calcula dividiendo la concentración en los tejidos (mg/kg) por la concentración en el agua (mg/L). El FBC para el clorpirifós varía entre 220 a 5000 L/kg, tanto en condiciones experimentales como naturales (Racke, 1993). Esta situación conlleva a que se presente biomagnificación, por lo que una serie de organismos en la cadena alimentaria acumulan el tóxico en la grasa en cantidades crecientes en cada nivel alimentario superior, hasta que, por último afecta a la especie que ocupa el vértice de la pirámide alimentaria, de forma muy marcada.

Efectos sobre las aves

El impacto ambiental como consecuencia de la aplicación de clorpirifós también se manifiesta de forma especial en las aves, debido a la mayor sensibilidad que poseen a los efectos tóxicos de los OF, relacionado con el déficit de paraxonasa en la mayoría de la especies aviares (Thompson, 1993). Por ello, además de ser la especie de elección en las fases de evaluación de nuevos OF, son unos bioindicadores medio-ambientales excelentes. Como ejemplo, podemos citar una fuerte intoxicación que sufrieron diferentes especies de paseriformes en el Reino Unido luego de la aplicación de clorpirifós en un cultivo, que originó la muerte de 200 verderones (*Carduelis chloris*) y pardillos comunes (*Carduelis cannabina*).

Aunque los procesos de intoxicación aguda con efecto letal son muy llamativos, tiene una especial

relevancia la exposición crónica a dosis bajas, puesto que origina anorexia, reducción en la eficiencia de conversión alimenticia y disminución en los índices reproductivos, entre otros efectos. Todas estas consecuencias podrían estar contribuyendo al declive de ciertas poblaciones de aves silvestres (Cox, 1994b).

Efectos sobre los organismos del suelo

Las lombrices son sumamente sensibles al clorpirifós, aunque existe una marcada diferencia dependiendo de la especie, ya que *Lumbricus rubellus* es 10 veces más sensible que *Eisenia foetida*. El clorpirifós inhibe, además, el crecimiento de hongos del suelo, algas verde azuladas y bacterias fijadoras de nitrógeno.

Interacciones farmacológicas del clorpirifós que incrementan la toxicidad

El clorpirifós puede interactuar con otros compuestos químicos potenciando su propio efecto o el del otro compuesto. La adición de ácido ascórbico a la dieta duplica la toxicidad del clorpirifós. En perdices, el tratamiento previo con el fungicida procloraz incrementó un 80% la inhibición que produce el clorpirifós sobre la colinesterasa. Un aspecto que debemos destacar es la presencia de excipientes inertes en la formulación de ciertas especialidades que contienen clorpirifós. Del análisis de las formulaciones comercializadas hasta el año 1996 en los Estados Unidos, se pudo evidenciar que entre «excipientes inertes» se incluía: xileno, 1,2,4-trimetilbenzeno, etiltolueno, propilenglicol y 1,1,1-tricloroetano. Estos compuestos pueden causar desde irritación de piel, mucosas y vías respiratorias superiores hasta aumentar la incidencia de ciertos tipos de tumores, como ocurre con el xileno y el 1,1,1-tricloroetano (Cox, 1994b).

DIAGNÓSTICO DE LA INTOXICACIÓN POR CLORPIRIFÓS

Historia clínica

La historia clínica debe enfatizar la búsqueda de antecedentes del individuo intoxicado. Esta información es de gran importancia no sólo para de-

terminar si la intoxicación es de origen accidental o intencional, sino para recoger datos útiles, que permitan conocer detalles como la vía de ingreso, el tiempo de exposición, la composición química del plaguicida, la cantidad de producto a la que fue expuesto el paciente y la posible contaminación de otros individuos (Buck y col., 1981).

Examen físico

Al momento de efectuar el examen físico, se debe tener presente que en la intoxicación por plaguicidas inhibidores de colinesterasas la aparición de signos y síntomas depende del grado de inhibición de la enzima y, en alguna medida, de la rapidez de este proceso. Generalmente, tras la exposición a clorpirifós por vía tóxica, los signos comienzan 3 a 4 días posteriores al contacto con el plaguicida (Meerdink, 1989).

Pruebas de laboratorio

La determinación de la actividad colinesterásica en sangre es la prueba de laboratorio que se utiliza como ayuda diagnóstica en la intoxicación por plaguicidas organofosforados y carbamatos (Buck y col., 1981; Eddleston y col., 2008). En la actualidad se cuenta con una amplia gama de métodos de laboratorio para medir la inhibición de la colinesterasa, los que se seleccionan generalmente en función a los recursos disponibles en cada país. Es muy importante tener presente, al momento de interpretar un resultado de la actividad de la colinesterasa, cuál fue el método utilizado y los valores normales que se obtienen localmente con ese método.

Es importante recordar que el descenso de la butirilcolinesterasa en el plasma y/o de la actividad acetilcolinesterásica de los eritrocitos, constituyen índices bioquímicos relevantes para el diagnóstico, ya que hacen evidente la exposición a organofosforados y carbamatos (Worek y col., 2005; Eddleston y col., 2008). Si el diagnóstico de la intoxicación se basa en la inhibición de la actividad colinesterásica, éste debe hacerse cuando la disminución sea del 50% o más. La depresión enzimática aparece, por lo general, inmediatamente después de producirse una absorción significativa de los inhibidores o dentro de las 24 horas siguientes, aunque obviamente está condicionada por la cantidad de plaguicida a la que fue expuesto el individuo y la vía de ingreso del mismo. En la ma-

yoría de los casos la enzima plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria. El descenso en la primera, persiste generalmente por varios días, hasta unas pocas semanas; en cambio, la recuperación de la eritrocitaria es más lenta, algunas veces de uno a tres meses, motivo por el cual la determinación de sus niveles constituye el análisis de elección en los sistemas de vigilancia para intoxicación crónica (Worek y col., 2005).

Para una adecuada interpretación de los resultados de laboratorio, es necesario recordar que, además de la aplicación de fármacos inhibidores de la colinesterasa, existen varios factores que pueden afectar la actividad de las esterasas y que por lo tanto deben ser tenidos en cuenta al momento de diseñar e interpretar los datos de evaluación de estas enzimas. Así, por ejemplo, la actividad de la AChE puede alterarse por la exposición medio-ambiental a ciertos contaminantes, como es el caso del mercurio, así como también por condicionantes fisiológicos o patológicos, e incluso por el estrés (Thompson, 1999). A continuación vamos a abordar brevemente algunos de estos aspectos que pueden modificar la actividad colinesterásica.

Especie

Existe una amplia variación en el nivel de actividad de las colinesterasas entre las diferentes especies. Por ejemplo, los niveles de actividad de AChE cerebral variaron hasta tres veces entre 48 especies distintas de aves silvestres pertenecientes a 11 órdenes y 23 familias; incluso especies relacionadas mostraron diferencias significativas. La actividad de la AChE cerebral es menor en mamíferos que en aves, y dentro de los mamíferos, las especies mayores tienen valores de actividad de colinesterasas superiores a las pequeñas.

La relación de AChE y BChE en plasma también está influenciada por el orden al que pertenece el animal, ya que Fairbrother y Bennett (1988), indican que las aves rapaces presentan una mayor proporción de AChE que de BChE, mientras que los pollos y las codornices presentan una proporción relativamente baja de AChE. Además, las aves a diferencia de los mamíferos carecen de AChE eritrocitaria y son deficitarias en esterasas tipo A (Roy y col., 2005).

En la mayoría de los mamíferos, la actividad colinesterásica sanguínea se encuentra en un 80% en glóbulos rojos (Munro y col., 1991). En la

Tabla 1 se resumen los valores de actividad de colinesterasa en sangre entera y plasma de bovinos.

En las especies de rumiantes estudiadas y en porcinos, más del 80% de la actividad colinesterásica se presenta a nivel eritrocitario, situación que no acontece en los caninos y felinos. Todo ello hace que se deban tener valores de referencia en cada especie, para poder establecer un diagnóstico adecuado.

Variaciones individuales

Al valorar la actividad de las colinesterasas se debe tener en consideración las variaciones interindividuales que se suelen presentar frecuentemente. Por ello, se deberían utilizar los valores basales de cada individuo como control, lo cual en la mayoría de las ocasiones no es posible. Tras evaluar la actividad de la ChE mensualmente durante 1 año en bovinos de carne y leche, ovejas y caballos, se observó que en todas las especies estudiadas el valor de colinesterasa registrado fue un 20% menor que el que había sido considerado como valor basal de referencia para esa es-

pecie animal. Debemos considerar dentro de la normalidad un coeficiente de variación que puede alcanzar el 20% en los valores considerados basales para la especie y esta variabilidad es independiente de la edad del animal (Lein, 1982; Picco, 2009). A partir de estos estudios, se ha considerado que cuando se presenta un descenso superior a un 20% del valor basal en la actividad de la ChE, puede sospecharse que el individuo fue expuesto a un inhibidor de las colinesterasas, aunque generalmente se considera que debe disminuir como mínimo un 50% para indicar que ha existido exposición. Por su parte, los signos de intoxicación marcada generalmente se presentan con valores que alcanzan el 75-80% de inhibición (Halbrook y col., 1992; Lotti, 1995; Chem y col, 1999; van Gemer y col., 2001).

Edad

Tanto en mamíferos como en aves se han descrito variaciones en la actividad de la AChE en función de la edad de los mismos, aunque los resultados son muy diversos. En aves precociales (nacen con plumón denso, ojos abiertos, gran movilidad y que se pueden valer por sí mismas desde el nacimiento) se puede evidenciar un incremento en la actividad de la AChE cerebral desde el embrión hasta el momento de la eclosión del huevo, donde los animales recién nacidos presentan valores similares de actividad que los adultos. Sin embargo, en las aves altriciales (nacen con poco plumón o desnudos, con los ojos cerrados e incapaces de dejar el nido y dependiendo completamente de sus padres en las primeras semanas de vida) los valores de AChE cerebral se incrementan cuatro veces desde la eclosión hasta que el animal esta completamente emplumado. En las ratas se observa un incremento en la actividad de la AChE desde el nacimiento hasta el destete.

La evolución temporal en la actividad sérica de la BChE con la edad ha dado resultados muy diversos, desde observaciones en las que no se ve afectada a estudios en los que se produce un incremento de entre un 25 y 50% de la actividad en el transcurso del tiempo. Nuestro grupo de investigación ha constatado que en rumiantes la actividad de AChE y BChE que presentaban los terneros (1, 7 y 28 días de edad), era significativamente inferior a la que presentaban los toros adultos (Picco, 2009).

TABLA 1
VALORES DE ACTIVIDAD COLINESTERÁSICA EN SANGRE ENTERA Y PLASMA Y EN DIFERENTES CATEGORÍAS DE BOVINOS DESCRITOS POR ABDELSALAM Y FORD, 1985⁽¹⁾, BREM Y COL., 1985⁽²⁾ Y KHAN Y COL., 1988⁽³⁾ DETERMINADA POR EL MÉTODO DE ELLMAN, Y UTILIZANDO ACETILTIOCOLINA COMO SUSTRATO

Matriz biológica	Actividad de ChE μmol/mL/min	Categoría evaluada
Sangre Plasma	4,34 0,39	Terneros ⁽¹⁾ (3 a 6 meses)
Sangre Plasma	5,51 0,19	Novillos ⁽¹⁾ (1 a 2 años)
Sangre Plasma	4,47 0,22	Vacas ⁽¹⁾ (Adultas)
Sangre Plasma	2,21 0,18	Terneros ⁽²⁾ (1 a 6 meses)
Sangre Plasma	2,95 0,21	Machos ⁽²⁾ (Adultos)
Sangre Plasma	2,95 0,21	Vacas ⁽²⁾ (Adultas)
Sangre Plasma	5,51 0,19	Novillos ⁽¹⁾ (1 a 2 años)

Sexo

Existen diversos trabajos en los que se estudió la influencia del sexo en la actividad de estas enzimas tanto en la Clase Aves como Mamífera; aunque no todas las publicaciones muestran el mismo tipo de respuesta (Ratner y Fairbrother, 1991). Aunque los resultados son muy variables, Ecobichon y Comeau (1973) estudiaron la actividad de la ChE plasmática en varias especies, incluyendo equinos, porcinos, caprinos, caninos, felinos, ratas, ratones, conejos y humanos y sólo encontraron diferencias atribuibles al sexo en ratas; en los rumiantes, la actividad de la AChE es mayor en machos que en hembras (Picco y col., 2008a), siendo al contrario en ratas. Esta influencia se ve remarcada por el hecho de que la administración de estradiol en ratas machos y hembras causó un incremento en la actividad de la colinesterasa en plasma, mientras que la aplicación de testosterona causó su disminución. Aunque este efecto puede ser dependiente de especie. En rumiantes, donde existe una mayor actividad en los machos, la aplicación de altas dosis de testosterona en bovinos causó un incremento en la ChE sanguínea (Haas y col., 1983). Parece establecerse una relación entre la actividad y el sexo, pero que puede llevar un camino diferente dependiendo de la especie, cuando la actividad es mayor en un sexo concreto, es la administración de la hormona «representativa» del mismo la que produce el incremento.

Los cambios hormonales que acontecen durante la preñez y la lactación, también generan modificaciones en la actividad de la ChE plasmática.

Variaciones temporales

Se han descrito variaciones circadianas en la actividad de la AChE en el ratón de laboratorio; sin embargo no se encontraron cambios en función de la hora del día en algunos géneros aviares y en rumiantes. Aunque este hecho no ha sido evaluado en muchas especies, se considera importante que las muestras para determinar la actividad de las colinesterasas se tomen siempre a la misma hora del día, ya que de lo contrario se puede incurrir en interpretaciones incorrectas (Thompson, 1999). Además, también se deben tener en consideración las posibles variaciones circastacionales.

Salud y estado nutricional

Cualquier situación que conduzca a anemia puede, por ende, disminuir la actividad de la AChE eritrocitaria, mientras que los individuos que habitan en las alturas pueden presentar un mayor número de glóbulos rojos y por tanto más AChE.

Prácticamente toda la BChE encontrada en plasma es sintetizada en hígado, por lo tanto aquellas patologías que afectan la funcionalidad hepática producen una disminución en la actividad de esta enzima, tal como se ha descrito en pacientes afectados por neoplasias hepáticas, hepatitis y cirrosis.

La dieta también puede ocasionar cambios en la actividad colinesterásica, así, se ha observado que dietas ricas en azúcar y grasas presentaban una menor actividad de AChE en hipocampo, corteza cerebral e hipotálamo.

INHIBICIÓN DE LAS COLINESTERASAS: COMPLEJIDAD EN SU INTERPRETACIÓN

Aunque los organofosforados inhiban tanto a la AChE como a la BChE, la inhibición de esta última no necesariamente se correlaciona con el grado de inhibición que presenta la AChE en sistema nervioso, quien en definitiva metaboliza la acetilcolina en las sinapsis nerviosas y es responsable de la sintomatología.

De todos modos es preciso resaltar que es muy difícil estimar el grado de precisión con el que la inhibición de AChE eritrocitaria o BChE plasmática refleja lo que realmente acontece en el SNC, ya que los compuestos organofosforados alcanzan más fácilmente la sangre que el SNC, y por lo tanto el grado de inhibición de ChE sanguínea podría sobrestimar lo que ocurre a nivel cerebral (Tabla 2).

Cuando la AChE eritrocitaria es inhibida irreversiblemente por un compuesto organofosforado, la recuperación a los valores normales depende de la tasa de ingreso a la circulación general de nuevos hematíes. Se ha establecido que para varios organofosforados, la tasa de recuperación corresponde aproximadamente al 1% diario. En tanto, la semivida de síntesis de AChE en el sistema nervioso central se estima en 5 a 7 días (Lotti, 1995).

Esto lleva a la conclusión de que la correlación entre la inhibición de la AChE eritrocitaria y la que acontece en el SNC depende del comportamiento

TABLA 2
CONCENTRACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS REQUERIDA EN LA DIETA (MG/KG) PARA PRODUCIR LA INHIBICIÓN DEL 50% DE LA ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA CEREBRAL Y SÉRICA EN RATAS (SU Y COL., 1971)

Organofosforado	Concentración requerida para causar el 50% de inhibición	
	ChE Cerebral	ChE Sérica
Fentión	33	27
Folex	130	52
Coumafós	80	25

farmacocinético del compuesto, específicamente de la facilidad y efectividad con que atraviesa barrera hematoencefálica, así como también de la semivida de eliminación y del tiempo de exposición al organofosforado (Lotti, 1995).

Dado las grandes variaciones que existen en los valores basales entre individuos de una misma especie, para poder interpretar correctamente los valores de AChE, sería preciso disponer de los valores basales del individuo del cual se sospecha se ha expuesto al compuesto en cuestión. Se ha descrito que la actividad de la AChE presenta un coeficiente de variación (C.V.) intra-individual del 10%, en tanto que el C.V. inter-individual oscila entre el 10 y el 40%.

Si bien esta aceptado que para sospechar de una intoxicación por OF la actividad de la AChE debe reducirse en por lo menos un 50% de su valor normal, los síntomas de intoxicación, en nu-

merosas ocasiones, aparecen cuando la actividad enzimática alcanza valores de inhibición próximos al 60%, tal como se muestra en la Tabla 3, en la cual se correlacionan los principales signos clínicos con el porcentaje de inhibición de la AChE.

Una sustancial inhibición de la AChE eritrocitaria puede no correlacionarse con los signos clínicos. Este comportamiento podría deberse a un efecto a nivel post sináptico de los OF generando una regulación a la baja de los receptores, lo cual determina el desarrollo de tolerancia por el receptor muscarínico. Esto podría conducir a una disminución de los signos muscarínicos y un retraso en su desarrollo hasta 7 a 10 días tras la exposición de los signos de parálisis por efecto sobre el receptor nicotínico (Good y col., 1993).

Otra prueba de laboratorio que puede practicarse es determinar la presencia del plaguicida y/o sus metabolitos en sangre, orina o tejidos. El pro-

TABLA 3
SIGNOS CLÍNICOS EN HUMANOS INTOXICADOS POR ORGANOFOSFORADOS Y SU CORRELACIÓN CON EL PORCENTAJE DE INHIBICIÓN DE ACHE ERITROCITARIA. (LOTTI Y COL., 1995)

Grado de intoxicación y % de inhibición de AChE eritrocitaria	Signos y síntomas		
	Muscarínicos	Nicotínicos	S.N.C.
Leve, menor al 60%	Náuseas, vómitos, diarrea, salivación, lagrimeo, bradicardia broncoconstricción, aumento de secreciones bronquiales	No se presentan	Dolor de cabeza y mareos
Moderado, entre el 60 y 80%	Similar al anterior, más miosis e incontinencia urinaria y fecal	Fasciculaciones en músculos pequeños	Dolor de cabeza, mareos y ataxia
Severo, mayor al 80%	Similar al anterior, pero de mayor intensidad	Fasciculaciones musculares (diafragma y músculos respiratorios)	Dolor de cabeza, mareos, ataxia y convulsiones.

blema que se presenta aquí es que generalmente en sangre y orina sólo se detectan en concentraciones cuantificables hasta 48 horas después de transcurrida la exposición. Nuevamente, la vía de ingreso y la cantidad a la que fue expuesto condicionan la posibilidad de encontrar en orina el plaguicida o su metabolito (Buck y col., 1981; Walker y Nidiry, 2002).

Además de las pruebas de laboratorio ya señaladas, pueden efectuarse todas aquellas que contribuyen a definir otras alteraciones presentes en este tipo de intoxicación, tales como hipoxemia, acidosis metabólica, hiperglicemia, hiperkalemia, niveles disminuidos de alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, aumento de gammaglobulina, trombocitopenia, leucopenia, anemia, eosinopenia, leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia; esta última se presenta en intoxicaciones agudas (Buck y col., 1981).

Dado el contexto en el que generalmente ocurren las intoxicaciones por plaguicidas, no siempre es posible conocer sus antecedentes. Por otro lado, puede ocurrir que no se disponga de laboratorio para efectuar las pruebas correspondientes. Ante esta situación y la necesidad de esclarecer o de confirmar el diagnóstico de una intoxicación por organofosforados y carbamatos, se puede recurrir a la prueba diagnóstica-terapéutica con atropina (Meerdink, 1989).

HALLAZGOS DE NECROPSIA

Los cambios patológicos asociados al envenenamiento agudo por organofosforados son generalmente mínimos e inespecíficos. Se aprecian con facilidad los efectos de la hiperactividad colinérgica. La estimulación continuada de glándulas secretoras provoca la existencia de un exceso de saliva en la boca y de secreciones bronquiales en las vías respiratorias, llegando incluso al edema pulmonar. Pueden apreciarse hemorragias difusas en pericardio y petequias y equimosis en serosa y mucosa del tracto gastrointestinal (Buck y col., 1981).

TRATAMIENTO

Las medidas de **soporte** juegan un papel muy importante para la atención de pacientes afecta-

dos por intoxicación aguda con plaguicidas. Muchas veces la vida del paciente depende de su adecuada aplicación, por lo que se les debe brindar atención médica inmediata, debiéndose vigilar la funcionalidad de las vías respiratorias y del aparato cardiovascular (Buck y col., 1981; Eddleston y col.; 2008).

El objetivo del rescate o eliminación de la sustancia tóxica está dirigido a dos aspectos fundamentales, **disminuir o evitar la absorción** por medio de las medidas de descontaminación y **aumentar la eliminación** de la sustancia tóxica absorbida.

Para tratar la intoxicación se debe utilizar **atropina**. El objetivo de esta terapia es antagonizar los efectos producidos por la excesiva concentración de la acetilcolina, ya que la atropina no reactiva la colinesterasa ni acelera la eliminación de los organofosforados, sino que controla las manifestaciones muscarínicas. Antes de administrar atropina, debe suministrarse una adecuada oxigenación tisular para minimizar el riesgo de fibrilación ventricular. La dosis de atropina a utilizar es de 0,2 a 0,5 mg/kg. En la primera aplicación se administra un cuarto de la dosis por vía intravenosa y el resto por vía subcutánea, repitiendo cada 3 a 6 h por vía subcutánea según la respuesta (Costa, 2006).

Otra media terapéutica consiste en emplear **oximas**, tales como pralidoxima, obidoxima o trime-doxima. Éstas actúan reactivando la enzima acetilcolinesterasa al liberarla de la molécula del plaguicida, por lo que están indicadas exclusivamente en la intoxicación por organofosforados. Con su aplicación no sólo se contrarrestan las manifestaciones muscarínicas, sino también las nicotínicas periféricas y las centrales, aunque este último efecto sólo se presenta si la oxima es capaz de alcanzar el SNC (Bajgar y col., 2007). Deben utilizarse en las primeras 24 a 36 h del inicio de la intoxicación, ya que una vez que la enzima ha envejecido carecen de efectividad. La oxima más utilizada ha sido la pralidoxima, y si bien el régimen de dosificación varía en función del organofosforado y la severidad del cuadro clínico, en general se emplea una dosis de 15 a 20 mg/kg de peso vivo (diluidos en 100 ó 200 mL de suero glucosado al 5% o solución salina isotónica), sin superar un ritmo de administración de 10-20 mL/min. Si transcurridos treinta minutos a una hora no se observan mejorías, se puede repetir la mitad de la dosis inicial por infusión intravenosa lenta, de modo que toda dilución se administre en

el lapso de 1 hora. Con este régimen de administración se consigue que las concentraciones de oxima en plasma se mantengan en aproximadamente 4 mg/mL, lo cual ha demostrado ser efectivo en gatos intoxicados con organofosforados (Lotti, 2001; Costa, 2006). Respecto a otras oximas, la obidoxima presenta efectos similares a la pralidoxima, pero se diferencia en su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Se debe tener cuidado en el momento de establecer la dosis, puesto que cuando se aplica en grandes cantidades puede generar hepatotoxicidad. La trimedoxima es el más potente de los reactivadores de la acetilcolinesterasa, pero también es la oxima más tóxica (Jokanovi y Stojiljkovi, 2006).

Si se presentan convulsiones, debe administrarse **diazepam** en dosis de 1 a 2 mg/kg en el animal adulto; otros tratamientos sintomáticos están dirigidos a controlar el edema pulmonar y las arritmias (Meerdink, 1989).

Una posible alternativa terapéutica, que está en fase de evaluación, es la aplicación de **fosfotriesterasas**, las cuales tienen la capacidad de hidrolizar y, por lo tanto, detoxificar una amplia variedad de compuestos organofosforados. Estas enzimas son de origen microbiano, siendo *Pseudomona diminuta* y *Flavobacterium* spp. los principales mi-

croorganismos implicados en su síntesis (Rauschel, 2002).

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La intoxicación por clorpirifós constituye una situación de emergencia con alta mortalidad. Muchos son los factores que juegan un papel importante en el pronóstico de la intoxicación, tales como la dosis, la vía de aplicación, la rapidez de acceso al centro de atención, la aplicación oportuna y adecuada de las medidas de soporte, prontitud en el diagnóstico correcto, calidad de la asistencia médica y disponibilidad de los antidotos (Costa, 2006).

Si el paciente logra superar la fase aguda de la intoxicación, el seguimiento debe hacerse con base en la evaluación clínica y en la determinación de la actividad colinesterásica, evaluando la recuperación de la actividad de la enzima en los días y semanas subsiguientes (Meerdink, 1989; Thiermann y col., 2007). Debido a que la intoxicación por clorpirifós puede producir efectos tardíos una vez superada la fase aguda, es necesario llevar a cabo un control médico para detectarlos oportunamente (Costa, 2006).

Bibliografía

- **Abdelsalam, E.B. Ford, E.J.** (1985). Normal esterase activity in the plasma whole blood and tissues of cattle. *Zbl. Vet. Med. A* **32**: 518-525.
- **Atterberry, T.T.; Burnett, W.T. y Chambers, J.E.** (1997). Age-related differences in parathion and chlorpyrifos toxicity in male rats: target and nontarget esterase sensitivity and cytochrome P450-mediated metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **147**: 411-418.
- **Bajgar, J.; Kuca, K.; Jun, D.; Bartosova, L. y Fusek, J.** (2007). Cholinesterase reactivators: the fate and effects in the organism poisoned with organophosphates/nerve agents. *Curr. Drug. Metab.* **8**: 803-809.
- **Brem, J.; Acosta, O.; Mancebo, O. y Roux, J.** (1985). Valores normales de la colinesterasa en sangre total y suero de ruminantes domésticos. *Vet. Arg.* **2**: 640-648.
- **Buck, W. B.; Osweiler, G. D.; Van Gelder, G. A.** (1981). Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica. Editorial Acribia. Zaragoza. España. pp 475.
- **Buss, D.S.; McCaffery, A.R. y Callaghan, A.** (2002). Evidence for p-glycoprotein modification of insecticide toxicity in mosquitoes of the *Culex pipiens* complex. *Med Vet Entomol.*, **16**(2): 218-222.
- California Environmental Protection Agency. Department of Pesticide Regulation. Medical Toxicology Branch. (1993). Summary of toxicology data: Chlorpyrifos. Sacramento, CA
- **Chen, W.L.; Sheets, J.J.; Nolan, R.J. y Mattsson, J.L.** (1999). Human red blood cell acetylcholinesterase inhibition as the appropriate and conservative surrogate endpoint for establishing chlorpyrifos reference dose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **29**: 15-22.
- **Costa, L.G.** (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clin. Chim. Acta.* **366**: 1-13.
- **Cox, C.** (1994a). Chlorpyrifos, part 3: Ecological effects. *J. Pesticide Reform* **15**: 13-19
- **Cox, C.** (1994b). Chlorpyrifos, Part I: Toxicology. *J. Pesticide Reform* **14**: 15-20
- **Ecobichon, D.J. y Comeau, A.M.** (1973). Pseudocholinesterases of mammalian plasma: physicochemical properties and organophosphate inhibition in eleven species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **24**: 92-100.

- **Eddleston, M.; Buckley, N.A.; Eyer, P. y Dawson, A.H.** (2008). Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. **371**: 597-607.
- **Everett, R.W.** (1982). Effect of Dursban 44 on semen output of Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* **65**: 1781-1794.
- **Fairbrother, A. y Bennett, J.K.** (1988). The usefulness of cholinesterase measurements. *J. Wildl. Dis.* **24**: 587-593.
- **Good, J.; Khurana, R.; Mayer, R.; Cintra, W. y Albuquerque, E.** (1993). Pathophysiological studies of neuromuscular function in subacute organophosphate poisoning induced by phosmet. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **56**: 290-294.
- **Haas, P.J.; Buck, W.B.; Hixon, J.E.; Shanks, R.D.; Wagener, W.C.; Weston, P.G. y Whitmore, H.L.** (1983). Effect of chlorpyrifos on Holstein steers and testosterone-treated Holstein bulls. *Am. J. Vet. Res.* **44**: 879-881.
- **Halbrook, R.; Shugart, L.; Watson, A.; Munro, N. y Linnabary, R.** (1992). Characterizing biological variability in livestock blood cholinesterase activity for biomonitoring organophosphate nerve agent exposure. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **201**: 714-725.
- **Hassan, S.A.** (1988). Results of the fourth joint pesticide testing program carried out by the IOBC/WPRS-Working Group, «Pesticides and Beneficial Organisms.» *J. Appl. Ent.* **105**: 321-329.
- **Jokanovi, M. y Stojilkovi, M.P.** (2006). Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *Eur. J. Pharmacol.* **553**: 10-17.
- **Khan, A.A.; Coppock, R.W.; Schuler, M.M. y Lillie, L.E.** (1988). In vitro and in vivo effects of dichlorvos on blood cholinesterase activities of cattle. *Am. J. Vet. Res.* **49**: 1184-1187.
- **Kielhorn, J.; Melching-Kollmuss, S. y Mangelsdorf, I.** (2006). Dermal absorption. World Health Organization. Switzerland, pp 1-192.
- **Lanning, C.L.; Fine, R.L.; Sachs, C.W.; Rao, U.S.; Corcoran, J.J. y Abou-Donia, M.B.** (1996). Chlorpyrifos oxon interacts with the mammalian multidrug resistance protein, P-glycoprotein. *J. Toxicol. Environ. Health.* **47**(4): 395-407.
- **Lein, D.H.; Maylin, G.A.; Hillman, R.B.; Rebhun, W.C.; Henion, J.D. y Ebel, J.G.** (1982). Chlorpyrifos (Dursban 44r) toxicity in dairy bulls. *Cornell Vet.* **72**: 3-58.
- **Li, W.; Matthews, C.; Distech, C.; Costa, L. y Furlong, C.** (1997). Paraoxonase (PON1) gene in mice: sequencing, chromosomal localization and developmental expression. *Pharmacogenetics* **7**: 137-144.
- **Lotti, M.** (1995). Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clin. Chem.* **41**: 1814-1818.
- **Lotti, M.** (2001). Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans. En: *Handbook of Pesticide Toxicology*. (Ed.: Krieger, R.I.). San Diego' Academic Press. United States, 1043-1085.
- **Lotti, M. y Moretto, A.** (2005). Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol. Rev.* **24**: 37-49.
- **Meerdink, G.L.** (1989). Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning in large animals. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* **5**: 375-389.
- **Moser, V.C. y Padilla, S.** (1998). Age- and gender-related differences in the time course of behavioral and biochemical effects produced by oral chlorpyrifos in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **149**: 107-119.
- **Moser, V.C.; Chanda, S.M.; Mortensen, S.R. y Padilla, S.** (1998). Age- and gender-related differences in sensitivity to chlorpyrifos in the rat reflect developmental profiles of esterase activities. *Toxicol. Sci.* **46**: 211-222.
- **Munro, N.B.; Shugart, L.R.; Watson, A.P. y Halbrook, R.** (1991). Cholinesterase activity in domestic animals as a potential biomonitor for nerve agent and other organophosphate exposure. *JAVMA* **199**: 103-115.
- Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB). <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/EC3/intro.html>
- **Padilla, S.; Buzzard, J. y Moser, V.C.** (2000). Comparison of the role of esterases in the differential age-related sensitivity to chlorpyrifos and methamidophos. *Neurotoxicology*. **21**: 49-56.
- **Palmer, J.S.; Rowe, L.D. y Crookshank, H.R.** (1980). Effect of age on tolerance of calves to chlorpyrifos. *Am. J. Vet. Res.* **41**: 1323-1325.
- **Picco, E. J.** (2009). Influencia de los estados fisiológicos en la disposición cinética de clorpirifós en bovinos. Tesis Doctoral. Universidad Nacional del Litoral.
- **Picco, E.J.; Rubio, M.R.; Díaz David, D.C.; Rodríguez, C.; Boggio, J.C.** (2008a). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorpyrifos in male and female cattle after topical administration. *Vet. Res. Commun.* **32**(5):401-410.
- **Picco, E.J.; Fernández, H.R.; Díaz David, D.C.; San Andrés, M.I.; Boggio, J.C.; Rodríguez, C.** (2008b). Use of cholinesterase activity in monitoring chlorpyrifos exposure of steer cattle after topical administration. *J. Environ. Sci. Health B.* **43**: 405-409.
- **Racke, K.D.** (1993). Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **131**: 1-150.
- **Rattner, B. y Fairbrother, A.** (1991). Biological variability and the influence of stress on Cholinesterase activity. En: *Cholinesterase-inhibiting insecticides: their impact on wildlife and the environment*. (Ed: Mineau, P.), Elsevier. The Netherlands, pp 89-107.
- **Rauschel, F.** (2002). Bacterial detoxification of organophosphate nerve agents. *Curr. Op. Microbiol.* **5**: 288-295.
- **Roy, C.; Grolleau, G.; Chamoulaud, S. y Riviere, J.L.** (2005). Plasma B-esterase activities in European raptors. *J. Wildl. Dis.* **41**: 184-208.
- **Sanz, P. y Repetto, M.** (1995). Implicaciones toxicológicas de las enzimas colinesterasas. En: *Toxicología Avanzada*. (Ed. Repetto, M.). Ediciones Díaz de Santos, SA. Madrid, España p 117-145.
- **Scarratt, W.K. y Blodgett, D.J.** (1986). Chlorpyrifos intoxication in a bull. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **188**: 1444-1446.
- **Silman, I. y Sussman, J.L.** (2008). Acetylcholinesterase: how is structure related to function? *Chem. Biol. Interact.* **175**: 3-10.
- **Soreq, H. y Seidman, S.** (2001). Acetylcholinesterase: new roles for an old actor. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**: 294-302.

- **Su, M.Q.; Kinoshita, F.K.; Frawley, J.P. y DuBois, K.P.** (1971). Comparative inhibition of aliesterases and cholinesterase in rats fed eighteen organophosphorus insecticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **20**: 241-249
- **Sultatos, L.G.** (1991). Metabolic activation of the organophosphorus insecticides chlorpyrifos and fenitrothion by perfused rat liver. *Toxicology.* **68**: 1-9.
- **Tang, J.; Rose, R. y Chambers, J.** (2006). Metabolism of organophosphorus and carbamate pesticides. En: *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds.* (Ed.: Gupta, R.). Elsevier Academic Press. California. United States of America, p 127-143.
- **Thiermann, H.; Kehe, K.; Steinritz, D.; Mikler, J.; Hill, I.; Zilker, T. Eyer, P. y Worek F.** (2007). Red blood cell acetylcholinesterase and plasma butyrylcholinesterase status: important indicators for the treatment of patients poisoned by organophosphorus compounds. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* **58**: 359-366.
- **Thompson, H.M.** (1993). Avian serum esterases: species and temporal variations and their possible consequences. *Chem. Biol. Interact.* **87**: 329-338.
- **Thompson, H.M.** (1999). Esterases as markers of exposure to organophosphates and carbamates. *Ecotoxicology* **8**: 369-384.
- **Thrasher, J.D.; Madison, R.; Broughton, A.** (1993). Immunologic abnormalities in humans exposed to chlorpyrifos: Preliminary observations. *Arch. Environ. Health* **48**: 89-93.
- **Timchalk, C.; Kousba, A. y Poet, T.** (2007). An age-dependent physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the organophosphorus insecticide chlorpyrifos in the preweanling rat. *Toxicol. Sci.* **98**(2): 348-365.
- **van Gemert, M.; Dourson, M.; Moretto, A. y Watson, M.** (2001). Use of human data for the derivation of a reference dose for chlorpyrifos. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **33**: 110-116.
- **Walker, B. y Nidiry, J.** (2002). Current concepts: organophosphate toxicity. *Inh. Toxicology* **14**: 975-990.
- **Whitney, K.; Seidler, F. y Slotkin, T.** (1995). Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **134**: 53-62.
- **Worek, F.; Koller, M.; Thiermann, H. y Szinicz, L.** (2005). Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology.* **214**: 182-189.

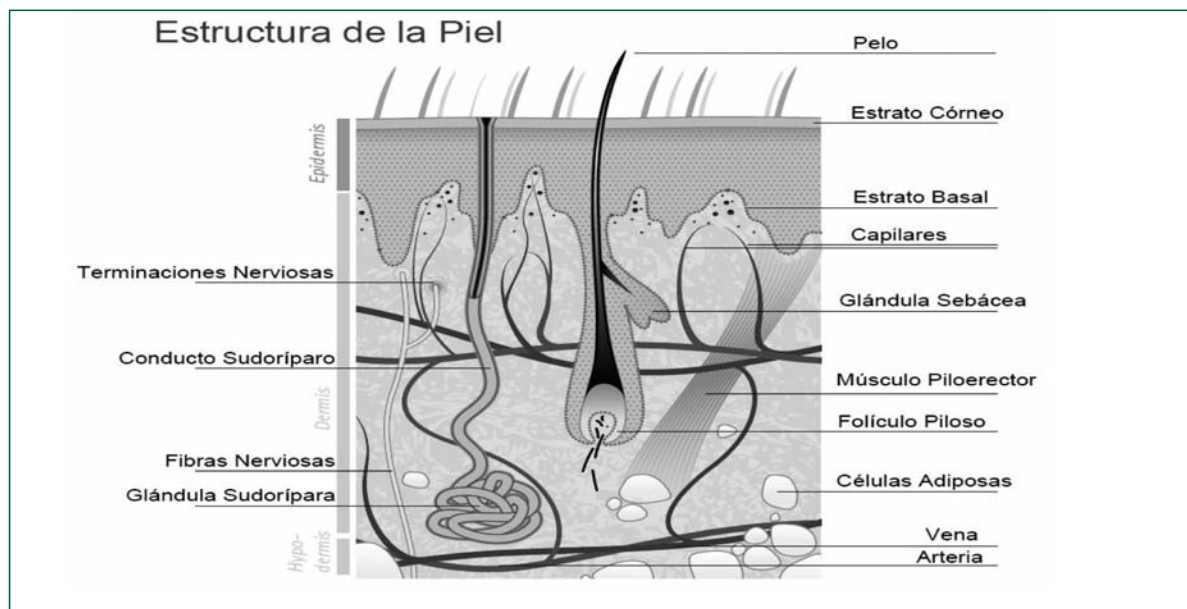
Ácidos Grasos Hiperoxigenados (AGHO) en el tratamiento y prevención de las úlceras por presión, úlceras vasculares y pie diabético

José Jiménez Torres¹

La piel constituye el órgano más extenso del cuerpo humano y tiene la función principal de ser la cubierta externa y barrera protectora entre el individuo y el entorno. Diferenciamos tres capas principales desde el exterior la Epidermis, Dermis e Hipodermis la capa más profunda.

Las funciones de la piel se pueden dividir en:

- Aislante y protectora de agentes externos mecánicos, físicos y químicos (Rayos UV, Frío, traumatismos, barrera bacteriana...).
- Conservación de las constantes del medio interno (Termorreguladora).
- Secreción (Sudor y Secreción Sebácea).
- Metabólica y de reserva (Síntesis fotoquímica de la vitamina D).



- Percepción (Tacto, Temperatura, Presión, Dolor, Prurito, Hormigueo...).
- Social, comunicación y expresión (Color, olor, rubor, palidez, sudoración en manos...).

Úlceras por Presión

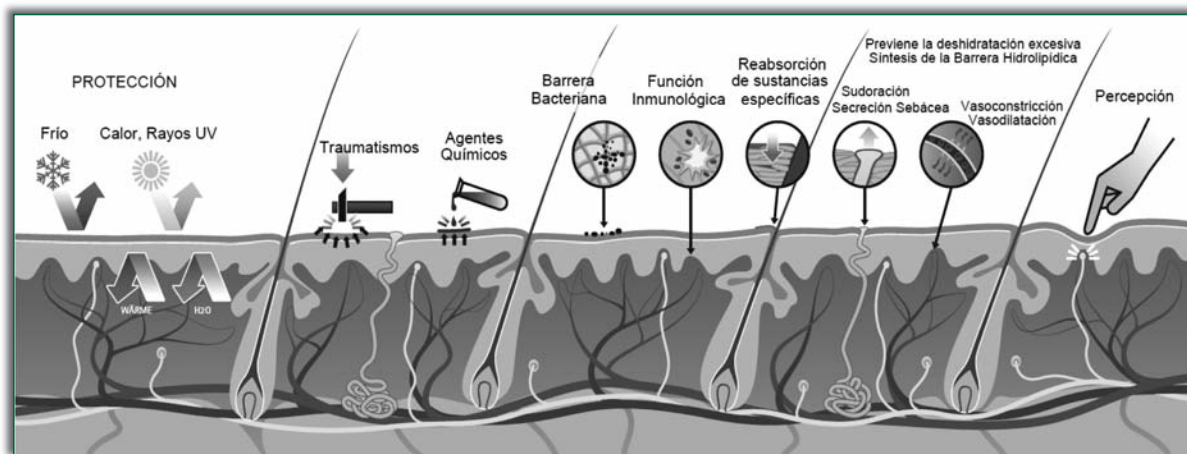
Cuando se pierde la integridad cutánea como consecuencia de una herida aguda o lesión crónica

(Úlcera por Presión, Úlceras Vasculares o Úlceras de Pie diabético) todas las funciones anteriormente descritas se ven alteradas, y nos enfrentamos con un problema a veces difícil de solucionar.

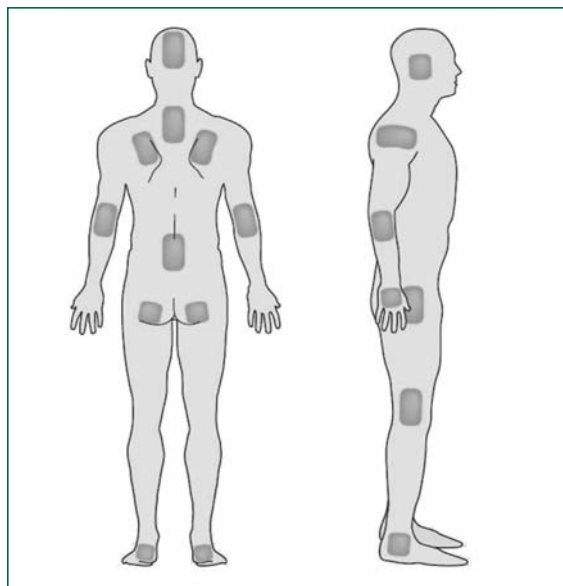
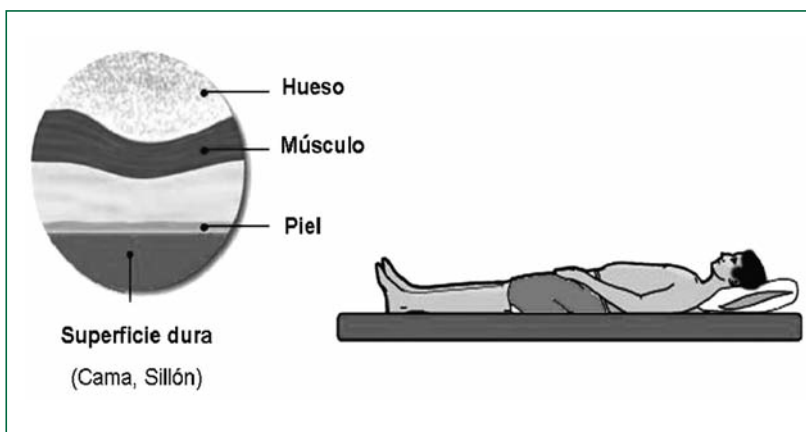
Las úlceras por presión son lesiones de origen isquémico, localizadas en la piel y tejidos adyacentes con pérdida de sustancia cutánea producida por una presión prolongada o fricción entre dos planos duros (Plano óseo y otro externo al paciente).

El **estadio I de una UPP** (Grado I), es la manifestación más temprana de un daño subyacente a nivel tisular, se identifica con un eritema cutáneo

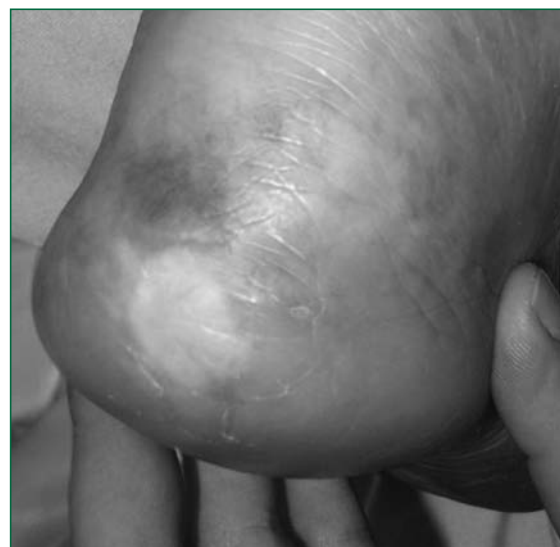
¹ Servicio de Farmacia. Hospital San Rafael, Cádiz. J.M. Pascual, S. A.



que no palidece al presionar la piel. Una marca rojiza en la piel sobre una prominencia ósea es un aviso de la inminente aparición de una lesión tisular fruto de la presión sostenida durante un tiempo prolongado sobre la zona. Si se interviene a tiempo tenemos posibilidades de revertirla. Si no se toma ninguna medida progresará a estadios II, III o IV aumentando la destrucción de tejido incluso músculo, tendones y hueso.



Zonas de riesgo de padecer una UPP en una persona encamada



Úlcera por presión estadio I en talón

Las úlceras cutáneas son un problema importante para el Sistema Nacional de Salud, y de marcado interés a nivel internacional. La gestión y la calidad de los cuidados en el deterioro de la integridad cutánea, supone un reto para el clínico y una necesidad perentoria para la persona que sufre durante meses esta problemática. Por ello, es necesario un abordaje multidisciplinar donde los profesionales adopten posturas comunes para la prevención y curación de heridas, atendiendo a criterios de integridad asistencial y de cara a la disminución de la variabilidad en la práctica clínica habitual.

Costes para el Sistema Sanitario

Existen numerosos estudios en los que se valoran los resultados en términos económicos en los que se ha realizado un tratamiento preventivo de las úlceras por presión, frente al coste que supone

el tratamiento de las mismas (J. Posnett). En España no existen muchos estudios que cuantifiquen los costes de la UPP en pacientes hospitalizados, pero el marco de referencia creado por Posnett, justifica las inversiones en prevención y puesta en práctica de tratamientos y cuidados para aquellas personas que las padecen.

En las tablas 1, 2, 3 y 4 podemos apreciar algunos de estos resultados. Con ellos podemos afirmar que las heridas crónicas reflejan un problema sanitario de dimensión considerable y que suponen al Sistema de Salud:

- Un incremento del tiempo para atenderlas.
- Un incremento del gasto farmacéutico directo.
- Un incremento del gasto farmacéutico indirecto.
- Un incremento de las estancias hospitalarias.
- Un aumento de las demandas judiciales relacionadas con ellas.

TABLA 1
TIEMPO NECESARIO PARA LA CICATRIZACIÓN, SEGÚN ESTADIO

Status cicatrización	Normal	Cicatrización retardada (Complicaciones)			
		Estadio DE LA LESIÓN	Probabilidad de cicatrizar en % (Media en días)	Tiempo añadido si Colonización Crítica	Tiempo añadido si Celulitis
Grado I	100% 28 días		–	–	–
Grado II	90% 94 días		5%	5%	–
Grado III	80% 127 días		10%	5%	5%
Grado IV	60% 155 días		10%	15%	15%

Fuente: Posnett, Dealay, Bennett

TABLA 2
COSTE ESTIMADO DÍA / TRATAMIENTO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN ESPAÑA AÑO 2001

COMPLICACIONES	Normal	Cicatrización retardada		
		Colonización Crítica	Celulitis	Osteomielitis
Grado I	43 €			
Grado II	47 €	62 €	101€	
Grado III	57 €	69 €	213 €	218 €
Grado IV	57 €	69 €	213 €	218 €

Fuente: Posnett y Torra

**TABLA 3
COSTE ESTIMADO POR PACIENTE**

COMPLICACIONES	Normal	Cicatrización retardada		
		Colonización Crítica	Celulitis	Osteomielitis
Grado I	1.738 €			
Grado II	6.279 €	+628 €	+1.449€	
Grado III	10.468 €	+708,4 €	+3.059 €	+26.565 €
Grado IV	12.719 €	+708,4 €	+3.059 €	+26.565 €

Fuente: Posnett, Dealay, Bennett

**TABLA 4
PARÁMETROS DEL COSTE DE LAS UPP EN HOSPITALIZACIÓN**

	Todas las UPP	Estadios I - II	Estadios III - IV
Tiempo de enfermería	89%	95.7%	63.1%
Días de estancia	7-8 %	1.9%	30.2%
Apósitos	1%	0.8%	2%
Equipamiento / Material	0.6%	0.4%	1%
Antibióticos	0.5%	0.2%	1-5%
Otros	1.2%	0.9%	2.1%

Fuente: Posnett, Dealay, Bennett

Atendiendo a los costes estimados por día de tratamiento y por persona, podemos ver de forma clara cómo las medidas y/o recursos terapéuticos enfocados a tratar de manera eficaz las lesiones de Grado I son nuestro principal interés dado que evitaríamos su progresión y por tanto tener que tratar en un futuro lesiones de grado II, III, y IV, suponiendo no sólo la mejora de la calidad asistencial, sino un claro beneficio económico. Se puede predecir por tanto que **«la inversión de 1 euro en prevención significa un ahorro de 50 euros en tratamiento»**.

Los esfuerzos en el desarrollo y comercialización de productos para la **«prevención»**, permiten un mejor y más seguro desarrollo de las prácticas diarias de los profesionales de la salud y extender esta visión a la prevención de las úlceras, que con elevada frecuencia padecen todo tipo de pacientes sometidos a inmovilidad o incapacidad para moverse, así como los que padecen algún tipo de trastorno vascular y/o neurotrófico.

Impacto Epidemiológico

En España se contabilizan entre 60.000 y 100.000 afectados con, al menos, una úlcera por presión y el 85% de ellos tiene más de 65 años. También pueden aparecer en pacientes jóvenes y niños.

Las úlceras por presión, merman la calidad de vida, producen dolor en ocasiones y pueden derivar en complicaciones infecciosas, así como elevar el riesgo de mortalidad frente a los que no las padecen. Constituyen por tanto, un importante problema sanitario, con repercusiones en diferentes ámbitos, tales como el nivel de salud de quienes las padecen, sus entornos y cuidadores, así como los elevados costes sanitarios derivados de su tratamiento. **«Una Epidemia bajo las sábanas»**. Así describía la enfermera Británica Pam Hibbs en 1987 los efectos de las úlceras por presión. Esta definición sigue vigente a día de hoy.

El Mejor Tratamiento: «Prevención»

La prevención de las úlceras, constituye un importante frente de batalla de todos los profesionales de la sanidad, con el único fin de evitar el desarrollo de las mismas. El 95% de los casos pueden evitarse con la puesta en marcha de un plan estratégico de cuidados continuados.

El desarrollo de las úlceras por presión es multifactorial:

- Estado General del paciente.
- Estado Nutricional.
- Estado de la piel.
- Estado Neurológico.
- Movilidad, superficies de apoyo, etc...

Todos estos datos, nos dan una idea de la complejidad que supone la prevención de este tipo de úlceras y por lo tanto, deberán tomarse diferentes medidas a fin de conseguir evitar su aparición:

- Movilización / Cambios Posturales.
- Superficies especiales para el manejo de la presión.
- Apósitos locales reductores de la presión, fricción y cizalla.
- Cuidados nutricionales.
- Higiene adecuada.
- Cuidado de la Piel con la aplicación tópica de Ácidos Grasos Hiperoxigenados.

Ácidos Grasos Hiperoxigenados

El cuidado de la piel supone una de las principales herramientas para llevar a cabo una prevención de forma efectiva. Debemos tener en cuenta, que manteniendo la piel del paciente hidratada, resistente y elástica conseguiremos una mayor prevención frente a los agentes externos (presión, fricción, cizalla, incontinencia fecal/urinaria, etc.), causantes de las úlceras.

Desde tiempos remotos (griegos y romanos), se han utilizado aceites de uso corporal con fines cosmético-terapéuticos. Dichos aceites tienen composiciones ricas en **Ácidos Grasos Esenciales (AGE)**. Los AGE son ácidos grasos poliinsaturados, se definen por el número de átomos de carbono y por la posición del doble enlace en relación con el grupo metilo terminal (en el extremo opuesto de la cadena, con relación al grupo carboxílico), proporcionan la hidratación y reestructuración de la epidermis, manteniéndola en óptimas condiciones.

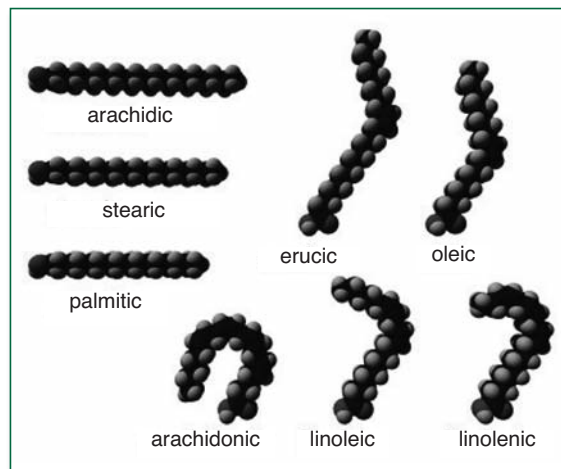
Los AGE no pueden ser sintetizados por el organismo humano, por lo que deben ser suministrados a través de la dieta y presentan una buena absorción epidérmica, siendo esta opción adecuada para el tratamiento del déficit de AGE (junto al aporte por la dieta).

Forman parte del 60% de los fosfolípidos de la pared celular (protección principal frente a las agresiones externas). Incrementan la cohesión de los corneocitos, previniendo de esta forma la pérdida transcutánea de agua y la descamación de la piel. Además son precursores de los mediadores metabólicos del ácido nítrico NO (importante en el proceso de cicatrización), del ácido araquidónico y de las prostaglandinas.

Uno de los AGE más importante y conocido, es el **Acido Linoleico (LA)**, responsable de numerosas funciones en nuestro organismo. Pertenece al grupo de los ácidos omega-6 y se encuentra principalmente en los aceites vegetales, siendo el de girasol el que tiene mayor proporción. Es el ácido graso poliinsaturado más abundante de la piel.

El ácido linoleico forma parte de las ceramidas que le faltan a las pieles secas. Su déficit puede provocar un serio desorden en la barrera cutánea, cuyo resultado visible es una pérdida de la elasticidad de la piel que acelera el envejecimiento y que puede ir acompañada de descamación en la epidermis.

Aprovechando las propiedades de los AGE, y mediante un proceso de hiperoxigenación, se ha conseguido transformar estos AGE en productos con fines terapéuticos, que proporcionando los elementos indispensables para mantener la piel en óptimas condiciones de hidratación, elasticidad y



resistencia frente a las agresiones que recibe del exterior y son causa frecuente de las úlceras por presión. A estos productos se le ha dado la denominación de **Ácidos Grasos Hiperoxigenados (AGHO)**.

Existen numerosos estudios sobre la utilización de los AGHO en la prevención de las UPP y todos les atribuyen múltiples propiedades entre las que podemos destacar:

- Aumentan la microcirculación sanguínea, disminuyendo el riesgo de isquemia.
- Facilitan la renovación de las células epidérmicas.
- Potencian la cohesión celular de la epidermis.
- Aumentan la resistencia de la piel frente a los agentes causales de las úlceras por presión.
- Evitan la deshidratación cutánea.
- Protegen frente a la fricción.
- Reducen la fragilidad cutánea.
- Disminuyen el efecto de los radicales libres.

Son muchos los protocolos de actuación que consideran el uso de los **AGHO** como instrumentos indispensables en el tratamiento preventivo de primera línea, basándose en numerosas evidencias científicas y fundamentadas en estudios clínicos e in vitro. En poco tiempo tanto los Hospitales, como los servicios de Atención Primaria han introducido

dentro de sus algoritmos de decisión para la prevención y tratamiento de úlceras los **AGHO**, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Esta tendencia, marcada por la «**Prevención y Seguridad integral**» de pacientes, esta siendo de vital importancia en nuestros hospitales y centros asistenciales, los cuales suponen un excelente punto de referencia para la recomendación en el ámbito extrahospitalario y de atención primaria. Son muchas las ocasiones en que el farmacéutico en su calidad de experto en el medicamento, puede identificar necesidades de pacientes y/o cuidadores con el fin de establecer las pautas para realizar una prevención eficaz ante la posible aparición de úlceras en estos pacientes/cuidadores, que de forma rutinaria acuden a las oficinas de farmacia.

Protocolo de actuación de los Hospitales de la empresa J.M. Pascual Pascual S.A.

Actualmente existen en el mercado varios compuestos que contienen AGHO para la prevención de las UPP:

- Linovera® y Linovera Emulsión® B. Braun.
- Mepentol® y Mepentol leche® Bama Geve.
- Salvaskin Oil® y Salvaskin Milk® Salvat.
- Corpitol® y Corpitol Emulsión® Urgo.

Medidas Preventivas	Puntuación del riesgo de UPP			 Con la colaboración de B. BRAUN <small>UNIVERSAL EXPERTISE</small>
	BAJO RIESGO Braden > 14 puntos	RIESGO MODERADO Braden 13 – 14 puntos	ALTO RIESGO Braden < 12 puntos	
Vigilancia puntos de presión Higiene diaria 	C / 24h Examen de la piel	C / 12h Examen de la piel	C / 12h Examen de la piel	VALORAR Y TRATAR LA PIEL SOMETIDA A PRESIÓN E INCONTINENCIA.
Protección de la piel, revertir eritemas 	C / 24h Ácidos Grasos Hiperoxigenados Linovera®	C / 12h Ácidos Grasos Hiperoxigenados Linovera®	C / 8h o 12h Ácidos Grasos Hiperoxigenados Linovera®	NO MASAJEAR PROMINENCIAS ÓSEAS Y PUNTOS DE APOYO; VIGILAR ERITEMAS, DESHIDRATACIÓN, EPIDERMIOLOSIS, MACERACIÓN...
Superficies especiales para el manejo de la presión 	Sistemas de aire alternante o sistemas estáticos	Sistemas de aire alternante + Apelitos hidrocelulares en prominencias óseas Askina® Transorbent	Sistemas de aire alternante + Apelitos hidrocelulares en prominencias óseas Askina® Transorbent	LAS SUPERFICIES ESPECIALES NO SUSTITUYEN EL RESTO DE CUIDADOS (MOVILIZACIÓN Y CAMBIOS POSTURALES).
Protección de talones y codos 	Hidrocelular no adhesivo codo / talón y maléolos. Si procede	Askina® Heel	Hidrocelular no adhesivo codo / talón y maléolos. Askina® Heel	INSPECCIONAR LOS TALONES Y APLICAR AGHO CON APOSITO HIDROCELULAR PARA TALÓN Y MALÉOLOS.
Sedestación si lo permite la patología 	4 horas máximo + Cojín alivio de presión	4 horas máximo + Cojín alivio de presión	2 horas máximo + Cojín alivio de presión	EVITAR ELEVAR LA CABECERA DE LA CAMA MÁS DE 30°
Cambios posturales 	Fomentar la automovilización del paciente Cambios posturales c / 4h	Cambios posturales C / 2h – c / 4h Rotatorio	Cambios posturales C / 2h Rotatorio	EVITAR LA FRICCIÓN Y CIZALLAMIENTO DURANTE LA MOVILIZACIÓN.
Alimentación 	C / 24h perfil nutricional	C / Toma perfil nutricional Suplementos Nutrición si procede	C / Toma perfil nutricional Suplementos Nutrición si procede	CORREGIR DÉFICIT NUTRICIONAL Y PREVENIR LA MALNUTRICIÓN

Conclusiones

- Una vez más se reafirma el principio ampliamente extendido «**prevenir mejor que curar**». La prevención, es la mejor arma terapéutica de que se dispone para combatir esta patología.
- Es necesario que siga la colaboración entre la Atención especializada en los Hospitales y la Atención Primaria, para que tanto la Prevención como los Tratamientos tengan una continuidad. Se están haciendo actuaciones conjuntas para que los protocolos sean los mismos dentro y fuera del hospital.
- El farmacéutico puede colaborar de forma activa en este área de Atención al paciente de varias formas:
 1. **Prevención Precoz** de las UPP, **Identificación** de factores de riesgo.
 2. **Atención Farmacéutica** tanto al Paciente como a Cuidadores.
 3. **Intervención** en la elaboración de protocolos de Tratamiento y Selección del material adecuado tanto para prevención como para tratamiento.

Bibliografía

- **Hibbs P.** *Pressure area care for the city.* Hackney Health Authority. London: St. Bartholomews Hospital, 1987.
- **Soldevilla JJ.** Epidemiología de las úlceras por presión en España. Estudio piloto en la Comunidad Autónoma de La Rioja *Gerokomos* 1999; 10(2):75-87.
- **Torra i Bou JE, Soldevilla Agreda JJ, Rueda López J, Verdú Soriano J.** Primer estudio nacional de prevalencia y tendencias de prevención de UPP en España (2001): *Gerokomos* 2002.
- **Posnett J, Dealay C, Bennett G.** *Reality and certently cost in pressure sore at UK.* Fifth European Pressure Ulcer Advisory Panel Open Meeting. Le Mans, 27-29 Septiembre 2001.
- **Posnett, J; Torra i Bou, JE.** *El coste de las úlceras por presión en España.* Mesa debate: Las úlceras por presión, un reto para el sistema de salud y la sociedad: repercusiones a nivel epidemiológico, ético, económico y legal. Smith & Nephew. Barcelona. Febrero 2003.
- **Vick BA, Zimmerman DC.** Levels of Oxygenated Fatty Acids in young Corn and Sunflower Plants. *Plant Physiol.* 1982; 69: 1103-8.
- **Prottey C.** Investigation and Funtions of Essential Fatty Acids in the skin. *Br J Dermatol.* 1977; 97(1): 29-38.
- **Horrobin DF.** Essential Fatty Acid metabolism and its modification atopixc eczema. *Am J Nutrition.* 2000; 71P: 377S-2S.
- **Sacks GS, Brown RO, Collier P, Kudddsk KA.** Failure of topical vegetable oils to prevent essential fatty acid deficiency in a critically ill patient receiving long-term parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1994; 18(3) 274-7.
- **Rouquet R, Lotte C, Berrebi, et al.** In vivo distribution of linoleic acid in hairless rat skin following topical administration. *Arch Dermatol Res.* 1986; 278(6): 503-6.
- **Friedman Z, Shochat SJ, Maisels MJ, et al.** Correction of essential fatty acid deficiency in newborn infants cutaneous application of sunflower-seed oil. *Pediatrics.* 1976; 58(5): 650-4.
- **Mao-Qiang M, Eolias PM, Feingold KR.** Fatty Acids are required for epidermal Permeability Barrier Funtion. *J Clin Invest.* 1993; 93: 791-8.
- **Prottey C, Peter J, Hartop RS.** Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acid deficiency in man by application of sunflower-seed oil to the skin. *J Invest Dermatol.* 1975; 64: 228-34.
- **Vasconcelos E.** The usefulness of topical application of essential fatty acids to prevent pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 1997; 43(5): 48-52.
- **Tadash Niomura M, DI; Hiroto, Terashi M.** Lipid analysis of normal dermis and hypertrophic scars D,P hDI;
- **Makotoo Mori, M D1A; Tsushisakura Mi, DI; Takeru Sunagawa P, hD2M;** An Update of the Defensive Banier Function of Skin Seung Hun I-ee, r'2 Se Kyoo .Hong, R and Sung Ku Ahn3
- **Asumi Hasegawa M, S1; Shinya Tahara M, D,p hDI.** Conjugated linoleic acids as functional food: an insight into their health benefits Sailas Benjamin*1, 2 and Friedrich Spens.
- **Martínez Cuervo F, Pareras Galofré E.** La efectividad de los ácidos grasos hiperoxigenados en el cuidado de la piel perilesional, la prevención de las úlceras por presión, vasculares y de pie diabético. *Gerokomos.* 2009; 20.
- **Segovia Gómez T, Javares Curto T, Barahona M, Verdú Soriano J.** Cuidados de la piel perilesional o con riesgo de lesión: resultados de la aplicación de ácidos grasos hiperoxigenados. *Revista ROL de Enfermería* 2007; 30(10): 683-8.

Plan nacional de Formación Continuada

CUESTIONES PARA RECORDAR

Podemos definir el término **citocina** como **cualquier producto elaborado por células** que es **capaz de afectar a la respuesta de la propia célula** (efectos autocrinos) **o de otras diferentes** (efectos paracrinos y endocrinos), tras su unión a **receptores específicos** en la superficie de la célula diana que induce la fosforilación de ciertas proteínas (entre las que puede estar el propio receptor). Este proceso conduce a la activación de una serie de **factores de transcripción**, determinantes para la transcripción de determinados genes en productos que son, en último término, los que van a ejercer el efecto biológico correspondiente. También existen receptores solubles, que pueden actuar como antagonistas del receptor de membrana análogo, compitiendo por la unión con la citocina para impedir la señalización al interior celular o bien facilitando la señalización en células que no expresan el receptor funcional completo en su membrana.

Las citocinas están **sujetas a complejos procesos de regulación**. La secreción de una citocina puede ser inducida, potenciada o inhibida por otra u otras citocinas, y además la propia citocina es capaz de estimular o inhibir la expresión de sus receptores. Una misma citocina produce distintos efectos biológicos al actuar sobre distintas células (pleiotropismo), algunas pueden tener pueden tener efectos similares (redundancia).

Aunque las primeras citocinas conocidas –*linfocinas*– estaban directamente relacionadas con la regulación de la actividad inmunológica, actualmente hay descrito un gran número de citocinas con actividades biológicas muy diversas, actuando generalmente como reguladores, tanto en un sentido positivo como negativo, de importantes actividades celulares como son la mitosis, la diferenciación, la migración, la supervivencia, la malignificación –neoplasia– o la propia muerte celular.

Entre las citocinas introducidas en terapéutica están los **factores estimuladores de colonias** (CSF) (**factor estimulante humano de colonias**

de granulocitos (G-CSF) –filgrastim, pegfilgrastim–, **factor estimulante humano de las colonias de granulocitos recombinante** (rM-CSF) –lenograstim– y el **factor estimulante humano de las colonias de granulocitos y macrófagos recombinante** (rHU GM-CSF) –molgramostim–) y **factor estimulante de la diferenciación y maduración de precursores de eritrocitos** (eritropoyetina, epoetina –eritropoyetina de origen recombinante–, darbepoetina alfa –glucoproteína obtenida también, mediante tecnología de ADN recombinante, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina beta pegilada y epoetina delta).

Los **interferones**, que fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio con fines terapéuticos, como modificadores de la respuesta biológica. Los **Interferones de tipo I** (interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, y beta) y los **interferones de tipo II** (interferón gamma 1b) presentan actividad inmunomoduladora).

El **factor de necrosis tumoral**, (TNF) debe su nombre a su capacidad de inducir necrosis en algunos tumores, pero se ha comprobado está implicado además en numerosos procesos biológicos relacionados con la respuesta inmune. Únicamente el TNF- α se ha empleado hasta ahora con fines terapéuticos bajo su forma recombinante, la tasonermina.

Las **interleucinas** (IL) son un grupo específico de citocinas que son expresadas por leucocitos y tienen como principal misión la intercomunicación química entre diferentes subpoblaciones de leucocitos, formando parte esencial de la respuesta del sistema inmune.

Los linfocitos T activados liberan este tipo de citocinas en las respuestas inmunes adaptativas. De todas ellas la única que ha demostrado un cierto interés terapéutico ha sido la interleucina 2 (IL-2), **aldesleucina**, como tratamiento antitumoral y como inmunomodulador, al aumentar la citotoxicidad de las células tumorales dependiente de la inmunidad celular.

	TELÉFONOS	HORARIO
Información e inscripciones (Centro de atención telefónica)	902 460 902	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
Línea Directa del PNFC ⁽¹⁾	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
Secretaría Técnica Administrativa ⁽²⁾	91 432 41 00 Fax 91 432 81 00	9:00-14:00 h. de lunes a viernes

DIRECCIONES DE INTERÉS	
Cuestionarios / Sugerencias	CGCOF / PNFC C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 MADRID
e-mail de la Línea Directa ⁽¹⁾	pnfc@redfarma.org
e-mail de la Secretaría Técnica ⁽²⁾	secretariatecnicacgcof@redfarma.org
PortalFarma	http://www.portalfarma.com

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

Curso	Plazos de Inscripción	Módulo	Distribución	Entrega de cuestionarios
Biotecnología y Biofármacos	Cerrado	I	11/2009	30/4/2010
		II	5/2010	11/2010
El medicamento y la Industria Farmacéutica: del diseño molecular a la farmacia	Cerrado	I	11/2009	30/4/2010
		II	5/2010	11/2010
		III	11/2010	4/2011
Programa completo de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (8 cursos)	15/05/10 al 29/10/10	Distribución		Entrega de cuestionarios
<i>Curso 1. Fundamentos de la terapéutica medicamentosa</i>		10/2010	04/2011	

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA

(*)Créditos asignados

EL MEDICAMENTO Y LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: DEL DISEÑO MOLECULAR A LA FARMACIA	
Módulo I	10,7
Módulo II	11,5
Módulo III	Pendiente
BIOTECNOLOGÍA Y BIOFÁRMACOS	
Módulo I	12,3
Módulo II	12,3

(*) Acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
VACUNAS DEL SIDA 2010 <i>www.hivvaccineenterprise.org/conference/2010/</i>	28 de septiembre al 1 de octubre de 2010		Atlanta Estados Unidos		
X JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA <i>www.farmacovigilancia2010.es</i>	30 de septiembre al 1 de octubre de 2010	AEMPS	Valladolid		
REGULATORY AFFAIRS PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS <i>www.iirspain.com/Producto/default.asp?idProducto=3208</i>	30 de septiembre de 2010		Madrid		Tel. 902 121 015 info@iirspain.com
JORNADA TÉCNICA NACIONAL: «MEDICAMENTOS FALSIFICADOS: UN RIESGO CRECIENTE»	1 de octubre de 2010	COF de Asturias	Oviedo		Tel: 985 96 32 53 Fax: 985 24 16 57 jornadacofasturias@viajeseci.es
JORNADA SOBRE SISTEMAS DE CONTROL PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	21 de octubre de 2010		Barcelona		Tel. 93 480 91 91
XVII CONGRESO NACIONAL FARMACÉUTICO <i>www.portalfarma.com</i>	20-22 de octubre de 2010	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos	Bilbao	c/ Villanueva, núm. 11, 7.ª planta. 28001 Madrid	Tel. 91 431 25 60 congral@redfarma.org
WORKSHOP DIRIGIDO A INVESTIGADORES JÓVENES: DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO <i>www.reunioncientificasolti.com</i>	11 de noviembre de 2010		Madrid		colette.zaharie@gruposolti.org
QUALITY OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS <i>www.diahome.org</i>	11-13 de noviembre de 2010		Beijing China		Tel. +86-10-5923-1109 Fax +86-10-5923-1090
PSWC 2010, PHARMACEUTICAL SCIENCES WORLD CONGRESS <i>www.fip.org/www/?page=congresses</i>	14-18 de noviembre de 2010		New Orleans Estados Unidos		
INFORFARMA 2009 – VII CONGRESO NACIONAL DE INFORMÁTICA Y FARMACIA <i>www.seis.es</i>	25-26 de noviembre de 2010	SEIS	Cáceres		
X CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA INDUSTRIAL Y GALÉNICA <i>www.ucm.es/info/galenica/congresosefigmadrid.htm</i>	2-4 de febrero de 2011	SEFIG	Madrid		Fax +00 34 91 394 6405 congresosfg@rect.ucm.es
3RD PHARMSCIFAIR <i>www.sefig.org/documentos/congresos/psf20113rdPharmSciFair.pdf</i>	13-17 de junio de 2011	SEFIG	Praga República Checa		Tel. +46 8 4596600. Fax +46 8 6619125 pharmscifair@congrex.com

BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN

Para la matriculación en estos cursos se requiere el envío del boletín de inscripción, **DEBIDAMENTE CUMPLIMENTADO EN LETRAS MAYÚSCULAS Y FIRMADO POR EL ALUMNO**, al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, dentro del plazo estipulado. La inscripción no será efectiva si el boletín no va acompañado del correspondiente justificante de pago. **Fecha límite de inscripción: 29/10/2010**

DATOS DEL ALUMNO

(dirección de entrega del material del curso y certificados⁽¹⁾)

Nombre:
 Apellidos:
 Dirección:
 Ciudad:
 Provincia: CP:
 DNI/NIE:
 Teléfonos de contacto: /
 Correo electrónico⁽²⁾:
 País (sólo los residentes en el extranjero*):

DATOS DEL PAGADOR (cumplimentar si es distinto al alumno)

Nombre/Entidad:
 Apellidos:
 CIF/NIF:
 Dirección:
 Ciudad:
 Provincia: CP:
 Teléfonos de contacto: /

Programa de Actualización en

Farmacología y Farmacoterapia



Plan Nacional de **FORMACIÓN Continuada**

► El alumno se responsabiliza de la veracidad de los datos facilitados y la falta de la misma supone la anulación de la presente solicitud.

► El periodo de reclamación del material didáctico (en caso de no recibirlo adecuadamente) concluye a los **3 MESES** de la fecha efectiva de distribución de cada curso.

► ⁽¹⁾A esta dirección se realizará el envío de los certificados y, si corresponde, del material del curso. Debe ser una dirección en la que se pueda entregar el material en horario laboral. Es necesario indicar un teléfono o teléfonos de contacto para asegurar la recepción del mismo.

► ⁽²⁾Se mantendrá una única cuenta de correo electrónico para todas las actividades de formación que realice con el Consejo General, constando siempre la última facilitada.

► Los cambios de domicilio deben comunicarlos por escrito al Departamento de Ventas del Consejo General.

	Programa completo (8 cursos)		Curso I: Fundamentos de la terapéutica medicamentosa	
	Libro + on line (Ref. 1030)	On line (Ref. 1031)	Libro + on line (Ref. 1032)	On line (Ref. 1033)
Farmacéuticos colegiados	<input type="checkbox"/> 665 €	<input type="checkbox"/> 532 €	<input type="checkbox"/> 95 €	<input type="checkbox"/> 76 €
Farmacéuticos no colegiados y otros profesionales sanitarios	<input type="checkbox"/> 931 €	<input type="checkbox"/> 749 €	<input type="checkbox"/> 133 €	<input type="checkbox"/> 107 €

* Los residentes en el extranjero sólo pueden optar por la inscripción a los cursos *on line*.

Marque con una "X" la forma de pago

- Enviando este boletín con un **CHEQUE** a nombre de: **CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS**, indicando en el sobre: CGCOF-ACFF, c/ Villanueva, 11, 7.ª planta. 28001 Madrid
- TARJETA DE CRÉDITO** VISA N.º: Cad.: Mes Año
- TRANSFERENCIA** a la cuenta 0125-0001-31-9900500289 (indicando como concepto las siglas "ACFF", seguidas del NIF del pagador). Es **imprescindible** enviar copia del resguardo sellado por el banco con este boletín de inscripción **por correo electrónico (congral@redfarma.org)**, o **por correo postal** al Departamento de Publicaciones del Consejo, o al **fax 91 432 81 00**, haciendo constar el **nombre del alumno**.

Firma: a de de 2010



CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

c/ Villanueva, 11, 7.ª planta. 28001 Madrid • Tfno.: 902 460 902 • Fax: 91 432 81 00

A los efectos de la LO 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y disposiciones de desarrollo, se le informa sobre el tratamiento de los datos personales recabados a través del presente formulario, con el fin de que Vd. pueda ejercitar los derechos que le corresponden. Queda informado de forma inequívoca y precisa y autoriza de forma expresa al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos para recabar y tratar en fichero de su responsabilidad los datos relativos a su persona con la finalidad de cumplir y mantener la relación creada entre Vd. y el Consejo. Los datos incluidos en este formulario son de carácter facultativo, si bien su no cumplimentación supone la imposibilidad de su inclusión en dicho fichero y la imposibilidad de tratar los datos para la finalidad descrita y, por tanto, la imposibilidad de prestarle servicio. El consentimiento otorgado es revocable y Vd. podrá ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y, en su caso, cancelación, dirigiéndose por escrito a la sede del Consejo General, c/ Villanueva 11, 7ª planta. 28001 Madrid. El Consejo General se compromete a la utilización de los datos incluidos en el fichero de acuerdo con su finalidad y respetando su confidencialidad.

Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia

Edición
impresa
y on line

Fundamentos
de la terapéutica
medicamentosa

Terapéutica
farmacológica
de los trastornos
infecciosos y
parasitarios
sistémicos

Terapéutica
farmacológica
de los trastornos
neoplásicos e
inmunológicos

Terapéutica
farmacológica
de los trastornos
del sistema
nervioso

Terapéutica
farmacológica
de los trastornos
del aparato
digestivo,
metabolismo
y sistema
endocrino

Terapéutica
farmacológica
de los trastornos
cardiovasculares,
renales y
hematológicos

Terapéutica
farmacológica
de los trastornos
de los aparatos
respiratorio,
osteomuscular
y genitourinario

Terapéutica farmacológica de
los trastornos dermatológicos
y oftalmológicos. Potenciadores
de imagen diagnóstica

Programa
completo o
por cursos
independientes

Se **amplía** el **plazo**

de inscripción hasta el

29 de **octubre** de 2010

Se inicia un nuevo ciclo de **Actualización en Farmacología y Farmacoterapia** que evoluciona y se adapta a las necesidades de formación continuada de los profesionales sanitarios. Como base, el prestigio adquirido en las ediciones anteriores –10.000 inscritos y máxima acreditación–; como meta, ofrecer un programa docente integral y actualizado, con el valor añadido que ofrecen las nuevas tecnologías.

Novedades

Seguimiento del **programa completo o por cursos independientes**: el programa consta de 8 módulos semestrales que, en esta ocasión, se contemplan como cursos independientes.

Inscripción al programa completo (hasta el 29 de octubre) o bien **individual a cada curso**, coincidiendo con la fecha de su inicio.

Material del curso en **edición impresa** y on line, o exclusivamente **on line**.

Nueva **estructuración del contenido**, diferenciando los aspectos farmacológicos de cada grupo y los farmacoterápicos en las distintas condiciones estudiadas

Elementos de utilidad práctica: atención farmacéutica, notas, recuerde, preguntas frecuentes al farmacéutico, algoritmos de tratamiento.

Autores: expertos de contrastado prestigio científico y pedagógico, seleccionados por áreas de especialización.

Evaluación: mediante cuestionario a distancia (correo postal o electrónico).

Acreditación: solicitada la acreditación ante la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Línea directa de atención al alumno: vía telefónica y telemática (Internet).

Información

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
c/ Villanueva 11, 7.ª planta. 28001 Madrid
Teléfono: 902 460 902 • Fax: 91 432 81 00
Correo-e: congral@redfarma.org

Para más información

 **portal farma.com**
organización farmacéutica colegial