



350

Panorama Actual Med. 2012;
36 (Enero-Febrero): 1-128

Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Esclerosis múltiple

Belimumab (Benlysta®), en lupus eritematoso sistémico

Ticagrelor (Brilique®), en prevención antitrombótica

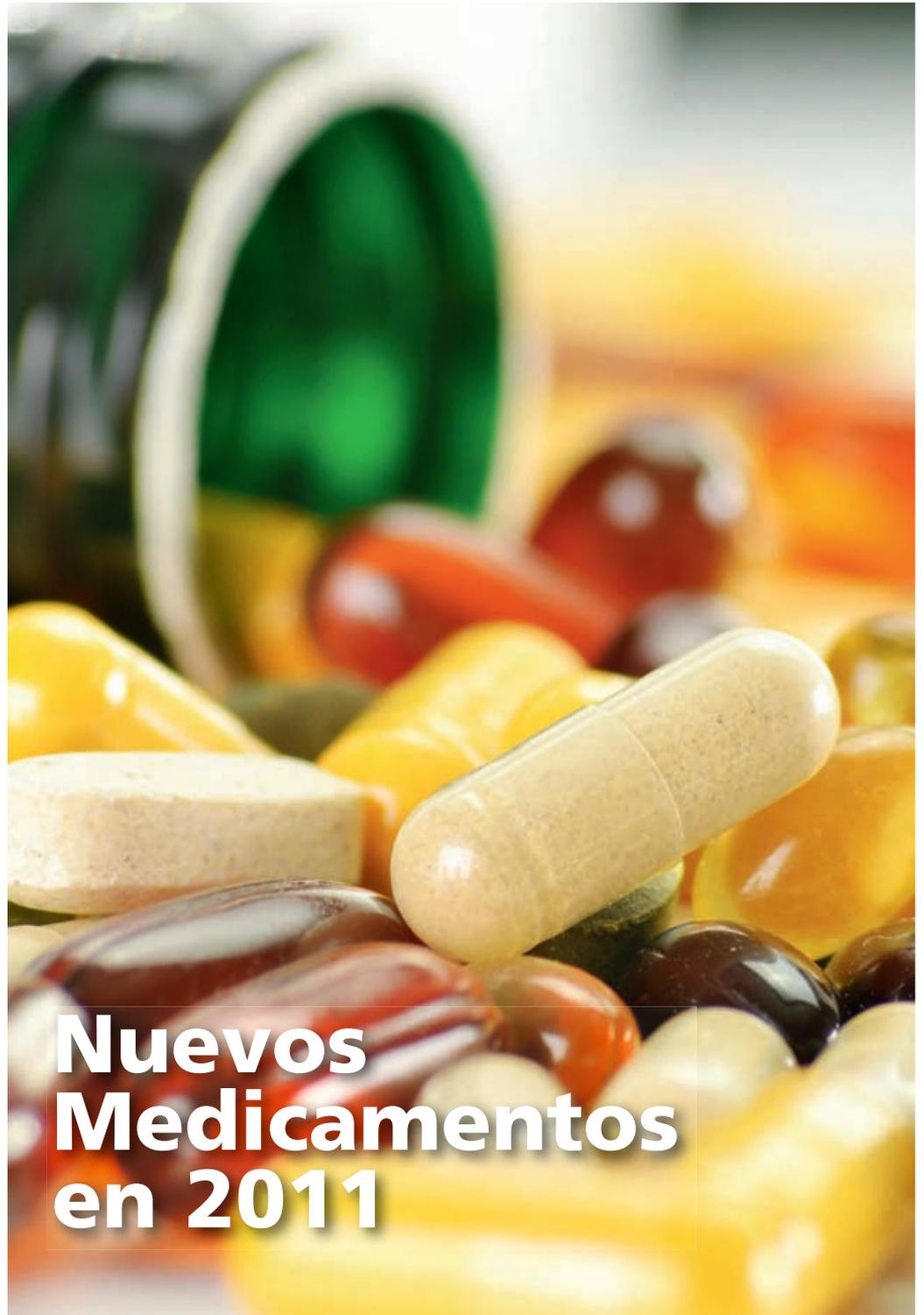
Apixaban (Eliquis®), en prevención del tromboembolismo venoso

Linagliptina (Trajenta®), en diabetes mellitus de tipo 2

Corifolitropina alfa (Elonva®), en estimulación ovárica controlada

¹⁸F Fluorodopa (Dopacis®), en diagnóstico por imagen

Asesoramiento farmacéutico en reducción de peso



Nuevos Medicamentos en 2011



Plan Estratégico Atención Farmacéutica

 Dispensación
de **bifosfonatos**

 Seguimiento Farmacoterapéutico
al **paciente polimedicado**
con **osteoporosis**

Rellene este formulario y envíelo a su Colegio

Duración de la Acción: marzo-julio 2012

Pida material e información en su Colegio

BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE _____

1^{er} Apellido: _____

2^o Apellido: _____

Nombre: _____

DNI: _____

Domicilio (de la oficina de farmacia) C/: _____

Localidad: _____

Provincia: _____ Código postal: _____

Teléfono: _____ E-mail: _____

Marque las Acciones en las que quiere participar: Dispensación Seguimiento Farmacoterapéutico

Fecha: _____ Firma: _____

A los efectos de la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y disposiciones de desarrollo, se le informa sobre el tratamiento de datos personales recabados a través del presente formulario, con el fin de que ud. pueda ejercitar los derechos que le corresponden. Queda informado de forma inequívoca y precisa, y autoriza expresamente al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y al Colegio Oficial de Farmacéuticos donde ud. se encuentra colegiado, a mantener y tratar en los respectivos ficheros de su responsabilidad, los datos de su persona con la finalidad de facilitar la gestión académica de la presente Campaña que corresponde a la Acción del Plan Estratégico para el desarrollo de la Atención Farmacéutica y remitirle información relativa a la misma. Los datos solicitados son de carácter facultativo, si bien su no cumplimentación supone la imposibilidad de su inclusión en dichos ficheros y la imposibilidad de tratar los datos para las finalidades descritas y, por tanto, la imposibilidad de prestarle el referido servicio. Se le informa de que el consentimiento otorgado es revocable, y podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, oposición y, en su caso, cancelación, en los términos previstos por la legislación vigente, dirigiéndose por escrito a la sede de su Colegio Oficial de Farmacéuticos y/o del Consejo General (c/ Villanueva 11, 28001-Madrid). Su Colegio Oficial de Farmacéuticos y el Consejo General se comprometen a la utilización de los datos incluidos en sus ficheros respectivos, de acuerdo con su finalidad y respetando su confidencialidad.

Con la colaboración de:



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS

NÚM. 350 • FEBRERO 2012

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-Antuña

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 - 7º - 28001 MADRID

Teléf. 91 431 2560

Fax 91 432 8100

E-mail: congral@redfarma.org

DEPÓSITO LEGAL

M. 19085-1977

ISSN

0210-1394

MAQUETACIÓN

Comuniland, S.L.

IMPRIME

EINSA

Calle Francisco Gervás, 7

28108Alcobendas 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	2
REVISIÓN	
– Nuevos medicamentos en 2011.....	3
– Esclerosis múltiple.....	21
NUEVOS FÁRMACOS	
Nuevos principios activos	
Nuevos principios activos en España	
• Evaluados por AEMPS/EMA	27
• Comercializados	31
– Belimumab (Benlysta®), en lupus eritematoso sistémico.....	31
– Ticagrelor (Brilique®), en prevención antitrombótica.....	39
– Apixaban (Eliquis®), en prevención de tromboembolismo venoso.....	48
– Linagliptina (Trajenta®), en diabetes mellitus de tipo 2.....	54
– Corifolitropina alfa (Elonva®), en estimulación ovárica controlada.....	61
– ¹⁸ F Fluorodopa (Dopacis®), en diagnóstico por imagen	66
Nuevos fármacos en el mundo	
• Nuevos principios activos.....	71
• Nuevas terapias avanzadas	72
• Nuevos medicamentos huérfanos.....	73
Nuevos medicamentos en España	
Estadísticas	81
Altas, bajas y modificaciones	82
Nuevas indicaciones terapéuticas	89
Alertas de la AEMPS	91
FARMACOVIGILANCIA	
– Atomoxetina: aumento de efectos cardiovasculares: nuevas recomendaciones.....	96
– Domperidona: riesgo cardiaco.....	97
– Escitalopram: riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	97
– Espironolactona: riesgo de hiperpotasemia.....	98
– Rosuvastatina: riesgo de ginecomastia	99
– Tibolona: riesgo de infarto de miocardio, tromboembolismo venoso, cáncer de mama y cáncer de ovario.....	100
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	
– 9º Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica, centrada en pacientes con osteoporosis.	102
– Cartera de Servicios Farmacéuticos en la Farmacia Comunitaria.....	104
ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE	
– Reducción de peso	106
FARMACOECONOMÍA	
– Consecuencias en el uso de recursos sanitarios por incremento del copago de fármacos en asma	114
– Eficiencia de la adición de rituximab en el tratamiento de leucemia linfática crónica.....	115
– Coste efectividad de ácido zoledrónico en metástasis ósea secundaria a carcinoma renal avanzado.....	116
ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO	
– Internacional: Los ensayos clínicos descuidan a la “tercera edad”	118
– Internacional: La depresión es más común en mujeres con VIH	118
– Bélgica: El Plan Nacional para las Enfermedades Raras y la atención al paciente.	119
– India: Un año sin casos de poliomielitis	119
– España: Estudio sobre adquisición y uso de medicamentos sin receta.....	120
PLANTAS MEDICINALES	
– Plantas medicinales en el tratamiento de las alteraciones hepato biliares (VI): achicoria y milenrama.	121
FORMACIÓN CONTINUADA	126
CONGRESOS Y CURSOS	128

monodosis

• **Cáncer y estilo de vida.** Un reciente estudio publicado en *British Journal of Cancer*, incide en la importancia del estilo de vida en la prevención del cáncer. Según los datos del estudio, el 42,7% de los casos de cáncer se podrían prevenir con cambios en el estilo de vida. Los autores afirman que dejar de fumar, hacer ejercicio, beber menos o comer más vegetales y frutas, servirían para reducir más de 100.000 diagnósticos de cáncer en un año, únicamente en el Reino Unido. Los autores inciden en la importancia de los factores ambientales en la aparición del cáncer, afirmando que al menos el 40% de los cánceres son causados por hábitos que tenemos el poder de cambiar. Los autores también afirman las diferencias en la influencia de los hábitos de vida en la aparición de cáncer en función del sexo. Así, por ejemplo, la dieta, y en particular la falta de verduras, o el alcohol, inciden más en hombres (6,1% y 23%, respectivamente) que en mujeres (3,4%, y 15% respectivamente). Los resultados del trabajo deben servir, según los autores, para ayudar al necesario cambio cultural, que debe concienciar de la importancia de factores como el ejercicio físico y una dieta sana en la prevención de esta enfermedad.

- **Parkin M, Boyd L, Darby S, et al.** The Fraction of Cancer Attributable to Lifestyle and Environmental Factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*; **105**: doi:10.1038/bjc.2011.473

• **Masajes sustitutivos de fármacos.** DHoy en día cualquier equipo o deportista de élite dispone de un fisioterapeuta que se encarga del tratamiento de las lesiones y del cuidado de la musculatura de los deportistas. A pesar de lo habitual de esta práctica, los efectos biológicos de los masajes sobre la musculatura siguen siendo inciertos. Los autores de un reciente trabajo seleccionaron a un grupo de varones jóvenes y activos que realizaron un ejercicio intenso que les provocó cierto daño muscular. Tras ello, se practicó un masaje terapéutico de 10 minutos en sólo uno de sus dos cuádriceps. Una vez finalizado el tratamiento, los autores realizaron dos biopsias en ambas piernas y se puso de manifiesto que el masaje disminuyó la producción de citoquinas inflamatorias en las células musculares y promovió la biogénesis de mitocondrias, con efectos similares, por tanto, a los de los fármacos que se utilizan habitualmente para combatir el dolor y la inflamación muscular. Esta constatación del efecto fisiológico de los masajes terapéuticos, según los autores, abre las puertas a la utilización en pacientes donde la administración de los habituales antiinflamatorios no esteroideos resulta problemática.

- **Crane J, Ogborn D, Cupido C, et al.** Massage Therapy Attenuates Inflammatory Signaling After Exercise-Induced Muscle Damage. *Sci Transl Med* 2012;**4**:119-23

• **Inhibidores de la bomba de protones: con control.** Los inhibidores de la bomba de protones son uno de los grupos de fármacos más empleados en la actualidad. Estos fármacos, además, son empleados por los pacientes, en algunas ocasiones, sin prescripción médica. Sin embargo, se trata de fármacos cuya dispensación debe obedecer a un necesario control pues cada vez más investigaciones asocian el consumo reiterado de estos medicamentos con diferentes riesgos para la salud, como las fracturas, la neumonía o la reducción de la efectividad de los antitrombóticos. Un reciente trabajo publicado en *BMJ*, alerta sobre este hecho y los posibles efectos que su consumo indiscriminado puede producir en mujeres postmenopáusicas. El estudio, realizado sobre 80.000 mujeres, pone de manifiesto que las mujeres que los tomaban regularmente, tuvieron un 35% más de riesgo de sufrir una fractura de cadera. Esas probabilidades se incrementaban hasta el 50% en fumadoras y aquellas con un largo historial de consumo de este tipo de fármacos.

- **Khalili H, Huang E, Jacobson B, et al.** Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;**344**:372.

Nuevos medicamentos en 2011

Durante 2011 se registraron en España 984 presentaciones comerciales o formatos de medicamentos, tal como se recoge en la tabla 1. El dato se alinea con la tendencia mostrada en los últimos años (figuras 1a y 1b).

Al 31 de diciembre de 2011, se encontraban en situación de comercialización 15.804 formatos de medicamentos. Por otro lado, durante los últimos diez años se han incorporado al mercado 9.288 presentaciones (lo que supone un 59% del total actualmente disponible), desapareciendo del mismo 6.721, lo que supone un incremento neto de 2.567 formatos. Estas tendencias a la renovación, determinada por el incremento del número de bajas, y al incremento de la amplitud del mercado farmacéutico en España, van claramente al alza, como se aprecia en la figura 1c.

En lo relativo a la composición cuantitativa de los nuevos medicamentos, el 86% de estos en 2011 fueron monocomponente, un 12% contienen dos principios activos y el restante 2% son medicamentos multicomponente (Tabla 2). En este sentido, parece claramente que se mantiene la tendencia hacia los medicamentos monocomponentes, que supone una media del 88% de los nuevos medicamentos comercializados en los últimos diez años.

Por lo que se refiere a los nuevos principios activos comercializados en 2011 en nuestro país, han sido un total de 30 (Tabla 3), lo que está en correspondencia con la media de 29 de la década 2002-11. Por otro lado, se han comercializado^a un total de 984 formatos de medicamentos en 2011, que da un promedio de 33 formatos, muy similar a los 32 de la década (figura 3b).

Desde el año 2000 se ha comercializado 53 nuevos principios activos como medicamentos huérfanos, lo que supone en ese periodo uno de cada seis (18%) nuevos principios activos. Esta tendencia creciente se mantiene y se han registrado en 2011 un total de 6 nuevos principios activos como medicamentos huérfanos; en este sentido, en los últimos cinco años se han incorporado al mercado 32 nuevos medicamentos huérfanos, que han supuesto prácticamente la quinta parte (20%) del total de nuevos principios activos comercializados en España.

Considerando la clasificación terapéutica de los nuevos principios activos, se han incorporado nuevos principios activos a 11 de los 14 grupos

^a Incluye formatos comerciales de cualquier principio activo: nuevo o previamente comercializado.

TABLA 1. EVOLUCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS (FORMATOS COMERCIALES)

Año	Altas	Bajas	Diferencia
2002	727	625	102
2003	627	521	106
2004	1264	722	542
2005	1030	470	560
2006	1095	704	391
2007	1399	774	625
2008	1033	923	110
2009	612	801	-189
2010	517	625	-108
2011	984	556	428
Media	929	672	243

terapéuticos existentes. Los grupos con mayor número de nuevos principios activos durante el año han sido:

- (L) Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores (8)
- (N) Sistema Nervioso (4)
- (A) Tracto Digestivo y Metabolismo (3)
- (C) Aparato Cardiovascular (3)
- (V) Varios (3)

Desde el año 1977, en que apareció por vez primera *Panorama Actual del Medicamento*, se han incorporado un total de 985 nuevos principios activos al mercado farmacéutico español. En cuanto a las tendencias observadas por grupos terapéuticos,

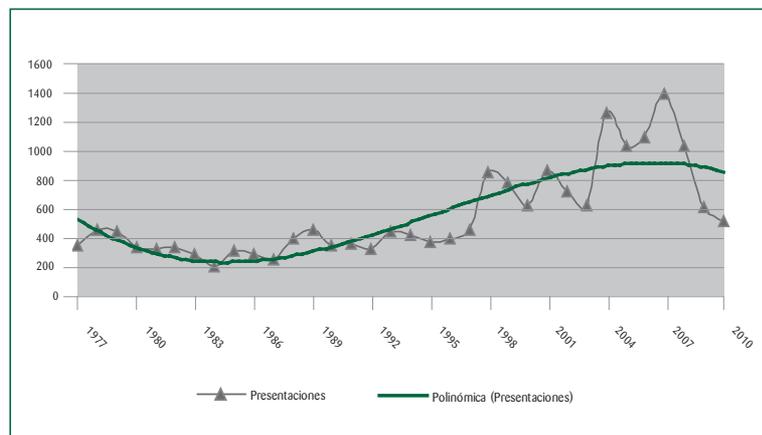


Figura 1a. Evolución anual de los nuevos medicamentos (número de formatos comercializados), desde 1977

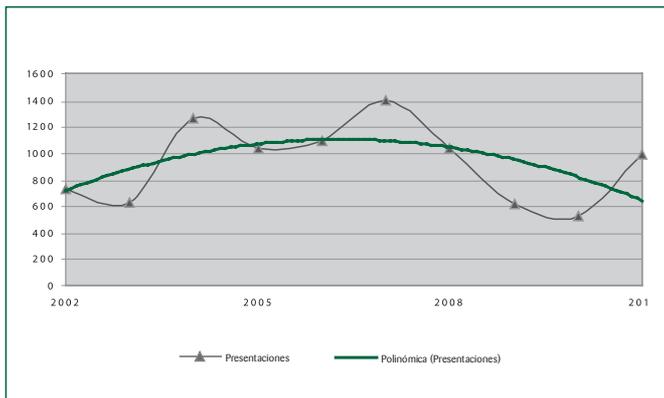


Figura 1b. Evolución anual de los nuevos medicamentos (número de formatos comercializados), en los 10 últimos años

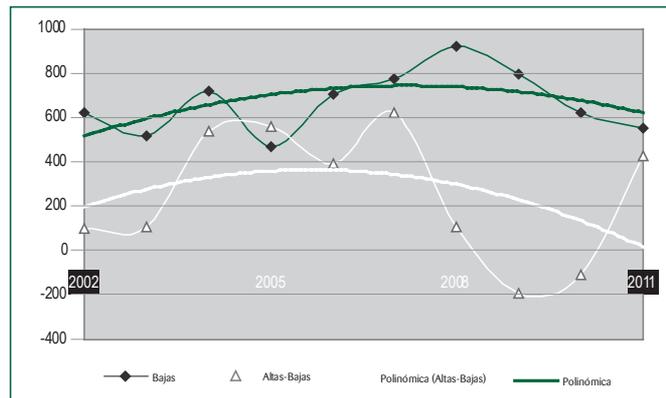


Figura 1c. Evolución anual de la diferencia entre altas y bajas de presentaciones de medicamentos (10 últimos años)

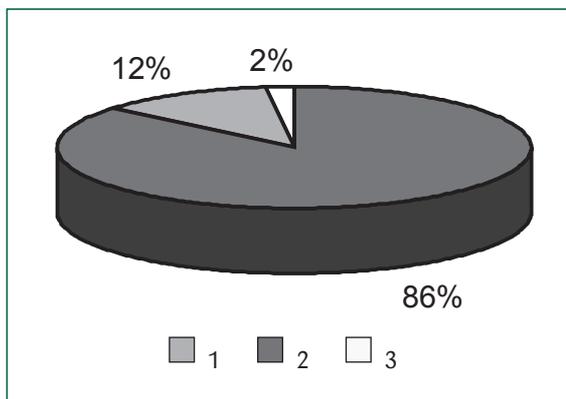


Figura 2a. Composición cuantitativa. 2011

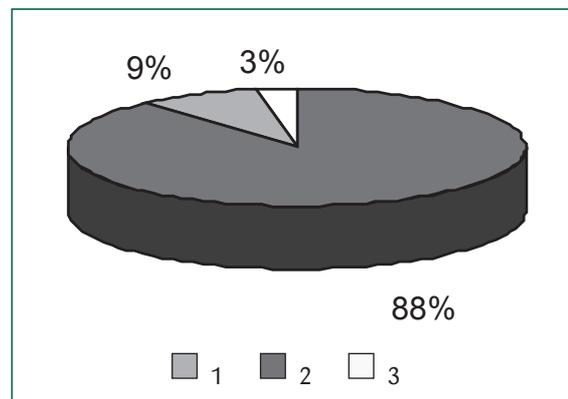


Figura 2b. Composición cuantitativa. Media últimos 10 años

TABLA 2. EVOLUCIÓN DE LA COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS (PORCENTAJE DE MEDICAMENTOS CON UNO, DOS O MÁS PRINCIPIOS ACTIVOS)

AÑO	1 PA	2 PA	>2 PA
2002	86%	12%	2%
2003	87%	10%	5%
2004	91%	3%	6%
2005	86%	11%	3%
2006	93%	6%	1%
2007	91%	8%	1%
2008	91%	7%	2%
2009	89%	9%	2%
2010	81%	15%	4%
2011	86%	12%	2%
Media	88%	9%	3%
Media	89%	8%	3%

TABLA 3. EVOLUCIÓN DE LOS NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS: TOTAL (PA) Y HUÉRFANOS (H)

AÑO	PA	Formatos	F/PA	Huórfanos	% H/PA
2002	43	727	16,9	3	7%
2003	34	627	18,4	3	9%
2004	23	1264	55,0	4	17%
2005	26	1030	39,6	5	19%
2006	20	1095	54,8	4	20%
2007	40	1399	35,0	15	38%
2008	30	1033	34,4	5	17%
2009	25	612	24,5	5	20%
2010	18	517	28,7	3	17%
2011	30	984	32,8	6	20%
Media	29	917	32,1	5	18%

el número de nuevos principios activos comercializados en España indica una clara progresión en la última década de los grupos A (Aparato Digestivo, de 2,7 de media 1977/2011 a 3,6 principios activos nuevos por año en 2002/2011), el V (Varios), de 1,5 a 2,3 y, especialmente el L (Terapia Antineoplásica y Agentes Inmunomoduladores, de 3,7 a 5,5). Por el contrario, han reducido notablemente su representación entre los nuevos principios activos en esta última década los grupos C (Aparato Cardiovascular, de 3,5 a 2,7), D (Dermatológicos, de 1,3 a 0,7), M (Aparato Locomotor, de 2,0 a 0,9) y N (Sistema Nervioso, de 3,9 a 3,1).

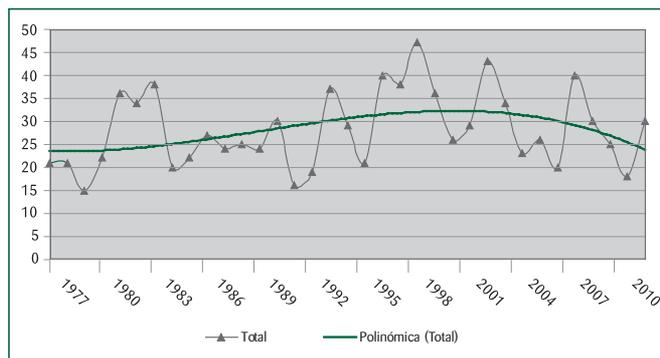


Figura 3a. Evolución de los nuevos principios activos desde 1977

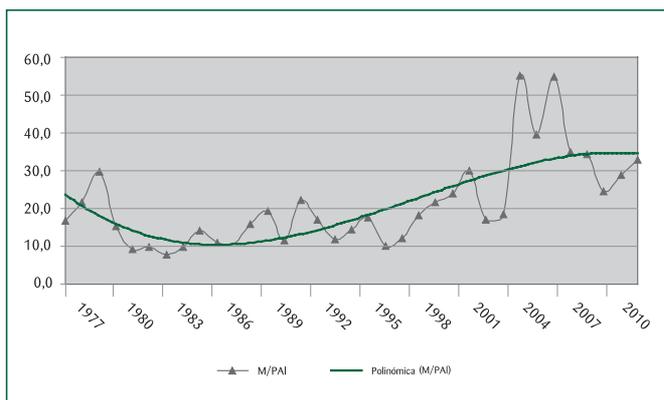


Figura 3b. Evolución de la relación entre principios activos y formatos, desde 1977

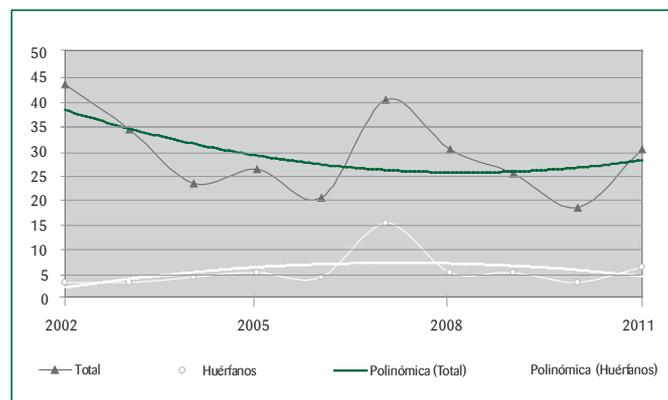


Figura 3c. Evolución de los nuevos principios activos (10 últimos años)

TABLA 5. EVOLUCIÓN DE LOS NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS, POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

Grupo Terapéutico	2011	Media anual 2002/2011	Media anual 1977/2011
A. Tracto digestivo y metabolismo	3	3,7	2,7
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	1	2,0	1,5
C. Aparato cardiovascular	3	2,7	3,5
D. Dermatológicos		0,7	1,3
G. Aparato genitourinario	1	1,5	1,2
H. Hormonas no sexuales		0,7	0,5
J. Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	1	3,6	3,9
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	8	5,5	3,7
M. Aparato locomotor	3	0,9	2,0
N. Sistema nervioso	4	3,1	3,9
P. Antiparasitarios		0,3	0,3
R. Aparato respiratorio	2	1,0	1,1
S. Órganos de los sentidos	1	0,9	0,8
V. Varios	3	2,3	1,8
TOTALES	30	28,9	28,1

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (2011)				
Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio	PAM
A. Aparato digestivo y metabolismo	Liraglutida	Victoza	Novo Nordisk	348
	Tocofersolán	Vedrop	Orphan Europe	344
	Velaglucerasa alfa	Vpriv	Shire	343
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	Eltrombopag	Revolade	GlaxoSmithKline	340
C. Aparato cardiovascular	Colesevelam	Cholestagel	Genzyme	348
	Pitavastatina	Alipza/Livazo	Esteve/Recordati	343
	Vernakalant	Brinavess	MerckSharpDohme	343
G. Terapia genitourinaria y hormonas sexuales	Tadalafilo	Adcirca	Lilly	340
J. Terapia antiinfecciosa sistémica	Boceprevir	Victrelis	MerckSharpDohme	349
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	Bendamustina	Levact	Mundipharma	344
	Cabazitaxel	Jevtana	Sanofi Aventis	347
	Fingolimod	Gilenya	Novartis	349
	Hidroxicarbamida	Siklos	Rovi	346
	Mifamurtida	Mepact	Takeda	341
	Pazopanib	Votrient	GlaxoSmithKline	342
	Tiotepa	Tepadina	Adienne	346
	Vinflunina	Javlor	Pierre Fabre	340
M. Aparato Locomotor	Colagenasa	Xiapex	Pfizer	347
	Denosumab	Prolia	Amgen	347
	Febuxostat	Adenuric	Menarini	343
N. Sistema Nervioso	Eslicarbazepina	Zebinix	Bial	341
	Nabiximoles	Sativex	Almirall	342
	Retigabina	Trobalt	GlaxoSmithKline	349
	Tapentadol	Palexia	Grünenthal	347
R. Aparato respiratorio	Bilastina	Bilaxten	Faes	342
	Roflumilast	Daxas	Nycomed	340
S. Órganos de los sentidos	Dexametasona (implante)	Ozurdex	Allergan	346
V. Varios	⁷⁵ Se Acido tauroselcólico	SeHCAT	GE Healthcare	349
	^{99m} Tc-Besilesomab	Scintimun	IBA Molecular	345
	^{99m} Tc-Mebrofenina	Bridatec	GE Healthcare	342

A. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

LIRAGLUTIDA
▷VOCTOZA (Novo Nordisk)
A10BC. Hipoglucemiantes, excluyendo insulinas: otros

La liraglutida es un agente antidiabético que actúa mimetizando de forma prolongada las acciones fisiológicas del GLP-1, combinando un incremento de los niveles de insulina con una reducción de los correspondientes al glucagón, lo que conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa, que se traduce en una reducción efectiva de la glucemia, que se mantiene estable con una única administración subcutánea diaria.

Ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, en combinación con metformina o una sulfonilurea en pacientes cuyos niveles de glucosa no están satisfactoriamente controlados con metformina o una sulfonilurea en monoterapia a la máxima dosis posible; o en combinación con metformina y una sulfonilurea, o metformina y una tiazolidindiona, en pacientes cuyos niveles de glucosa no están satisfactoriamente controlados pese al tratamiento con dos medicamentos.

La liraglutida presenta una importante homogeneidad con la estructura del GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos de ambas cadenas en un 97% en la secuencia 7-37. Está estrechamente relacionada química y farmacológicamente con la exenatida, la cual, a su vez, tenía un 53% de homología estructural peptídica con el GLP-1. La liraglutida es equipotente con el GLP-1 sobre los receptores de éste. Las pequeñas diferencias estructurales con respecto al GLP-1 humano fisiológico se traducen sin embargo en que la semivida de eliminación en condiciones fisiológicas pasa de apenas 1-2 minutos para el GLP-1 a cerca de 3 horas en la exenatida y de 13 para la liraglutida, al hacerse mucho más resistente a la hidrólisis por las peptidasas fisiológicas (incluyendo a las dipeptidilpeptidasas).

La comparación clínica con la exenatida ha mostrado una eficacia ligeramente mayor para liraglutida, en términos de reducción de la tasa de HbA1c (1,1% vs. 0,8%), con una reducción adicional de 0,3 puntos al cambiar de exenatida a liraglutida, y con niveles de respuesta (HbA1c ≤ 7%) mayores (54 vs. 43%). Sin embargo, la incidencia de eventos adversos graves fue también algo mayor con liraglutida (7,2 vs. 3,2%), especialmente de tipo gastrointestinal (3,4 vs. 2,2%).

En definitiva, otro fármaco del grupo de los incretino-miméticos, que puede considerarse una buena alternativa para los pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina o con una sulfonilurea, o con terapias combinadas. En particular, la liraglutida ejerce un efectos similar a la insulina glargina sobre la HbA1c pero un mejor control sobre el peso de los pacientes, un elemento importante dado que en diabetes de tipo 2 el sobrepeso y la obesidad son comunes y constituyen un importante factor de morbilidad; por otro lado, solo requiere una única administración diaria, lo que supone una relativa ventaja sobre la exenatida, que requiere dos.

TOCOFERSOLAN
▷VEDROP (Orphan Europe)
A11AH. Vitaminas: otras

El tocofersolán es un polímero hidrosoluble de la vitamina E natural (d-alfatocoferol) con polietilenglicol (PEG), autorizado para el tratamiento del déficit de vitamina E producido por la malabsorción en pacientes pediátricos con colestasis congénita crónica o colestasis hereditaria crónica. Tras la captación del tocofersolán por las células del epitelio intestinal, el d-alfatocoferol aparece en los quilomicrones de la linfa, de forma similar a como ocurre con el d-alfatocoferol natural presente en la dieta de las personas sanas. Es un medicamento que parte de una escasa y un tanto heterodoxa experiencia clínica, constituida por estudios pequeños y no controlados; de ahí su autorización por la Agencia Europea de Medicamentos "en condiciones especiales".

Hasta la comercialización del tocofersolán, la única alternativa disponible para administrar vitamina E en pacientes con colestasis crónica era una dolorosa inyección intramuscular profunda, que debía ser repetida dos o tres veces por semana, y que además contiene excipientes, como el macroglicerol ricinoleato, susceptibles de desencadenar reacciones anafilácticas (de forma excepcional). En este sentido, atendiendo a la peculiaridad de los pacientes, parece que ésta es una aportación con un cierto valor.

VELAGLUCERASA ALFA
▷VPRIV (Shire)
A16AB. Otros: enzimas

La velaglucerasa alfa es una forma recombinante de la *beta-glucocerebrosidasa* humana,

autorizada como *medicamento huérfano* en la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1, que bioquímicamente se caracteriza por la acumulación de glucosilceramida (glucocerebrósido), como consecuencia de un déficit de *β-glucosidasa ácida* (*β-glucocerebrosidasa*). La glucosilceramida es un intermedio normal en el catabolismo de globósidos y gangliósidos, y su hidrólisis a ceramida y glucosa está catalizada por el enzima indicado. La principal fuente fisiológica de glucosilceramida proviene del recambio celular hematopoyético (en especial de glóbulos rojos).

Los estudios clínicos realizados con velaglucerasa alfa indican una eficacia equiparable a la de su antecesor, la imiglucerasa, y sin diferencias significativas según edad, sexo o estatus de esplenectomizado (o no).

B. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

ELTROMBOPAG
▷REVOLADE (<i>GlaxoSmithKline</i>)
B02BX. Antihemorrágicos: otros hemostáticos sistémicos.

Eltrombopag es un agente estimulante la producción de plaquetas, al activar los receptores de trombopoyetina presentes en la superficie de los megacariocitos. La trombopoyetina es la principal citocina implicada en el trombopoyesis. Ha sido autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) crónica en pacientes adultos esplenectomizados que sean refractarios a otros tratamientos (corticosteroides, inmunoglobulinas, etc.); asimismo, puede considerarse su utilización como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada.

Anteriormente fue comercializado en España el romiplostim para la misma indicación que eltrombopag. Se trata de una proteína recombinante de fusión que actúa sobre el receptor fisiológico de trombopoyetina, activándolo; por tanto, romiplostim mimetiza las acciones fisiológicas de la trombopoyetina. La comparación indirecta de datos clínicos de romiplostim y eltrombopag parecen sugerir una tasa algo mayor de respuesta con el primero – con las evidentes reservas de una

comparación entre estudios con criterios clínicos no necesariamente equiparables –, aun a costa de una incidencia levemente superior – con las mismas reservas señaladas – de cefalea. Sin embargo, un elemento diferencial de eltrombopag frente al romiplostim son la vía y la frecuencia de administración, ya que eltrombopag se administra por vía oral en una única dosis diaria; frente a ello, el romiplostim requiere una inyección subcutánea semanal.

C. APARATO CARDIOVASCULAR

COLESEVELAM
▷CHOLESTAGEL (<i>Genzyme</i>)
C10AC. Agentes modificadores de los lípidos: secuestrantes de sales biliares.

Colesevelam es un polímero no absorbible al que se unen los ácidos biliares presentes en el intestinal, formando complejos inabsorbibles que son eliminados con las heces y, por tanto, impidiendo la reabsorción de dichos ácidos biliares. A medida que la reserva de estos se agota, se incrementa la conversión de colesterol en ácidos biliares, lo que a su vez provoca la eliminación de LDL-c de la sangre y, por consiguiente, reducen sus niveles.

El colesevelam, en combinación con un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HGM-CoA) reductasa (estatina), ha sido autorizado como tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en aquellos pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente sólo con estatina. Como monoterapia, está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total y del C-LDL elevados, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado. Se puede utilizar junto con ezetimiba, con o sin estatina, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los efectos negativos sobre los triglicéridos séricos, cuya tasa aumenta con el uso de colesevelam, parece relegar al fármaco a la segunda fila de los agentes hipolipemiantes y, en cualquier caso,

contraindica su uso en pacientes con hipertriglicéridemia. Es interesante en este punto indicar el efecto cronobiológico que tiene el fármaco sobre los niveles de triglicéridos, ya que tales efectos son notablemente mayores cuando el colesevelam se administra por las mañanas en lugar de la tarde (incrementos de niveles del 15-17% por la mañana vs. 6-7% por la tarde). El uso en monoterapia, atendiendo a lo moderado de sus efectos solo se recomienda cuando las estatinas, claramente los fármacos de referencia en este tipo de patologías, están contraindicadas por sus efectos (miopatía, especialmente). Como coadyuvante de éstas o de ezetimiba produce resultados significativos, tal y como ocurre con otras combinaciones similares. En definitiva, un fármaco perteneciente a una antigua clase de medicamentos hipolipemiantes, cuyos datos actuales no parecen sugerir ninguna mejora sobre el actual arsenal farmacológico.

PITAVASTATINA
▷ALIPZA/LIVAZO (<i>Esteve/Recordati</i>)
C10AA. Agentes modificadores de lípidos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Pitavastatina es un agente hipolipemiante indicado para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.

Forma parte del grupo de las *estatinas*, actuando mediante la inhibición del enzima *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa*, clave en la síntesis endógena del colesterol, especialmente en los hepatocitos. Junto con el bloqueo de la síntesis de colesterol, también se inhibe la formación de isoprenoides, que intervienen en la "prenilación" y translocación de diversas proteínas de señalización intracelular necesarias para la proliferación y diferenciación celular, el transporte de lípidos y la fibrinólisis, factores todos ellos implicados en la formación de la placa ateromatosa. En términos equimoleculares, la pitavastatina es el inhibidor más potente de la *HMG-CoA reductasa* de los actualmente utilizados en clínica; sin embargo, cuando se utilizan dosis equivalentes farmacológicamente, el efecto terapéutico es similar al de otras estatinas.

En definitiva, un excelente hipolipemiante que se añade al cada vez más nutrido grupo de las estatinas, aunque sin aportar ningún aspecto innovador de interés.

VERNAKALANT
▷BRINAVESS (<i>MerckSharpDohme</i>)
C01BG. Antiarrítmicos (clases I y III): otros

El vernakalant es un agente antiarrítmico que actúa de forma preferente sobre las células de las aurículas, prolongando su refractariedad y retrasando la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Ha sido autorizado para la conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en adultos: pacientes no quirúrgicos (fibrilación auricular de menos de 7 días de duración) y en pacientes después de cirugía cardíaca (fibrilación auricular de hasta 3 días de duración).

Vernakalant parece bloquear diversas corrientes iónicas de entrada en todas las fases del potencial de acción auricular, incluidos los canales de potasio de activación precoz (CK_{TO} , CK_{urr} , CK_r) y el canal de potasio activado por acetilcolina (CK_{Ach}), que afectan predominantemente a la repolarización auricular, combinado con el bloqueo de canales de sodio (Na^+) dependientes de la frecuencia, de la concentración y del voltaje. Todo lo cual parece seleccionar relativamente la acción del vernakalant sobre el tejido auricular, de activación rápida y parcialmente despolarizado, en lugar del ventrículo, normalmente polarizado que late menos frecuentemente. Asimismo, la capacidad del vernakalant de bloquear el componente tardío de la corriente de Na^+ limita los efectos sobre la repolarización ventricular inducidos por el bloqueo de las corrientes de K^+ en el ventrículo; asimismo, el vernakalant no inhibe los canales de K^+ de activación lenta (K_s), que están más implicados en la repolarización ventricular ni parece bloquear a los canales de Ca^{2+} .

Varios ensayos clínicos controlados con placebo han demostrado que el vernakalant es eficaz en la conversión rápida de la fibrilación auricular al ritmo sinusal en los primeros 90' tras el inicio de la administración IV, con un 51% de los pacientes vs. 4% con placebo, con una media de respuesta de 11' vs. 32') en pacientes con episodios de fibrilación auricular con >3 h y ≤7 días, que son incluso mejores cuando el episodio tiene <48 h de duración (61% vs. 5%). La cardioversión farmacológica conseguida con vernakalant en estos pacientes se mantuvo en un 93% de ellos al menos una semana después de la administración del fármaco.

En pacientes con episodios de fibrilación auricular de <3 h y ≤ 72 h de duración apareci-

dos entre 1 y 7 días después de cirugía cardiaca (*bypass* coronario y/o cirugía valvular) la tasa de conversión a ritmo sinusal fue también elevado (47%), aunque la tasa de respuesta registrada con placebo fue mayor que en el grupo anterior de pacientes (14%), aunque la diferencia fue estadísticamente significativa (con tiempos medios de conversión de 12' vs. 30'). Un 57% de los pacientes sometidos a cirugía que fueron convertidos a ritmo sinusal con vernakalant lo mantuvieron al menos una semana. No parece que el vernakalant, en caso de fracaso terapéutico, afectase a la respuesta de los pacientes a una subsiguiente cardioversión eléctrica.

Estas tasas de conversión a ritmo sinusal están en la misma línea que las obtenidas con flecainida y otros antiarrítmicos (*del Arco, 2005*), destacando en cualquier caso la rapidez de respuesta (11-12') al vernakalant. La comparación directa con amiodarona parece mostrar una clara superioridad de vernakalant, aunque no parece que la amiodarona sea el mejor comparador directo posible (la flecainida hubiera sido una opción claramente preferible), dado que su acción es más lenta que la flecainida aunque es cierto que la amiodarona tiene un espectro de utilidades mayor. En este sentido, las guías clínicas actuales recomiendan flecainida o propafenona preferentemente en fibrilación auricular de corta duración (hasta una semana de duración) en pacientes sin lesiones cardíacas estructurales, reservándose la amiodarona para aquellos con lesiones estructurales cardíacas.

Con todo, la rapidez de respuesta obtenida con el vernakalant le hace ser una opción interesante para aquellos pacientes con sintomatología marcada asociada a la fibrilación auricular. Por otro lado, su perfil de seguridad es moderado, con frecuentes efectos adversos aunque en general poco relevantes (disgeusia, estornudos, parestesia etc.). Uno de los más relevantes es la hipotensión, que puede ser adecuadamente manejada y tiende a ser más común en pacientes con hipotensión previa o historial de insuficiencia cardíaca.

Por lo que se refiere al potencial arritmogénico del vernakalant, parece ser pequeño, al menos en comparación – indirecta – con otros agentes utilizados en la misma indicación. Aunque solo la experiencia clínica determinará el auténtico valor relativo del nuevo fármaco en este sentido, es importante tener en cuenta que su peculiar mecanismo de acción hace del vernakalant el primero de una nueva línea de agentes convertidores al ritmo sinusal para pacientes con fibrila-

ción auricular con una acción preferente sobre las aurículas, que resulta en un enlentecimiento del potencial de acción auricular, sin afectación significativa del intervalo QT del electrocardiograma ni del periodo refractario ventricular, minimizando los riesgos proarrítmicos asociados a los antiarrítmicos utilizados hasta ahora en esta indicación.

G. TERAPIA GENITOURINARIA

TADALAFILO
▷ADCIRCA (<i>Lilly</i>)
G04BE. Preparados urológicos: fármacos para la disfunción eréctil.

El tadalafilo es un inhibidor selectivo de la *fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5)*, análogo del sildenafil, que ha sido autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II y III (clasificación de la OMS) idiopática o asociada con enfermedades del tejido conectivo, en adultos, para mejorar la capacidad de ejercicio.

El efecto inhibitorio del tadalafilo sobre la PDE5 impide la degradación de GMPc y, con ello, facilita la relajación de la vasculatura pulmonar que se manifiesta como una vasodilatación del lecho vascular pulmonar. EL GMPc es degradado por la acción de los diversos tipos de *fosfodiesterasas (PDE)* y, en el caso de las células musculares de los vasos pulmonares, la forma de PDE predominante es la de tipo 5 (PDE5). La hipertensión arterial pulmonar se asocia con una deficiente liberación de óxido nítrico (NO) por parte del endotelio vascular y la correspondiente reducción de las concentraciones de la forma cíclica del monofosfato de guanosina (GMPc) en el interior de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos pulmonares, de ahí que la acción del tadalafilo vaya encaminada a mantener los niveles de GMPc.

El tadalafilo viene a incorporarse a la terapéutica farmacológica de la hipertensión pulmonar, con un perfil farmacológico y toxicológico equiparable, en principio, al del sildenafil aunque con mucha menos experiencia clínica. Ciertamente, el tadalafilo presenta la ventaja de requerir una única administración oral diaria, frente a las tres del sildenafil, algo que siempre es valorable para la comodidad y cumplimiento terapéutico de los pacientes.

J. TERAPIA ANTIINFECCIOSA SISTÉMICA

BOCEPREVIR

▷VICTRELIS (MerckSharpDohme)

J05AE. Antivirales: inhibidores de la proteasa.

El boceprevir es un agente antiviral, que actúa selectivamente previniendo la replicación de los virus de la hepatitis C (VHC), mediante la inhibición de la proteasa NS3 implicada en el fraccionamiento de la poliproteína que es codificada por el ARN viral. Ha sido autorizado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

Los datos aportados por los estudios clínicos indican claramente que la adición del fármaco a la única terapia estándar actualmente existente (interferón o peginterferón alfa, más ribavirina) mejora notablemente la respuesta, cuantificada como *respuesta virológica sostenida (RVS)*, ampliando entre un 30% y un 40% la respuesta, con una elevada significación tanto estadística como clínica. Por otro lado, los pacientes *naïve* (no tratados previamente) se benefician de un acortamiento de la duración del tratamiento estándar, pasando de 48 a 28 semanas, con mejora en la eficacia y en la seguridad (se ahorran 20 semanas de tratamiento con interferón alfa y ribavirina). Asimismo, la eficacia de la adición de boceprevir al tratamiento estándar en pacientes parcialmente refractarios a éste o en aquellos que experimentan recidivas tras él, también ha sido robustamente demostrada, lo que amplía sustancialmente el abanico de pacientes potencialmente beneficiados.

Desde el punto de vista de la seguridad, el boceprevir supone – no hay que olvidar que se utiliza además del tratamiento estándar, no en lugar de éste – un incremento significativo de la incidencia de efectos adversos, incluyendo los más graves, si bien la tasa de suspensiones del tratamiento por este motivo no es significativamente diferente del tratamiento estándar. De todos ellos, el principal problema es la anemia, que requiere la administración de epoetina o análogos, con el consiguiente aumento de efectos adversos, de molestias para el paciente y de los costes del tratamiento.

La incorporación del boceprevir al arsenal terapéutico fue valorada como una innovación importante, por todo lo indicado anteriormente y, especialmente, porque hasta el momento de su

comercialización no existía ninguna otra alternativa disponible (aunque el telaprevir, de Janssen Cilag, acaba de ser comercializado en España). Es importante tener en cuenta que la prevalencia de la hepatitis C en España se sitúa en el 1,2-1,9%, lo que supondría un número de personas infectadas de entre 500.000 y 900.000, haciendo que sea la enfermedad hepática más común en nuestro país. Habida cuenta de que hasta un 85% de las infecciones agudas se cronifican y que de éstas, en torno al 20% pueden evolucionar a cirrosis al cabo de 20-25 años, con un riesgo anual de evolución a carcinoma hepatocelular del 1-4%, haber mejorado en 30-40 puntos porcentuales las tasas de respuesta virológica sostenida supone un notable avance en términos terapéuticos y de salud pública.

La aparición del boceprevir como cabeza de serie de una nueva línea de agentes antivirales frente al VHC basada en la inhibición de las proteasas del VHC implicadas en la activación de las proteínas virales, evoca un evidente paralelismo farmacológico y terapéutico con la introducción a mediados de los años 90 del pasado siglo de los inhibidores de la proteasa del VIH (saquinavir, etc.), que revolucionaron la terapia del SIDA, permitiendo el desarrollo de las denominadas TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad).

L. TERAPIA ANTIINFECCIOSA SISTÉMICA

BENDAMUSTINA

▷LEVACT (Mundipharma)

L01AA. Citostáticos: agentes alquilantes: mostazas nitrogenadas.

La bendamustina es un agente antineoplásico que forma parte del grupo de los antineoplásicos electrofílicos y, en particular, de los agentes alquilantes de tipo mostaza nitrogenada, autorizado para el tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina; para el tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab; para el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un

autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

La bendamustina conduce a la formación de especies químicas de carácter electrofílico intensamente reactivas, capaces de unirse a las bases nucleicas (nucleótidos) del ADN para conducir a la formación de "puentes alquílicos" entre dichas bases, lo que da lugar a una grave interferencia con los procesos de transcripción y replicación del ADN, deteniendo el ciclo de las células afectadas en la fase S (síntesis de ADN).

Puede resultar sorprendente que a estas alturas se comercialice una nueva mostaza nitrogenada, especialmente si se tiene en cuenta que la molécula fue sintetizada en 1963; sin embargo, este tipo de fármacos sigue teniendo un importante papel en la quimioterapia de diversas formas de cáncer: el clorambucilo y la ciclofosfamida fueron comercializados hace más de medio siglo y forman parte de diversos regímenes quimioterápicos de primera línea. Sea como fuere, se trata de una aportación de relativo interés, más terapéutico que farmacológico, sobre todo por su potencial utilidad en cuadros intolerantes y/o refractarios a las terapias antineoplásicas de elección actuales.

CABAZITAXEL
▷JEVTANA (<i>Sanofi Aventis</i>)
L01CD. Citostáticos: alcaloides de plantas y otros productos naturales: taxanos.

El cabazitaxel es un antineoplásico del grupo de los taxanos, autorizado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel. Actúa afectando irreversiblemente a los microtúbulos celulares, inhibiendo la despolimerización y induciendo una polimerización anómala de las tubulinas; los microtúbulos formados así presentan más puntos de crecimiento que los fisiológicos, con lo que son más cortos y menos tubulares. El resultado es la formación de auténticos nudos entre los microtúbulos formados, hasta el punto de hacerlos no funcionales. Con ello se impide la división celular y el resto de actividades en las que están implicados los microtúbulos, entre ellas la angiogénesis y la metástasis tumoral.

Un agente algo más eficaz que la mitoxantrona, pero también más tóxico, para el tratamiento de los cuadros de cáncer metastático de próstata, una condición con un evidente mal pronóstico.

FINGOLIMOD
▷GILENYA (<i>Novartis</i>)
L04AA. Inmunosupresores selectivos.

El fingolimod es, previa transformación en el fosfato correspondiente, un modulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en la superficie de los linfocitos, al que se une con alta afinidad, actuando como un antagonista funcional al inducir su desacoplamiento o internalización, lo cual se traduce en una reducción de la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides y, en consecuencia, también la infiltración de los linfocitos al sistema nervioso central. En definitiva, se reduce el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con esclerosis múltiple. El fingolimod ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para pacientes tratados con interferón beta o aquellos con una evolución rápida.

Los datos clínicos han mostrado una reducción comparada de la tasa anual de recidivas del 52% para el fingolimod 0,5 mg y del 38% para la dosis de 1,25 mg, en comparación con el interferón beta-1a. También se observa una tendencia a reducir el número de nuevas lesiones T2 o nuevamente agrandadas en relación al interferón.

Es importante tener en cuenta que se han descrito efectos teratogénicos y embriotóxicos en roedores, lo que condiciona su uso en mujeres fértiles al empleo de métodos anticonceptivos eficaces.

Lamentablemente, no se dispone de estudios directamente comparativos con natalizumab, aunque el análisis en paralelo de los datos correspondientes a la eficacia del natalizumab en cuadros de esclerosis múltiple recidivante remitente mostraron resultados similares o incluso algo favorables al natalizumab, pero siempre sin perder la perspectiva de que cualquier comparación de datos en paralelo (en estudios separados) siempre debe ser valorada de forma extremadamente prudente.

Un elemento interesante adicional es que el fingolimod es el primer medicamento modificador de la evolución de la esclerosis múltiple que puede ser administrado por vía oral, con una única dosis diaria. Esto es, sin duda, un avance de cara a la mejor adherencia al tratamiento, aunque no hay que olvidar que el natalizumab solo requiere una única administración mensual; eso sí, por vía intravenosa.

HIDROXICARBAMIDA
▷SIKLOS (Rovi)
L01XX. Citostáticos: otros.

La hidroxycarbamida es un agente citotóxico autorizado, como medicamento huérfano, para la prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, como el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de dos años, que padecen anemia drepanocítica sintomática. Su mecanismo terapéutico en la drepanocitosis es muy complejo y posiblemente implica varios complementarios: incremento de la concentración de hemoglobina fetal, que interfiere con los procesos de polimerización de la hemoglobina drepanocítica (HbS) implicados en la reducción de la flexibilidad de los eritrocitos drepanocíticos y el incremento de su adherencia al endotelio vascular; precursor de óxido nítrico (NO), implicado en el mantenimiento del tono vascular en los pacientes drepanocíticos, así como un posible efecto inhibidor de la polimerización de la hemoglobina drepanocítica (HbS), inhibición de la agregación plaquetaria; reducción del recuento de leucocitos neutrófilos, debido a su tendencia a adherirse al endotelio vascular, incrementando las dificultades para el flujo de los eritrocitos falciformes (drepanocíticos) a través de los capilares y otros vasos de pequeño calibre, además de aumentar la viscosidad sanguínea y de liberar citocinas de carácter inflamatorio y radicales libres de oxígeno, muy tóxicos.

La incorporación de la hidroxycarbamida al tratamiento preventivo de las crisis dolorosas vaso-oclusivas asociadas a la drepanocitosis constituye una innovación interesante, dado que existen pocas alternativas farmacológica para ello, reduce drásticamente la incidencia de estos episodios, los requerimientos de transfusiones sanguíneas, las tasas de hospitalización por cualquier causa e incluso la mortalidad en estos pacientes. Con todo, las transfusiones sanguíneas siguen siendo un complemento importante (especialmente la exanguinotransfusión), sobre todo cuando hay un deterioro clínico manifiesto en el paciente o cuando éste tiene un historial de patologías pulmonares o cardíacas que desaconsejan la utilización de hidroxycarbamida durante largos periodos. Aunque la autorización de la hidroxycarbamida solo se ha realizado por el momento para pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de dos años, un reciente estudio doblemente ciego y controlado con placebo (Wang, 2011) ha demostrado claramente la utilidad del fármaco en condiciones de relativa seguridad en pacientes entre 9 y 18 meses de edad, con independencia de su grado de afectación clínica.

MIFAMURTIDA
▷MEPACT (Takeda)
L03AX. Inmunoestimulantes: otros.

La mifamurtida es un agente inmunoestimulante, autorizado como *medicamento huérfano* para el tratamiento, en combinación con quimioterapia, del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa.

La mifamurtida es un derivado sintético del muramil dipéptido (MDP), un inmunoestimulante natural presente en la pared celular de las especies de *Mycobacterium*. Administrada dentro de liposomas, éstos son captados por macrófagos y monocitos, en cuyo interior la mifamurtida es liberada tras la degradación del liposoma, desarrollando efectos inmunoestimulantes similares al MDP natural al actuar como un ligando específico del NOD2, una proteína que induce la activación del Factor de Transcripción Kappa B (NF-kappa B), implicado en la respuesta inmune y en los procesos inflamatorios celulares. La activación de los monocitos y macrófagos en esta línea se relaciona con un incremento de su actividad tumoricida, habiendo demostrado experimentalmente ser susceptibles de destruir diversas células alogénicas y autólogas tumorales, sin ejercer toxicidad aparente sobre las células normales.

Hace bastante tiempo que la quimioterapia del osteosarcoma no experimenta avances significativos; concretamente, desde la incorporación del metotrexato en dosis elevadas y, también, de la ifosfamida. Sin embargo, la incorporación de un agente inmunoestimulante como la mifamurtida plantea algunas expectativas y, en no menor medida, dudas. Para empezar, la mifamurtida es un agente inmunoestimulante cuyo mecanismo real tumoricida está lejos de estar aclarado en términos farmacodinámicos. Parece obvio que podría existir algún grado de interacción entre algunos de los agentes citotóxicos empleados en los regímenes quimioterápicos, con un marcado acción mielosupresora (la ifosfamida, por ejemplo) y la mifamurtida, que actúa potenciando la actividad citotóxica (tumoral) de macrófagos y monocitos, cuyo número es drásticamente reducido por la quimioterapia.

Más allá de estas dudas de índole farmacodinámica, los datos clínicos tampoco parecen excesivamente concluyentes. Considerando el elevado *ratio del coste-efectividad incremental* de la mifamurtida, influido por lo marginal del beneficio clínico aportado, parece razonable hacer una selección muy cuidadosa de los pacientes candidatos a su uso.

No obstante, la mifamurtida supone una línea farmacológica que, si no completamente original, profundiza en un campo poco conocido y menos aun explotado clínicamente. No el balde, varios estudios *in vitro* han mostrado que la mifamurtida es capaz de potenciar la actividad tumoricida de macrófagos y monocitos humanos sobre células neoplásicas de melanoma, ovarios, colon y riñón.

PAZOPANIB
▷VOTRIENT (GlaxoSmithKline)
L01XE. Citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa

Pazopanib es un agente antitumoral del grupo de los *inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)*, que ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas. Actúa bloqueando la *tirosina cinasa* acoplada a diversos de receptores celulares, inhibiendo la proliferación, angiogénesis y progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas. En estudios *in vitro* la potencia inhibitoria relativa de *tirosina cinasas* para el pazopanib parece diferir parcialmente de la de otros agentes del mismo grupo, como sunitinib y sorafenib, aunque más en la potencia de inhibición (algo mayor que sunitinib, en términos equimoleculares, y similar que sorafenib para VEGFR; similar a sunitinib y menor que sorafenib para PDGFR).

Un nuevo inhibidor de *tirosina cinasas* que se incorpora al grupo de opciones posibles para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastático, en el que, afortunadamente, ya se dispone de varios agentes del mismo o de otros grupos farmacológicos tanto para la primera como para la segunda línea de tratamiento, sin que aparentemente incorpore elementos significativamente innovadores.

TIOTEPA
▷TEPADINA (Adienne)
L01AC. Citostáticos. Agentes alquilantes: etilenoiminas

Tiotepa es un agente antineoplásico e inmunosupresor del grupo de los agentes alquilantes, autorizado como medicamento huérfano, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, con o sin radiación corporal total, como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo

en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas, así como cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte con TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Su eficacia en estas indicaciones ha sido confirmada en una pléyade de más de 100 pequeños estudios clínicos, la mayoría de ellos metodológicamente poco exigentes, ya que se trataba en muchos casos de estudios no controlados y de simples descripciones clínicas. Con todo, las acumulación de datos muestran una evidencia insoslayable, reforzada por la amplia experiencia de uso clínico de varias décadas.

La utilización de tiotepa como tratamiento acondicionador para el trasplante de células hematopoyéticas progenitoras viene a reforzar el arsenal farmacológico disponible para este procedimiento, cada vez más común y con más indicaciones terapéuticas. En este tipo de trasplantes, con especial énfasis en el trasplante autólogo, la eficacia del injerto de células hematopoyéticas progenitoras depende casi exclusivamente – sujeta la compatibilidad celular – del tratamiento acondicionador. Por este motivo, la experiencia clínica del tiotepa en este tipo de tratamiento estaba excepcionalmente atomizada y se ha hecho un importante esfuerzo de sistematización clínica para llegar a demostrar que, en realidad, se trata de un medicamento de interés, con un potencial terapéutico relevante aunque restringido a las condiciones de autorización y delimitado por su notable, aunque manejable, toxicidad.

VINFLUNINA
▷JAVLOR (Pierre Fabre)
L01CA. Citostáticos: alcaloides de la vinca y análogos.

La vinflunina es un antineoplásico análogo de los alcaloides citotóxicos de la vinca rosada o de Madagascar (*Catharanthus roseus* o *Vinca rosea*), especialmente relacionada con la vinorelbina, que ha sido autorizada como monoterapia de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastático de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.

La vinflunina, como el resto de alcaloides citotóxicos de la vinca y sus derivados y análogos, interacciona selectivamente con la tubulina, proteína constituyente de los microtúbulos, ligándose de forma selectiva con los dímeros proteicos e impidiendo su polimerización para formar los microtú-

bulos, aunque de una forma algo diferente a como lo hacen los derivados más antiguos (vinblastina y vincristina). La acción supone la detención del ciclo celular en la fase G2/M, provocando la muerte celular mediante la inducción de apoptosis.

Actualmente no existe una terapia estándar para pacientes con cáncer avanzado o metastático de células transicionales del tracto urotelial. Tienen una supervivencia global media de alrededor de 4 meses, a los que vinflunina incrementa algo más de dos, con una toxicidad manejable. Ciertamente, la vinflunina no puede valorarse como una novedad sustancial, habida cuenta de la modestia de sus efectos clínicos y de que forma parte de una familia ya muy consolidada de agentes antineoplásicos, pero en cualquier caso, un incremento de dos meses de vida en pacientes con muy mal pronóstico supone una aportación no desdeñable.

M. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

COLAGENASA
▷XIAPEX (Pfizer)
M09AB. Otros fármacos para alteraciones músculo-esqueléticas: enzimas.

La combinación de dos colagenasas del *Clostridium histolyticum* facilita la rotura enzimática de la banda o cordón de Dupuytren al hidrolizar los colágenos de tipo I y III, que constituyen la mayoría del colágeno acumulado en esta localización patológica. Por este motivo, ha sido autorizada para el tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presenten un cordón palpable.

La inyección local del fármaco produce un efecto localizado en el mismo punto de inyección, con una difusión muy limitada de los enzimas a través del tejido fibrótico circundante. Asimismo, parecen preservarse las estructuras neurovasculares superficiales y las fibras elásticas en las áreas donde el colágeno es hidrolizado. A pesar de que las dos colagenasas del *Clostridium histolyticum* podrían tener cierto efecto hidrolítico sobre el colágeno soluble de tipo IV presente en las membranas basales, no parece existir ningún efecto lítico significativo sobre ellas. En definitiva, parece tener un potencial muy limitado de dañar a los tejidos sanos próximos o incluso aquellos dentro de la banda de Dupuytren.

La eficacia de la combinación de las dos colagenasas del *Clostridium histolyticum* ha sido claramente demostrada frente a placebo, con

tasas de éxito clínico que oscilan entre un 44% y un 64% vs. 4,8-6,8% con placebo, alcanzando tras una media de 1,5 inyecciones. Estas cifras son comparables a las alcanzadas con la cirugía abierta (fasciectomy parcial), pero netamente mejores que con fasciotomía percutánea con agujas. Además, parece evidente la relativa comodidad de aplicación, que no requiere hospitalización ni cuidados quirúrgicos, y la menor tasa de complicaciones y riesgos para el paciente con la inyección local de colagenasas, la *fasciectomy enzimática percutánea*, cuyo perfil toxicológico es de leve a moderado y transitorio, de ahí que se constituya en una interesante alternativa a la cirugía y, en especial, a la fasciotomía percutánea con agujas.

DENOSUMAB
▷PROLIA (Amgen)
M05BX. Preparados para el tratamiento de enfermedades óseas: otros fármacos que afectan a la estructura y a la mineralización ósea.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al RANKL (*Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B*), impidiendo la unión al receptor (RANK) y, con ello, la diferenciación, supervivencia y fusión de las células precursoras de osteoclastos, así como la activación de los osteoclastos maduros, acortando su vida útil; en definitiva, actúa reduciendo la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Ha sido autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, así como para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Los fármacos de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica son los bisfosfonatos, y en particular alendronato y risedronato. Su eficacia ha sido contrastada tanto en términos de mejora de la densidad mineral ósea como de reducción del riesgo de fracturas; pero, aunque su uso por vía oral es claramente preferible a otras vías de administración, no está exento de problemas para los pacientes, lo cual limita la adherencia al tratamiento. Por tanto, cualquier medida para facilitar la adherencia haciendo más cómoda la administración, podría ser una evidente ventaja.

Por ello, un fármaco que solo requiere una administración semestral por vía subcutánea

(autoadministrada por el propio paciente) puede representar una mejora importante en un tratamiento que tiene un carácter crónico (de hecho, la supresión del mismo determina un descenso de la densidad mineral ósea hasta niveles previos al tratamiento). No se trata de desplazar a los bisfosfonatos u otros tratamientos que sean eficaces y bien tolerados por los pacientes, pero el denosumab es una alternativa sólida en osteoporosis postmenopáusica, en especial en aquellas con alto riesgo de fracturas y cuando existen problemas de eficacia y/o tolerabilidad en los tratamientos anteriores.

FEBUXOSTAT
▷ADENURIC (<i>Menarini</i>)
M04AA. Antigotosos: inhibidores de la síntesis de ácido úrico

El febuxostat es un inhibidor selectivo de la *xantina oxidasa*, autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que se haya producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa). Aunque el mecanismo es similar al del alopurinol, no es exactamente igual ya que el febuxostat parece unirse a la *xantina oxidasa* en una zona diferente a donde lo hace el alopurinol.

El febuxostat es una buena noticia por su potencia hipouricemiente y no parece requerir un ajuste complicado de la posología, ni siquiera en pacientes con insuficiencia renal (el tradicional *talón de Aquiles* del alopurinol). Tampoco se ha asociado hasta ahora con las manifestaciones de hipersensibilidad observadas con el alopurinol, aunque tiene su particular *zona de sombra* en los pacientes con historial de patología cardiovascular grave (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca). En definitiva, el febuxostat es una interesante alternativa al veterano alopurinol (con medio siglo a cuestas), aunque no tiene que considerarse necesariamente su sucesor natural, al menos en los pacientes donde el alopurinol mantenga una respuesta terapéutica eficaz en términos de cociente beneficio/riesgo, considerando que ambos medicamentos tienen, básicamente, el mismo mecanismo farmacológico. Sin embargo, sí es una clara alternativa en aquellos con intolerancia al alopurinol o donde éste esté contraindicado (insuficiencia renal grave) o cuando exista riesgo de interactuar significativamente con otros medicamentos.

N. SISTEMA NERVIOSO

ESLICARBAZEPINA
▷ZEBINIX (<i>Bial</i>)
N03AF. Antiepilépticos: carboxamidas.

La eslicarbazepina es un agente antiepiléptico que ha sido autorizado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria. Se trata del principal metabolito activo de la carbamazepina y de la oxcarbazepina. Actúa uniéndose con gran afinidad a los canales de sodio dependientes del voltaje, presentes en las membranas neuronales, estabilizando la configuración inactiva de estos y, por consiguiente, retrasa la recuperación de su configuración activa. Como consecuencia de ello, se reduce la frecuencia de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas hiperexcitadas y, de esta manera, se dificulta la propagación de la descarga neuronal repetitiva a partir del foco epileptógeno y la aparición de crisis convulsivas. Presenta una afinidad hacia la forma inactivada de dichos canales es similar a la de la carbamazepina, pero es tres veces menor que ésta hacia la forma de reposo, lo que parece sugerir que la eslicarbazepina tiene una menor tendencia a unirse a neuronas normalmente activas y, por ello, podría producir una incidencia menor de efectos adversos neurológicos que la carbamazepina y la oxcarbazepina. A diferencia de la carbamazepina, ni la eslicarbazepina ni la oxcarbazepina son susceptibles de formar el metabolito 10,11-epoxi, responsable de algunos de los efectos colaterales neurotóxicos más graves de la carbamazepina.

En resumen, la eslicarbazepina podría ser definida como *una forma refinada de carbamazepina, un paso más allá de la oxcarbazepina*. Aunque no se dispone de ningún ensayo clínico directamente comparativo entre eslicarbazepina, puede considerarse que es mejor tolerada y es algo más efectiva que la oxcarbazepina. Además, requiere una única administración diaria, lo que siempre es un factor teóricamente favorable para un mejor cumplimiento terapéutico del paciente.

NABIXIMOLES
▷SATIVEX (<i>Almirall</i>)
N02BG. Analgésicos y antipiréticos: otros.

Nabiximoles es un extracto de cáñamo indiano (*Cannabis sativa*) constituido fundamentalmente por

dronabinol (tetrahidrocannabinol, THC) y cannabidiol (CBD), capaz de reducir la rigidez de las extremidades y mejorar la función motora en pacientes con esclerosis múltiple, por lo que ha sido autorizado para el tratamiento adicional para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada a grave que no respondan de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos y que hayan mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante el periodo inicial de prueba del tratamiento.

El mecanismo antiespástico parece que podría depender de la adición de varios procesos, tanto a nivel central como periférico. En este sentido, tanto el dronabinol como el cannabidiol son agonistas de los receptores de cannabinoides (CB) y, en el caso de los receptores CB1, están presentes en elevada concentración en las terminaciones nerviosas, tanto centrales como periféricas, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores, protegiendo de esta manera al sistema nervioso contra la sobreactivación o la sobreinhibición provocada por los neurotransmisores. Es especialmente relevante su abundancia en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal).

Los datos clínicos no indican un efecto antiespástico especialmente intenso, ni siquiera útil para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, es importante no perder de vista que la espasticidad es un elemento intensamente discapacitante para los pacientes con esclerosis múltiple, que empeora notablemente su calidad de vida. Además, los tratamientos antiespásticos actuales (baclofeno, gabapentina, diazepam, etc.) están lejos de ser una solución óptima al problema y, por si eso fuera poco, existe una franja de pacientes que no responden a estos últimos fármacos. Es justamente este grupo el que puede beneficiarse – siquiera modestamente y previa comprobación – de la eficacia de nabiximoles, dado que otras alternativas tampoco resultan especialmente atractivas, como la administración intratecal de baclofeno o las inyecciones de toxina botulínica.

RETIGABINA
▷TROBALT (GlaxoSmithKline)
N03AX. Antiepilepticos: otros.

La retigabina es un activador de determinados canales de potasio presentes en las neuronas, provocando la estabilización del potencial

de la membrana neuronal en reposo, facilitando con ello el control de la excitabilidad eléctrica de las neuronas y, en consecuencia, reduciendo el riesgo de aparición y/o transmisión de descargas de potenciales de acción epileptógenos. Además, la retigabina parece reducir el tono glutamatérgico a través de efectos neuroinhibitorio gabaérgico, tanto directos como indirectos. Ha sido autorizada para el tratamiento complementario de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos a partir de 18 años de edad con epilepsia.

La retigabina aporta un nuevo mecanismo de acción en el ámbito de los antiepilepticos, lo que permite abrir el abanico de opciones terapéuticas, algo especialmente relevante en el ámbito de los pacientes epilepticos refractarios a las terapias convencionales. Aunque se ha descrito un posible efecto neuroprotector, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, de momento se desconocen sus repercusiones clínicas.

TAPENTADOL
▷PALEXIA (Grünenthal)
N02AX. Analgésicos opioides: otros .

El tapentadol es un analgésico opioide estrechamente relacionado con el tramadol, que ha sido autorizado para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide. Es un agonista de los receptores opioides mu (μ , ROM), impidiendo la transmisión nociceptiva. Además, inhibe la recaptación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas, incrementando la concentración de noradrenalina en el espacio sináptico, lo que se traduce en una mayor activación de los receptores α_2 adrenérgicos postsinápticos que forman parte de los sistemas endógenos nerviosos que controlan el dolor en el asta posterior de la médula espinal. Ambos mecanismos parecen contribuir de forma complementaria a la eficacia del tapentadol sobre el dolor, tanto de tipo nociceptivo como neuropático. Aunque el perfil farmacológico del tapentadol parece superponible al del tramadol, su potencia analgésica le sitúa a la altura de opioides como la oxicodona, la morfina o la hidromorfona. Este parece ser uno de los motivos por los que la experimentación clínica con tapentadol se ha basado en la comparación con oxicodona.

El doble mecanismo de acción del tapentadol (aunque, en realidad, el “peso” del efecto

analgésico parece descansar especialmente en la acción agonista opioide) podría permitir controlar procesos dolorosos intensos con una menor contribución opioide y, por tanto, con un perfil toxicológico más benigno, aprovechando la modulación adrenérgica. Ciertamente, algunos antidepresivos, como imipramina, clomipramina o duloxetina, o incluso antiepilépticos y corticosteroides, son utilizados como terapia complementaria a los analgésicos opioides en cuadros dolorosos especialmente resistentes, permitiendo el control del dolor en la mayoría de los pacientes. No obstante, conviene no olvidar que el componente de inhibición de la receptación de monoaminas del tapentadol podría llegar a provocar o contribuir a desencadenar un síndrome serotoninérgico.

Aunque algunos autores identifican al tapentadol como el primer representante de una nueva clase de analgésicos denominada MOR-NRI (*mu opioid receptor-noradrenaline reuptake inhibitor*), en realidad esta clase estaba ya "inventada" con el tramadol, bien entendido que este último tiene un efecto analgésico notablemente inferior al tapentadol; de hecho, el tramadol solo está autorizado en dolores leves a moderados, mientras que el tapentadol lo está en dolores intensos. Con todo, el tapentadol parece profundizar en la línea de los analgésicos de acción mixta, con resultados clínicos razonablemente buenos y con un margen de seguridad aparentemente algo más benigno que el otros opioides convencionales equipotentes.

R. APARATO RESPIRATORIO

BILASTINA
▷BILAXTEN (<i>Faes</i>)
R06AX. Antihistamínicos, uso sistémico: otros

La bilastina es un agente antihistamínico que ha sido autorizado para el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Está químicamente relacionada con otros agentes antihistamínicos, particularmente con la ebastina, la terfenadina y la fexofenadina. La bilastina presenta una elevada afinidad hacia los receptores H₁, a los que bloquea; por el contrario, carece de efectos significativos sobre otros receptores de la histamina (H₂ y H₃), serotonina, acetilcolina, adre-

nalina, bradisinina, leucotrienos o canales de calcio. Reduce la vasodilatación arteriolar y permeabilidad vascular incrementada de las vénulas postcapilares, fenómenos típicamente asociados a la liberación de histamina por los mastocitos y otras células implicadas en la reacción inmunológica.

La bilastina aparece como un excelente antihistamínico que hace lo que tiene que hacer – reducir los síntomas asociados a la rinitis alérgica y a la urticaria – y con un riesgo muy bajo de que haga lo que no tiene que hacer – arritmias y otros efectos adversos potencialmente graves –. Dicho esto, la bilastina no parece aportar nada innovador frente a otros antihistamínicos con igual eficacia y similar margen de seguridad, que ya llevan comercializados algunos años.

ROFLUMILAST
▷DAXAS (<i>Nycomed</i>)
R03DX. Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares: Otros.

El roflumilast es un inhibidor selectivo de la *fosfodiesterasa* de tipo 4 (PDE4), indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

Las diversas variantes de PDE4 está implicadas en el metabolismo del AMPc en diversas células inmune e inflamatorias, tales como eosinófilos, basófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células musculares lisas bronquiales, neuronas y células epiteliales bronquiales y cutáneas. Por ello, la inhibición de la PDE4 por el roflumilast permite reducir la liberación de diversos mediadores inflamatorios (leucotrieno B₄, LTB₄; interleucinas: IL-2, IL-4, IL-5; factor de necrosis tumoral alfa, TNFα; interferón gamma, IFNγ; etc.); asimismo, reduce significativamente la producción de anión superóxido (radicales libres de oxígeno, altamente reactivos) por diferentes células. Además de su actividad antiinflamatoria, el roflumilast mejora el aclaramiento mucociliar de los pulmones. En definitiva, se trata de un mecanismo de acción muy complejo y no dilucidado por completo en relación a los efectos múltiples de la inhibición de la PDE4, relativamente ubicua.

El roflumilast es un fármaco capaz de reducir la incidencia de exacerbaciones graves o muy graves en pacientes con EPOC e historial de exacerbaciones frecuentes. Estas constituyen un problema médico muy relevante, ya que requieren una atención rápida

y especializada e incluso la hospitalización. Es interesante también el hecho de ser un medicamento que es cómodamente administrado por vía oral en una única dosis diaria, algo especialmente valorable en pacientes intensamente polimedcados. Inaugura una nueva línea farmacológica, los inhibidores selectivos de la PDE4, lo cual representa siempre una buena noticia porque amplía el abanico de posibilidades terapéuticas y ofrece potencialidades de interés.

S. ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

DEXAMETASONA (IMPLANTE)

▷OZURDEX (*Allergan*)

S01BA. Oftalmológicos. Antiinflamatorios: corticosteroides.

El implante intravítreo de dexametasona ha sido autorizado para el tratamiento en adultos del edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR); y para el tratamiento de la inflamación que se presenta como uveítis no infecciosa en el segmento posterior del ojo. El implante debe ser administrado por un oftalmólogo con experiencia en inyecciones intravítreas.

A nivel de edema macular, la dexametasona liberada por el implante intravítreo reduce la inflamación, inhibiendo el edema, la deposición de fibrina, la fuga capilar y la migración fagocitaria. Asimismo, inhibe la expresión del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular, presente en elevadas cantidades en el edema macular, y la liberación de prostaglandinas y de otros potentes mediadores del edema macular.

La reducción de la agudeza visual provocada por el edema macular tiene importantes efectos negativos sobre la calidad de vida de los pacientes, por lo que disponibilidad de un tratamiento eficaz que permita recuperar la agudeza visual y limitar la pérdida de ésta tras una oclusión venosa retiniana, es relevante terapéuticamente. Sin embargo, las tasas de respuesta obtenidas con el implante intravítreo de dexametasona – en torno a un 30% para el parámetro de referencia en el mejor momento – no parece que sean muy elevadas, aunque superen ampliamente el control inactivo (11%). Por otro lado, existen otras opciones terapéuticas autorizadas para el tratamiento del edema macular. En concreto, el ranibizumab

(Lucentis®) está autorizado para esta indicación al ser un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva, con una elevada afinidad y de forma prácticamente irreversible al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Extravascular A, impidiendo su acoplamiento a sus receptores y con ello la proliferación de células endoteliales y la neovascularización, así como la exudación vascular retiniana. Se utiliza en forma de inyección intravítrea, una vez al mes, aunque la posología propuesta del implante de dexametasona (una vez cada seis meses) es, obviamente, más satisfactoria considerando que ambos requieren una administración especializada en términos similares.

Sea como fuere, el implante intravítreo de dexametasona supone una ampliación del abanico terapéutico en el edema macular, aunque se está todavía lejos de obtener una solución amplia y duradera del problema.

V. VARIOS

⁷⁵Se ÁCIDO TAUROSELCLÓLICO

▷SeHCAT (*GE Healthcare*)

V09DX. Radiofármacos para diagnóstico: otros fármacos para el sistema hepático y retículo endotelial

El selenio [⁷⁵Se] ácido tauroselclólico es un radiofármaco que contiene ⁷⁵Se, un isótopo radiactivo que emite fundamentalmente rayos gamma. Se trata de un análogo del ácido tauroselclólico, un ácido biliar natural, y como éste, es reabsorbido en el intestino. Tras la administración de la cápsula de gelatina conteniendo el radiofármaco, se practican dos escintigramas, con una separación de una semana, para determinar su cinética de retención/elminación de los ácidos biliares.

Ha sido autorizado para la evaluación de la malabsorción de ácidos biliares y la determinación de la pérdida de ácidos biliares. Puede emplearse para la evaluación de la función ileal, la valoración de la enfermedad intestinal inflamatoria y la diarrea crónica, y en el estudio de la circulación enterohepática. Sorprendentemente, esta prueba no es nueva, ya que se viene practicando en algunos países desde hace treinta años, aunque hasta ahora no se había regularizado el registro como medicamento en España del selenio (⁷⁵Se) ácido tauroselclólico (SeHCAT).

La sensibilidad de la prueba con SeHCAT es del 80-90%, mientras que su especificidad es del

70-100%. Su empleo en pacientes con cuadros diarreicos crónicos permite establecer de forma precoz la posible existencia de malabsorción de ácidos biliares como causa de la diarrea, evitando tratamientos ineficaces y/o tóxicos, o pruebas complejas, costosas y/o molestas para los pacientes, prolongándose inútilmente la duración de los cuadros diarreicos. En este sentido, diversos estudios han mostrado que en torno a un 40% de los cuadros de diarrea crónica podrían ser debidos a la malabsorción de ácidos biliares. Esta prevalencia es mucho mayor de lo se estimaba hasta ahora y podría hacer que esta prueba diagnóstica se generalizase entre estos pacientes con diarrea crónica de origen no establecido claramente.

Es fácil entender que una simple prueba que solo requiere un ayuno de unas pocas horas y la administración por vía oral de una cápsula, resulta muy atractiva porque puede evitar otras pruebas más costosas, molestas o incluso peligrosas para el paciente. En sentido, el hecho de que un 40% de los pacientes ya no requieran una colonoscopia debe considerarse como una novedad interesante, dado que la colonoscopia es un procedimiento invasivo que requiere la sedación del paciente; por otro lado, pueden producirse complicaciones cardíacas y, con más frecuencia, respiratorias (hasta un 0,5% de todas las intervenciones), algunas de las cuales pueden ser mortales, amén del riesgo de hemorragia y/o perforación, que afectan al 0,3% de los pacientes. Frente a ello, el SeHCAT es una prueba muy segura, ya que la dosis de radiación que recibe el paciente es de apenas 0,26 milisievert (mSv), inferior a la correspondiente a una simple mamografía (0,4 mSv) o a una radiografía (rayos X) de columna (1,5 mSv) y muy por debajo una TAC (tomografía axial computadorizada) de abdomen y pelvis (15 mSv).

^{99m} Tc BESILESOMAB
▷SCINTIMUN (IBA Molecular)
V09HA. Radiofármacos para diagnóstico: Tecnecio-Tc99m

El besilesomab es un radioligando utilizado en forma de complejo con tecnecio (^{99m}Tc) en la obtención de imágenes gammagráficas, conjuntamente con otras modalidades de técnicas de imagen apropiadas, para determinar la localización de inflamación/infección en huesos periféricos en

adultos con sospecha de osteomielitis. El besilesomab es un anticuerpo monoclonal de origen murino, que se une específicamente al antígeno NCA-95, un epítipo expresado en la membrana celular de los granulocitos y de sus precursores.

Un nuevo agente útil en la localización de inflamación/infección en huesos periféricos en adultos con sospecha de osteomielitis, aunque sin ninguna aportación adicional sobre otros productos similares, como el tecnecio(^{99m}Tc)-sulesomab, el cual tiene autorizada la indicación diagnóstica en pacientes con úlceras diabéticas del pie, lo cual no sucede con el tecnecio(^{99m}Tc)-besilesomab.

^{99m} Tc MEBROFENINA
▷BRIDATEC (GE Healthcare)
V09DA. Radiofármacos para el diagnóstico: sistema hepático y retículo endotelial, compuestos con Tc ⁹⁹ .

La mebrotfenina es un radioligando utilizado en forma de complejo con tecnecio-99 (^{99m}Tc-mebrofenina) en la realización de gammagrafía hepatobiliar y estudios de la función hepatobiliar. El producto es captado de forma selectiva (98%) y rápida (semivida de aclaramiento plasmático de 17 minutos) por el hígado, detectándose el pico de actividad en el hígado a los 12 minutos de la infusión IV, permitiendo la visualización del árbol biliar a los 5-20' y de la vesícula biliar a los 10-40'. Incluso en presencia de elevadas concentraciones de bilirubina (hasta 30 mg/dl) las imágenes obtenidas con mebrotfenina-Tc son claras.

La sensibilidad y especificidad de la escintigrafía con mebrotfenina-Tc son elevadas y no se han descrito efectos adversos relevantes hasta el momento. Con la incorporación de este nuevo radiomarcador se viene a complementar las técnicas nucleares de diagnóstico hepático por imagen, dado que la escintigrafía hepática con ^{99m}Tc-DTPA-galactosil albúmina sérica humana (^{99m}Tc-GSA) está basada en una técnica basada en receptores, mientras que la escintigrafía hepatobiliar con ^{99m}Tc-mebrofenina refleja la captación y la función excretora hepática. Dado su carácter complementario y su naturaleza no invasiva, podrían ser utilizadas para la determinación preoperatoria de la función hepática, el seguimiento tras la embolización portal y la evaluación de la regeneración hepática postoperatoria en trasplante hepático.

Esclerosis Múltiple

Navarro Vidal B, Gómez González del Tánago P, González Sicilia C, Panadero Carlavilla FJ.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad consistente en la aparición de lesiones desmielinizantes, neurodegenerativas y crónicas del sistema nervioso central. Lo más llamativo de esta enfermedad es la aparición de lesiones focales en la sustancia blanca, denominadas placas, con pérdida de mielina en su interior, con un grado variable de destrucción axonal. Estas lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el SNC.

La EM es la causa más frecuente de alteraciones neurológicas en los adultos jóvenes y de mediana edad; constituye la causa más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el SNC.

Esta enfermedad sólo puede ser diagnosticada con fiabilidad mediante una autopsia post-mortem o una biopsia, aunque existen criterios no invasivos para diagnosticarla con aceptable certeza.

Actualmente se desconocen las causas que la producen aunque se sabe a ciencia cierta que hay diversos mecanismos autoinmunes involucrados.

EPIDEMIOLOGÍA

Es la enfermedad neurológica más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica. En España estamos en una zona de riesgo medio-alto (40-65 casos / 100000 habitantes). Afecta principalmente a adultos, entre 20 y 50 años.

Un hecho epidemiológico difícil de explicar es que su prevalencia sea mucho más alta en países de elevada latitud y vaya disminuyendo a medida que se acerca al ecuador.

Se considera que la esclerosis múltiple aparece cuando se da una combinación de factores ambientales en personas genéticamente predispuestas a adquirirla.

Entre los factores ambientales, los virus son los agentes más preconizados como desencadenantes o determinantes de la enfermedad. Aunque existen otros factores como el clima, la dieta, el geomagnetismo, toxinas, la luz solar, factores genéticos y enfermedades infecciosas que también

han sido propuestos como posibles causas de la enfermedad.

La enfermedad no se hereda con un patrón mendeliano, pero hasta un 15% de pacientes tienen un familiar afecto.

La forma recurrente-remitente, la más habitual, es más frecuente en mujeres, mientras que la forma primaria progresiva es más frecuente en hombres.

APROXIMACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Las lesiones anatomopatológicas características son las denominadas placas (presentes en el 75% - 80% de los casos).

Son zonas desmielinizadas bien circunscritas, localizadas principalmente en la sustancia blanca periventricular de los centros semioviales, del cerebelo, tronco del encéfalo, vía óptica y médula espinal. En ningún momento afectan al Sistema Nervioso Periférico.

Las placas de desmielinización son de dos tipos dependiendo de la actividad de la enfermedad. En las que se reconoce la lesión aguda, el fenómeno patológico fundamental es la inflamación. Por el contrario, la lesión crónica destaca por una desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración axonal y de gliosis.

APROXIMACIÓN CLÍNICA

Como sucede en otros procesos inflamatorios crónicos, las manifestaciones clínicas de la EM son variables y oscilan desde una enfermedad benigna hasta las de una enfermedad que evoluciona rápidamente, agresiva e incapacitante, hasta mortal.

Suele ser progresiva, con un curso clínico totalmente irregular y fluctuante que conduce irremediablemente hacia el deterioro tanto físico como cognitivo del paciente y que hasta la fecha no tiene tratamiento eficaz.

Existen abundantes evidencias clínicas y científicas que indican que, de lo que ocurra en las

fases iniciales de la EM, depende en gran medida su evolución posterior. Las lesiones de hoy en el sistema nervioso central, son la causa de la discapacidad de mañana; de modo que si no se previenen hoy, mañana será demasiado tarde para conseguir la recuperación

Normalmente, la EM se detecta tras un primer brote de la enfermedad. Los síntomas de este primer brote son muy variados, pero entre los más fácilmente reconocibles, destacan la aparición de parestesias, debilidad, falta de coordinación (ataxia), alteraciones visuales, rigidez muscular, trastornos del habla (disartria), y marcha inestable, entre otros. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- *Trastornos motores:* Sobre todo debilidad por afectación a cualquier nivel de la vía piramidal. Aunque también se puede observar espasticidad en flexión o extensión y los reflejos normalmente están exaltados y asimétricos.
- *Síndrome cerebeloso:* Temblor, disimetría, nistagmus, disartria, ataxia de la marcha.
- *Trastornos sensitivos:* Se suele afectar la sensibilidad propioceptiva afectando cualquier distribución. Destaca entre otros la neuralgia del trigémino.
- *Trastornos visuales y oculomotores:* Uno de los síntomas más frecuentes es la Neuritis óptica (disminución de la agudeza visual, dolor ocular y alteración para la visión de los colores). También se observa diplopia y paresias del VI par o oftalmoparesia intenuclear.
- *Trastornos esfinterianos y sexuales:* Suele aparecer trastornos en la micción en un alto porcentaje de pacientes (urgencia miccional, incontinencia, retención de orina). A nivel sexual impotencia masculina o pérdida de la libido o anorgasmia en las mujeres.
- *Trastornos psíquicos:* La EM es causa potencial de la demencia tipo subcortical. Son más frecuentes las alteraciones cognitivas sutiles.

Se han identificado cuatro patrones que definen el curso clínico de la EM y condicionan diferentes estrategias terapéuticas. Estos son:

- Remitente-recurrente (EMRR): se caracteriza por brotes que se repiten cada cierto tiempo y que a medida que se repiten van produciendo diferentes grados de síntomas residuales. Es la forma más común al inicio, si bien muchos pacientes evolucionan posteriormente a una forma secundariamente progresiva.

- Primariamente progresiva (EMPP): en estos pacientes los síntomas progresan desde el inicio de la enfermedad, con algún período ocasional de estabilidad y menor discapacidad. Presentan deterioro funcional progresivo desde el inicio, no presentando exacerbaciones. Esta forma suele tener una edad de presentación más tardía y una mayor discapacidad. Representa el 10% de los casos al inicio de la enfermedad (Koch et al, 2009).
- Secundariamente progresiva (EMSP): la enfermedad se inicia en forma de brotes, como una remitente-recurrente, para después adoptar un curso progresivo. Es la responsable del mayor grado de discapacidad.
- Progresiva-recurrente (EMPR): estos pacientes presentan un curso progresivo con ocasionales exacerbaciones

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico EM es fundamentalmente clínico, dado que no existe ninguna exploración complementaria cuyo resultado sea patognomónico. Se basa en la confirmación de la diseminación de las lesiones en el tiempo y en el espacio, y en la exclusión de otras posibles etiologías. Asimismo, requiere la integración de la información de la historia clínica, la exploración neurológica y las pruebas complementarias encaminadas a descartar los diagnósticos diferenciales de la EM y demostrar los hallazgos que le son característicos en el líquido cefalorraquídeo (secreción intratecal de inmunoglobulinas con perfil oligoclonal) y en la imagen por resonancia magnética (RM). La RM es la exploración complementaria más útil en la actualidad para el diagnóstico temprano de la EM, aunque sus resultados no son patognomónicos.

Pruebas complementarias

- Resonancia Magnética: La RM es una prueba segura, reproducible, sin efectos secundarios y accesible en nuestro sistema sanitario. Tiene una sensibilidad cercana al 100% para detectar lesiones desmielinizantes características de la esclerosis múltiple, lo que la hace idónea para demostrar la diseminación espacial y temporal que caracteriza a la enfermedad, a la vez que

permite descartar otros procesos inflamatorios, vasculares o tumorales que inicialmente pudieran comportarse como una EM.

- Estudio de líquido cefalorraquídeo: Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son los únicos que permiten asegurar que los síntomas de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) o las lesiones encontradas en la resonancia magnética (RM) son de naturaleza inflamatoria. La demostración de síntesis intratecal de IgG, proceso característico de EM es de gran valor para el diagnóstico. Así mismo se debe hacer un recuento celular, una citología y un valoración de albúmina en el LCR para completar el diagnóstico. Dentro del LCR es posible la determinación de bandas oligoclonales de IgG e IgM, que parecen tener un valor predictivo en la aparición de brotes y peor evolución clínica de la enfermedad.
- Potenciales evocados: Permiten la detección de lesiones no evidentes en la clínica y constituyen un apoyo fundamental para el diagnóstico. Los potenciales evocados más usados son los visuales (PEV), los auditivos del tronco (PEAT) y los somatosensitivos. (PESS). Los PEV son los más útiles, por su mayor sensibilidad.

Criterios diagnósticos:

En 1983 se introdujeron los criterios diagnósticos de Poser que establecían varias categorías de EM. En el año 2001 un comité internacional de expertos en EM revisó los criterios de Poser y formuló unos nuevos en los que se integraban los hallazgos clínicos con los de la RM y otras exploraciones complementarias (potenciales evocados visuales [PEV] y LCR). Los criterios de McDonald clarificaron y simplificaron el número de categorías diagnósticas y permitieron un diagnóstico más precoz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de EM únicamente puede establecerse si se han descartado los posibles diagnósticos diferenciales que podrían explicar el cuadro clínico del paciente. El diagnóstico diferencial de la EM-RR es muy amplio e incluye todas las enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas y/o lesiones multifocales y recurrentes.

Clinico Recaídas/ exacerbaciones /ataques	Objetivo Lesiones en la RM	Requisitos adicionales para el diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Otra evidencia es deseable pero debe ser consistente con al EC
2 o más	1	Disminución en espacio demostrada por la RM o 2 o más lesiones en la RM consistente con al EM más LCR positivo o se espera otro ataque clínico
1	2 o más	Diseminación en tiempo demostrada por la RM o un segundo ataque clínico
1	1	Diseminación en tiempo demostrada por la RM o 2 o más lesiones en la RM consistente con la EM más LCR positivo y diseminación en tiempo demostrada por la RM o un segundo ataque clínico
O (progresión desde el inicio)	1 o más	Progresión de la enfermedad por 1 año (retrospectivo) y 2 de los siguientes 3 hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • RM del cerebro positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2 con PEV positivo) • RM de la columna positiva (2 o más lesiones focales en T2) • LCR positivo

Polman et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Revisions to the “McDonald” Criteria. *Annals of Neurology* 2005; 58: 840-6

Diagnóstico diferencial de EM

Genéticas	Malformación cerebrovascular, vasculopatía cerebrotretinal hereditaria, paraparesia espástica hereditaria, degeneración espinocerebelosa, enf. por depósitos lisosomales, enf. mitocondrial, deficiencia nutricional, academia orgánica, enf de los peroxisomas, enf de Wilson
Infeciosas	Infecciones por virus, incluyendo rubéola, polio, HIV, herpes, Infecciones bacterianas, incluyendo las producidas por Brucilla y espiroquetas
Inflamatorias	Enf de Bechet, Lupus, enf colágeno-vascular, miastenia grave, sarcoidosis del sistema nervioso
Metabólicas	Deficiencia de vitamina B12, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina E
Estructurales	Quistes aracnoideos, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, espondilosis o hernia de disco, malformación vascular, siringomielia
Vasculares	Síndrome antifosfolípido, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía retroauricular, migraña, vasculitis
Intoxicaciones	Óxido nitroso, mielinólisis central pontina, leucoencefalopatía post-quimioterapia, mielopatía por radiación, toxicidad por cloroquinol con mielopatía subaguda y neuritis óptica
Miscelánea	Síndrome de fatiga crónica, leucoencefalopatía con desvanecimiento de materia blanca, neuritis sensitiva migratoria, neuroretinitis, neuropatía periférica, desorden de los plexos braquial o lumbosacro, histiocitosis sistémica

PRONÓSTICO

Los estudios de la historia natural de la EM nos han aportado información muy valiosa acerca del curso evolutivo de la enfermedad. Conocemos que la enfermedad puede seguir diferentes patrones evolutivos y rangos variables de acumulación de discapacidad.

La forma clínica recurrente-remitente (RR) evoluciona en un alto porcentaje a una forma secundariamente progresiva, que se caracteriza por deterioro clínico progresivo independiente de las recaídas. Se ha observado que en esta forma clínica el tiempo medio para que una persona necesite un apoyo unilateral es entre 15 y 20 años, siendo 30 años el tiempo en el que la persona enferma va a ser capaz de dar solo unos pocos pasos.

El sexo es importante tanto en la evolución como en el pronóstico de la EM. El sexo femenino tiene mejor pronóstico que el masculino. Durante el embarazo se ha objetivado una tendencia hacia la disminución del número de brotes.

Con respecto a las pruebas complementarias la ausencia o escaso número de bandas oligoclonales en el LCR es un factor pronóstico favorable a largo plazo. Por el contrario la presencia de tan solo tres lesiones características en la sustancia blanca en la RM es un marcador pronóstico negativo.

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

El tratamiento de la EM ha experimentado un progreso muy llamativo desde la introducción del Interferón beta (IFNB) que fue capaz de modificar de manera significativa y reproducible el curso de la enfermedad

En la EM hay 3 áreas de actuación terapéutica que son las siguientes: tratamiento de las exacerbaciones o brotes, tratamiento del curso de la enfermedad y tratamiento de los síntomas.

Tratamiento de las exacerbaciones o brotes

El fármaco más utilizado en los brotes es la 6-metilprednisolona en dosis de 1 gr diario (bolus) durante 3-5 días, a menudo seguidos de descenso oral durante 7-10 días. Este tratamiento sirve para reducir la duración e intensidad de los brotes cuando se usa al inicio del mismo.

La plasmaferesis es otro tratamiento que se ha utilizado en las exacerbaciones y queda reservado para brotes graves y en pacientes que no han respondido al tratamiento corticoideo.

Tratamiento del curso de la enfermedad

- *Interferón Beta*: Han sido aprobados distintos INFB como 1b, 1a im y por último 1a sc. El uso de este

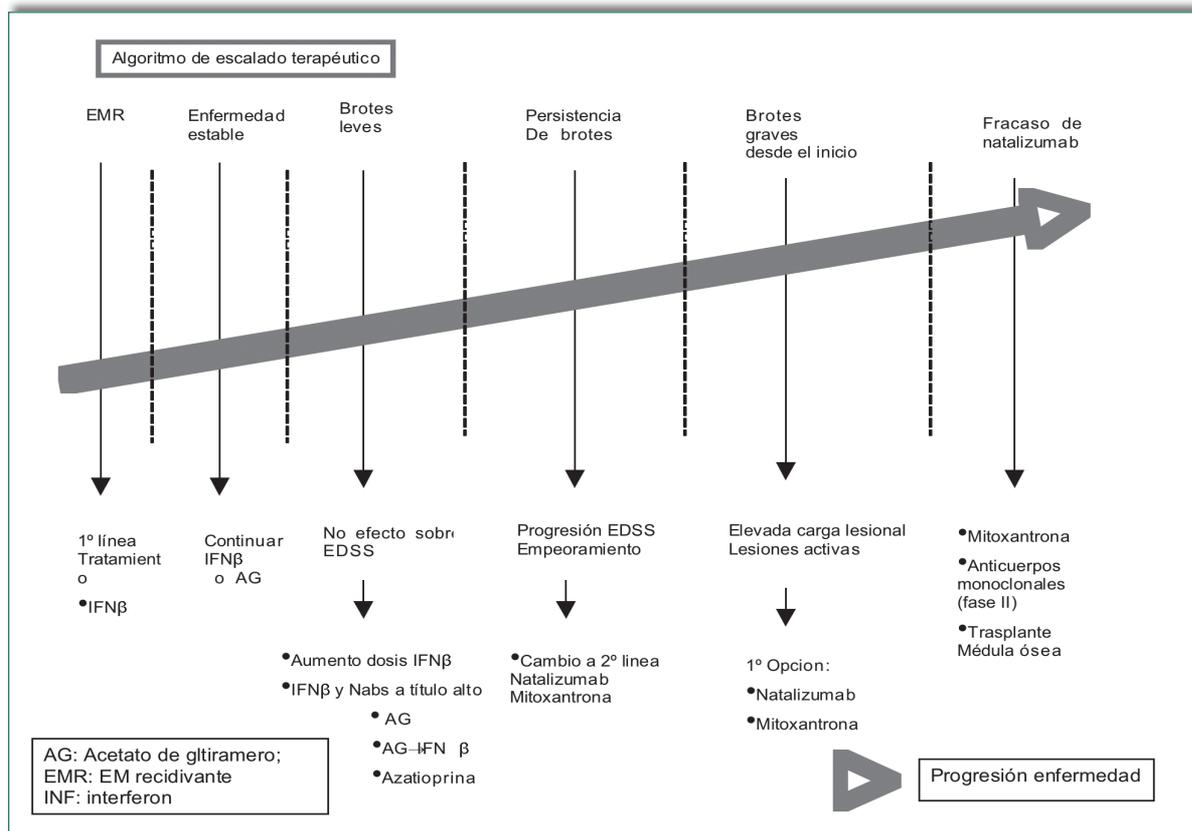
tratamiento está indicado en pacientes mayores de 16 años, en una EMRR activa caracterizada por al menos 2 brotes en los 3 años precedentes y pacientes con una capacidad para caminar 100 metros sin detenerse y sin ayuda. Entre los efectos adversos más comunes están cuadros pseudogriales o reacciones locales a la inyección

- **Acetato de glatirámero (AG):** Es un fármaco útil para la reducción de brotes, dentro del rango observado con los IFNB. Sus indicaciones son similares en EMRR.
- **Azatioprina:** Este inmunosupresor se introdujo en la terapéutica de la EM hace más de 30 años. Se ha observado su eficacia en la reducción de los brotes, ya desde el 1º año de tratamiento.
- **Mitoxantrona:** Este tratamiento ha sido aprobado para las formas de EM RR muy agresivas o formas secundariamente progresivas con brotes. Este inmunosupresor es muy potente y requiere una vigilancia considerable por parte del personal sanitario.
- **Nataizumab:** Se ha aprobado su uso para pacientes con formas RR, en quienes hayan fracasado la administración de IFNB, sean intolerantes al mismo o presenten formas de EMRR

agresivas de rápida evolución. El efecto adverso más importante es la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

- **Fingolimod:** Se trata del último agente autorizado específicamente para la esclerosis múltiple (tanto en monoterapia para el tratamiento modificador del curso de la enfermedad, como en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para pacientes tratados con interferón beta o aquellos con una evolución rápida). Se trata de un modulador selectivo del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en la superficie de los linfocitos, al que se une con alta afinidad, actuando como un antagonista funcional al inducir su desacoplamiento o internalización, lo cual se traduce en una reducción de la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides y, en consecuencia, también la infiltración de los linfocitos al sistema nervioso central. En definitiva, reduce el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con esclerosis múltiple. Se utiliza por vía oral y presenta una eficacia similar al natalizumab.

En el tratamiento de la EM secundariamente progresiva están aprobados el uso del IFNB beta



1b y IFNB 1ª sc, azatioprina y la mitaxantrona. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento eficaz para la EM primariamente progresiva.

A lo largo de los años se han empleado otros medicamentos para tratar la EM, ninguno de los cuales tiene aprobada esta indicación terapéutica. La ciclofosfamida y el metotrexato se encuentran entre los más utilizados. También se han utilizado algunas inmunoglobulinas intravenosas en circunstancias especiales.

Tratamiento sintomático

La EM causa numerosos síntomas que en sí mismos requieren tratamiento específico.

- **Temblores:** Es un temblor predominantemente postural o de acción. Se han intentado distintos tratamientos sin mucho éxito. El *propranolol*, dentro de los beta bloqueantes es el más utilizado. También se ha utilizado la primidona que es de utilidad en el temblor esencial y en el cerebeloso, así como otros tratamientos como el clonazepam y la isoniazida.
- **Fatiga:** Afecta a la mayoría de los pacientes. Uno de los tratamientos más utilizados para este síntoma es la amantadina. Se han utilizado otros fármacos para tratar la fatiga como son los inhibidores de la recaptación de la serotonina.
- **Espasticidad:** Estos síntomas se dan sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. La espasticidad se suele tratar con medicamentos como el baclofeno, la tizanidina, gabapentina, clonazepam y diazepam. Se han hecho tratamiento con toxina botulínica en pacientes seleccionados con distintos resultados.
- **Dolor:** El dolor crónico disestésico es uno de los más frecuentes y el tratamiento de elección es la amitriptilina. También se han utilizado inhibidores de la recaptación de la serotonina, carbamazepina, gabapentina, baclofeno o topiramato.

- **Trastornos urológicos:** El síndrome irritativo se combate con medicamentos anticolinérgicos o bien antidepressivos tricíclicos asociados a anticolinérgicos. El síndrome de retención urinaria se trata con alfa bloqueantes.
- **Disfunción sexual:** Es un síntoma difícil de tratar. En pacientes varones con disfunción eréctil se ha probado con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 con distintos resultados. La disfunción sexual femenina es más compleja de tratar y no ha respondido a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

CONCLUSIONES

- **La EM es una enfermedad consistente en la aparición de lesiones desmielinizantes, neurodegenerativas y crónicas del sistema nervioso central.**
- **La EM es la causa más frecuente de alteraciones neurológicas en los adultos jóvenes y de mediana edad.**
- **Es una enfermedad progresiva, con un curso clínico totalmente irregular y fluctuante.**
- **Los síntomas iniciales más frecuentes son las alteraciones visuales, síntomas sensitivos y síntomas derivados de lesiones en el tronco cerebral y en el cerebelo.**
- **Se han identificado cuatro patrones que definen el curso clínico de la EM y condicionan diferentes estrategias terapéuticas.**
- **El diagnóstico EM es fundamentalmente clínico, dado que no existe ninguna exploración complementaria cuyo resultado sea patognomónico.**
- **En la EM hay 3 áreas de actuación terapéutica que son las siguientes: tratamiento de las exacerbaciones o brotes, tratamiento del curso de la enfermedad y tratamiento de los síntomas, donde el interferón beta juega un papel muy importante.**

Referencias

- **Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes (2007).** Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Barcelona: Sociedad Española de Neurología.
- **Bermejo Velasco PE, Blasco Quílez MR, Sánchez López AJ, García Merino A.** Manifestaciones clínicas, historia natural, pronóstico y complicaciones de la esclerosis múltiple. *Medicine* 2011; **10 (75)** : 5079-86.
- **García Merino A, Blasco Quílez MR, Bermejo Velasco PE, Sánchez López AJ.** Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine* 2011; **10(75)**: 5094-100.
- **Miller, S.** et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Scler* (2008); **14**: 1157-74.
- **Bergamaschi R.** Prognostic factors in multiple sclerosis. *Internat Rev Neurobiol* 2007; **79**: 423-47.
- **Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H.** The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; **73(23)**: 1996-2002.

Nuevos principios activos en España

Medicamentos de uso humano con nuevos principios activos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o, en su caso, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUN NO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA. Se reseñan los medicamentos de uso humano que han recibido una **recomendación favorable para su autorización oficial, pero que aún no han sido comercializados.**

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	Indicación autorizada	Huérfano
Amifampridina	Firdapse	Biomarin	23/12/2009	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)	Sí
Asenapina	Sycrest	Organon	01/09/2010	Episodios maníacos, en trastorno bipolar	
Azilsartán	Ipreziv	Takeda	15/12/2011	Hipertensión arterial	
Belatacept	Nulojix	Bristol Myers Squibb	17/06/2011	Prevención del rechazo en trasplante renal	
Bromfenaco	Yellox	Croma	18/05/2011	Dolor oftalmológico postoperatorio	
Catumaxomab	Removab	Fresenius	20/04/2009	Ascitis maligna	
Condrocitos autólogos (ChondroCelect)	ChondroCelect	Tigenix	05/10/2009	Reparación del cartílago de la rodilla	
Conestat alfa	Ruconest	Pharming Group	28/10/2010	Angioedema hereditario	
Degarelix	Firmagon	Ferring	17/02/2009	Cáncer avanzado de próstata	
Dexmedetomidina	Dexdor	Orion	21/07/2011	Sedación en UCI	
Eribulina	Halaven	Eisai	01/01/2011	Cáncer de mama	
Estiripentol	Diacomit	Biocodex	04/11/2007	Epilepsia mioclónica juvenil	Sí
Everolimús	Votubia	Novartis	02/09/2011	Astrocitoma	Sí
Fampridina	Fampyra	Biogen	20/07/2011	Esclerosis múltiple	
Fidaxomicina	Dificlir	FGK	05/12/2011	Diarrea por Clostridium difficile	
Ipilimumab	Yervoy	Bristol Myers Squibb	03/07/2011	Melanoma maligno	
Metiltioninio, cloruro	Proveblue	Provepharm	06/05/2011	Metahemoglobinemia	
Nomegestrol + Estradiol	Zoely	Merck Serono	17/03/2011	Anticoncepción	
Ofatumumab	Arzerra	Glaxo (grupo)	19/04/2010	Leucemia linfocítica crónica	Sí

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	Indicación autorizada	Huérfano
Pasireotido	Signifor	Novartis	19/01/2012	Enfermedad de Cushing	Sí
Pirfenidona	Esbriet	Intermune	28/02/2011	Fibrosis pulmonar idiopática	Sí
Regadenoson	Rapiscan	Rapidscan	06/09/2010	Visualización de la perfusión miocárdica	
Rilonacept	Arcalyst	Breon	01/07/2009	Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)	
Rilpivirina	Edurant	Janssen Cilag	22/09/2011	SIDA	
Tafamidis	Vyndaqel	Pfizer	21/07/2011	Amiloidosis transtiretina	Sí
Tegafur + Gimeracilo + Oteracilo	Teysuno	Taiho	14/03/2011	Cáncer de estómago	
Telaprevir	Incivo	Janssen Cilag	21/07/2011	Hepatitis C	
Telavancina	Vibativ	Astellas	19/05/2011	Neumonía nosocomial	
Ulipristal ¹	Esmya	Preglem	15/12/2011	Leiomioma	
Vandetanib	Caprelsa	Astra Zeneca	17/11/2011	Cáncer de tiroides	
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	15/12/2011	Melanoma metastático	
Virus gripales A/ H5N1 inactivados	Vepacel	Baxter	15/12/2011	Vacuna antigripal prepandémica A/ H5N1	
Virus gripales atenuados	Fluenz	Medimmune	27/01/2011	Prevención de la gripe en niños y adolescentes	

¹ Comercializado como Ellaone®, como anticonceptivo de emergencia.

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN ESPAÑA (2012)

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012

Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	Huérfano	PAM
Apixabán	<i>Eliquis</i>						♣	Profilaxis tromboembolismo venoso	Bristol Myers Squibb		350
Belimumab	<i>Benlysta</i>	↑	↑				♣♣♣	Lupus eritematoso sistémico	Glaxo Smith Kline		350
Corifolitropina alfa	<i>Elonva</i>				↑		♣♣	Estimulación ovárica controlada	Schering Plough		350
¹⁸ F Fluorodopa	<i>Dopacis</i>	↑					♣♣	Diagnóstico por imagen	IBA Molecular		350

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2011 (Cont.)

Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	Huérfano	PAM
Linagliptina	Trajenta						♣	Diabetes mellitus de tipo 2	Boehringer Ingelheim		350
Ticagrelor	Brilique	↑	↑				♣♣	Prevención antitrombótica	Astra Zeneca		350

- A. **Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar.
- B. **Novedad molecular:** Incorpora variaciones significativas en la estructura molecular y/o en el mecanismo de acción,
- C. **Novedad toxicológica:** Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar.

- D. **Novedad físico-química:** Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia potencial o demostrada en las condiciones de uso y en la respuesta del paciente:
- E. **Novedad económico-técnica:** Mejora algún aspecto farmacoeconómico y/o farmacotécnico:

VALORACIÓN DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO

Es importante indicar que 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**. Todos los medicamentos no innovadores tienen utilidad terapéutica, en tanto que su autorización por las autoridades sanitarias implica haber demostrado rigurosamente su eficacia, su seguridad, su calidad y las condiciones de uso (incluyendo la información contenida en la ficha técnica, o sumario de características del medicamento, y el prospecto). Por tanto, la valoración que se hace se refiere a la incorporación, en el grado que se determine, de algún elemento innovador con respecto a otros medicamentos autorizados previamente para iguales o similares indicaciones terapéuticas o, en su caso, cubriendo la ausencia de éstas.

Asimismo, debe considerarse que ésta es una evolución que se practica coincidiendo con la comercialización inicial del medicamento. Se trata, por consiguiente, de una **valoración provisional** de la innovación realizada en función de la **evidencia clínica públicamente disponible hasta ese momento**, lo que no prejuzga, en ningún caso, el potencial desarrollo de nuevas indicaciones clínicas ni la posible aparición de aspectos desfavorables (efectos adversos graves previamente desconocidos, interacciones, etc.).

Se consideran 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 (♣♣♣♣).

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 rigor de los datos contrastados mediante ensayos clínicos controlados (**evidencia clínica**) es determinante en la valoración de la innovación, mientras

que las **potencialidades** solo 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 analizan cinco aspectos de la innovación: **clínica, molecular, toxicológica, físico-química y económico-tecnológica**. Como ya se ha indicado, la fundamental y determinante es la novedad clínica.

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012, POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio
A. Aparato digestivo y metabolismo	Linagliptina	Trajenta	Boehringer Ingelheim
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	Apixabán	Eliquis	Bristol Myers Squibb
	Ticagrelor	Brilique	Astra Zeneca
G. Terapia genitourinaria y hormonas sexuales	Corifolitropina alfa	Elonva	Schering Plugh
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	Belimumab	Benlysta	Glaxo Smith Kline
V. Varios	¹⁸ F Fluorodopa	Dopacis	IBA Molecular

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012, POR LABORATORIOS

Laboratorio	Principio activo	Medicamento
AstraZeneca	Ticagrelor	Brilique
Boehringer Ingelheim	Linagliptina	Trajenta
BristolMyersSquibb	Apixabán	Eliquis
GlaxoSmithKline	Belimumab	Benlysta
IBA Molecular	Dopacis	¹⁸ F Fluorodopa

BELIMUMAB

▶ **BENLYSTA® (GlaxoSmithKline)**

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El lupus eritematoso sistémico forma parte de un amplio conjunto de patologías, referidas habitualmente como enfermedades autoinmunes sistémicas; es decir, provocadas por una reacción anómala del sistema inmunológico del paciente frente a estructuras normales del propio paciente (autoinmune), capaces de afectar a varios órganos y/o tejidos (sistémico).

Quien primero describió el lupus eritematoso sistémico fue Biett en 1833. Lupus significa "lobo" en latín y tal denominación para la enfermedad se debe a que suele aparecer una mancha en la cara semejante a las que poseen estos animales.

El National Institute of Health (NIH) estadounidense refiere que hasta un 20% de la población general desarrollará un proceso inmunológico/autoinmune a lo largo de su vida. Es difícil concretar la incidencia y prevalencia de todas las enfermedades autoinmunes sistémicas, dado el infradiagnóstico de las mismas. La más frecuente es la artritis reumatoide, con una prevalencia que ronda el 1% en casi todas las latitudes, mientras que para las restantes los datos varían según la geografía. En concreto, la incidencia anual de lupus eritematoso sistémico (LES) en Europa está entre 3,8 y 5,8 casos/100.000 habitantes, con una prevalencia en la población general que oscila entre 20 y 150 casos/100.000 habitantes (en torno a 40-50/100.000 en España), lo que supone una incidencia que dobla la de la esclerosis múltiple y mayor que la de algunas neoplasias como la leucemia.

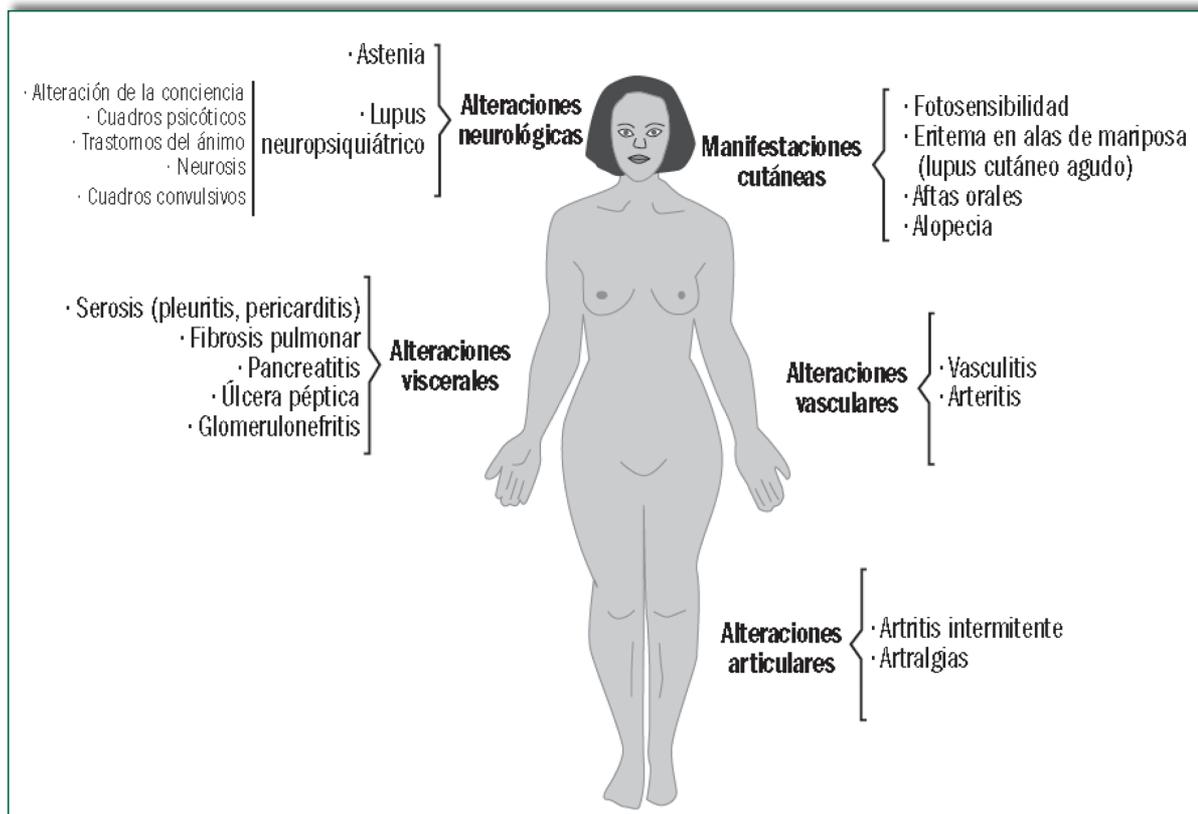
Como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas, el LES afecta con mayor prevalencia a las mujeres (9:1). En el LES suele haber una presentación bimodal: la mayoría en torno a los 30 años y otro pico menor en torno a los 55 años. Todo esto varía bastante según los países, pues suele existir un gran retraso entre el inicio del cuadro y el diagnóstico médico, que en el caso del LES puede rondar los 5-10 años. Existe la idea extendida de que las enfermedades autoinmunes sistémicas son familiares o de transmisión genética directa, sin embargo, solo el 3-5% de los pacientes con LES cuentan con otros miembros familiares afectados.

Básicamente, la presentación clínica más frecuente de las enfermedades autoinmunes sistémicas suele ser la afectación articular (artritis), cutánea

(rash malar, lupus discoide o lupus subagudo cutáneo en el LES, endurecimiento cutáneo en el caso de la esclerosis sistémica, etc.), mucosa (xerostomía o xeroftalmia en el caso del síndrome de Sjögren, aftas orogenitales en la enfermedad de Behçet, etc.) y visceral (pericarditis o pleuritis en el LES, neumonitis en la AR o la esclerosis sistémica, etc.).

El LES es el proceso muy heterogéneo en su presentación clínica (Figura 1). La astenia o cansancio extremo pese al reposo, junto con las artralgiás (dolores articulares) suelen ser las manifestaciones más frecuentes. La artritis suele ser intermitente y afectar sin erosiones ni deformidades al carpo y las articulaciones de la mano especialmente, aunque puede implicar otras articulaciones. La afectación cutánea también es frecuente y característica, destacando la fotosensibilidad, es decir, la aparición de lesiones cutáneas con la exposición solar. Es de destacar también el lupus cutáneo agudo o *lesión en alas de mariposa*, una erupción que afecta a las mejillas y el dorso de la nariz. También pueden aparecer aftas (llagas) orales y alopecia. La afectación visceral es frecuente y dispersa, pudiéndose afectar cualquier órgano, desde el riñón, en forma de glomerulonefritis (hay 6 tipos histológicos), hasta el sistema nervioso central (lupus neuropsiquiátrico), el aparato cardiopulmonar o el digestivo.

La respuesta inmunitaria tiene una vía innata y otra adaptativa. La primera es rápida e inmediata, pero poco precisa y carece de memoria; en ella participan, desde el punto de vista celular, fundamentalmente los granulocitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos) y los monocitos, atacando estructuras no reconocidas como propias. La inmunidad adaptativa es más compleja y selectiva, pero más lenta. Las células fundamentales son, en este caso, los linfocitos T colaboradores y los linfocitos B. Estas células procesan las sustancias extrañas, obteniendo un perfil típico de ellas, y sintetizan, a través de los linfocitos B, inmunoglobulinas o anticuerpos específicos, capaces de destruirlas de manera selectiva. Una característica fundamental de la respuesta adaptativa es que permite el desarrollo de memoria inmunológica, es decir, se mantendrán células memoria capaces de reconocer en otra ocasión a dichas sustancias extrañas y activar la síntesis de inmunoglobulinas específicas de manera inmediata, sin la necesidad de nuevo de la coactuación de los linfocitos T y B. Los linfocitos T y B se comunican para desarrollar la inmunidad adaptativa a través de receptores de superficie y de sustancias capaces de estimular, modular o inhibir dicho proceso (citocinas).



En general, se admite que cualquier defecto en alguno de los pasos que regulan la tolerancia inmunológica a componentes propios puede dar origen a una expansión o persistencia de células autorreactivas que desencadenen la enfermedad. Cada vez se concede más importancia a determinadas células inmunológicas en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Así, el linfocito B es hoy la diana terapéutica fundamental de la mayoría de estas enfermedades, por su implicación en la respuesta inmune y el patrón de producción de citocinas alterado que suele evidenciarse de estas entidades.

El origen de la mayoría de estas enfermedades autoinmunes es desconocido, pero parece consolidarse cada vez más el consenso de una etiología multifactorial, en la que tiene un papel fundamental una especial sensibilidad genética, junto con factores ambientales desencadenantes. En este sentido, la familia de genes más estudiada ha sido la del *complejo principal de histocompatibilidad* (MHC), que codifica a los *antígenos de histocompatibilidad* (HLA). El MHC abarca un gran número de genes de histocompatibilidad que presenta un enorme grado de variabilidad estructural o polimorfismo. Muchos de estos polimorfismos condicionan el patrón de la respuesta inmune y se asocian a una susceptibilidad

de padecer un amplio abanico de enfermedades inmunológicas.

La relación de enfermedades con algunos alelos de las moléculas HLA es bien conocida, pero hasta ahora no se conoce bien el mecanismo ligado a esta predisposición. Se han sugerido varias teorías:

1. En la maduración linfocitaria en el timo, los linfocitos sufren un proceso de selección que depende de la afinidad del receptor del linfocito T por el HLA. Es posible que en este proceso se seleccionen clones con capacidad autorreactiva que más tarde pueden originar enfermedad.

2. La molécula HLA sería capaz de presentar péptidos antigénicos de manera muy eficiente que, además, escapan a los mecanismos de autorregulación del organismo cronificando la respuesta inflamatoria.

3. La secuencia antigénica de algunos microorganismos es semejante a algunos epítopos polimorfos del HLA. Una reacción contra el antígeno extraño provocaría, además, una reacción contra moléculas propias como consecuencia de la reacción cruzada (mimetismo molecular).

A pesar de lo indicado, la herencia de genes predisponentes de autoinmunidad no provoca, en la mayoría de los casos, síndromes clínicos de autoinmunidad. Cuando un gemelo monocigótico de-

sarrolla LES, la probabilidad de que el otro gemelo desarrolle la misma condición es del 24%. Por tanto, es lógico pensar que otros factores intervienen en el desarrollo de la enfermedad autoinmune. Se dispone de datos epidemiológicos que vinculan a algunas enfermedades autoinmunes sistémicas a factores ambientales muy variados, que incluyen infecciones, fármacos, regímenes nutricionales, toxinas o situaciones de estrés psíquico.

Así, la radiación ultravioleta provoca recaídas en el LES y merece especial mención el lupus inducido por fármacos. Se cree que hasta el 10% de los casos de LES es inducido por fármacos. Actualmente se han relacionado con el LES alrededor de 100 fármacos, entre los que hay inhibidores del factor de necrosis tumoral TNF- (infliximab, etanercept, etc.), procainamida, hidralazina, clorpromazina o la fenitoína. Entre estos, la procainamida y la hidralazina, por este orden, son los fármacos que con diferencia y mayor frecuencia desencadenan LES. En concreto, la administración prolongada de procainamida origina anticuerpos antinucleares en el 50% de los pacientes, que pueden derivar en LES en el 20-30% de los mismos.

Los síntomas del lupus inducido por fármacos pueden aparecer relativamente poco tiempo después de la administración del tratamiento (un mes) o demorarse hasta pasados varios años. Al comienzo son leves, pero empeoran a medida que se prolonga el tratamiento. Las alteraciones osteomusculares (artralgia, mialgia) son muy frecuentes; también lo son la pleuritis y la pericarditis, al contrario que las manifestaciones características de presentación del LES idiopático, como la erupción que afecta a las mejillas y el dorso de la nariz (lesión en alas de mariposa), que es muy infrecuente en el LES por fármacos. El LES inducido por fármacos afecta por igual a hombres y a mujeres y ocurre con mayor frecuencia en ancianos, a diferencia del LES idiopático, mucho más frecuente en mujeres. Los anticuerpos antihistona están presentes hasta en el 80% de los casos de LES inducido por fármacos. Los anticuerpos antinucleares están elevados en más del 95% de los pacientes con LES, ya sea idiopático o por fármacos.

La contribución de agentes infecciosos, especialmente virus (virus de la hepatitis C, parvovirus B19, etc.), se ha asociado al desarrollo de eventos autoinmunes. Se ha sugerido que los patógenos podrían expresar una extensión de proteína muy similar a un componente del huésped, capaz de ser presentado por las moléculas de histocompatibilidad y activar células T/B autorreactivas. Otra explicación alternativa propone que los patógenos podrían actuar socavando la tolerancia inmunológica, sin entrar en juego la especificidad antigénica.

La supervivencia del LES a los 5 años del diagnóstico rondaba el 50% en 1955, actualmente ronda el 95% a los 5 años y el 93% a los 10 años.

Entre los factores pronósticos, lo más importantes son la afectación aguda (peor cuanto más precoz) y crónica (daño acumulado) por la enfermedad (nefritis o afectación del SNC en el caso del LES, afectación intersticial pulmonar o hipertensión pulmonar en la esclerosis sistémica, por ejemplo), aunque actualmente una gran parte de estos pacientes tienen complicaciones graves e incluso fallecen por procesos no relacionados de manera directa con la enfermedad de base, principalmente procesos vasculares (infarto de miocardio, infarto cerebral, etc.). Por otro lado, la presencia de inflamación crónica mantenida parece inducir la presencia acelerada de daño aterosclerótico en las arterias, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo vascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, colesterol, etc.). Por ello, junto al adecuado control de la enfermedad, es importante realizar prevención primaria y/o secundaria de la aterosclerosis (uso de estatinas para el tratamiento de la dislipemia, suspensión del consumo de tabaco, estricto control de la glucemia y la tensión arterial). También son prevalentes las complicaciones infecciosas, tanto por el uso de fármacos inmunosupresores como por la pérdida de las estructuras defensivas primarias por el efecto de la propia enfermedad (p. ej., las alteraciones de la piel pueden favorecer las infecciones cutáneas; la presencia de hematuria y la proteinuria en una nefritis pueden favorecer las infecciones urinarias, etc.). También la raza y la situación socioeconómica baja tienen repercusión en el pronóstico de estos pacientes; así, la raza latina y la negra presentan peor supervivencia en LES.

El objetivo terapéutico en los pacientes con LES es disminuir el número y la duración de los brotes, evitando la pérdida y/o destrucción de tejidos con la menor toxicidad y efectos secundarios posibles. Además de evitar el daño agudo, es recomendable el control del proceso inflamatorio crónico, por los efectos deletéreos a largo plazo (afectación vascular, acumulación de daño orgánico, pérdida de calidad de vida, etc.).

En este sentido, hay dos grandes grupos de fármacos, los dirigidos a controlar la inflamación de una manera global a nivel tisular y aquellos que, de manera selectiva, inhiben un paso fundamental para el desarrollo del proceso inflamatorio, ya sea a nivel celular o humoral. Entre los primeros destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticosteroides o los inmunosupresores clásicos (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, etc.); mientras que en el segundo grupo se incluyen principalmente a los *fármacos biológicos*, es decir, moléculas de naturaleza peptídica, que actúan de manera selectiva sobre dianas celulares o mediadores solubles (citocinas, receptores linfocíticos, etc.) considerados fundamentales para el desarrollo de la enfermedad,

pero preservando el resto de las vías naturales del sistema inmune.

Hay un tercer grupo, el de los inmunomoduladores, donde se incluirían sustancias capaces de influir sobre ciertos aspectos del sistema inmune, pero sin determinar inmunodepresión. Son ejemplos de este grupo la hidroxiclороquina, un agente antipalúdico ampliamente utilizado en el tratamiento del LES, con acción lisosomotropa y capaz de inhibir el procesamiento antigénico; o como el danazol, un andrógeno capaz de interferir en la unión de las inmunoglobulinas y el complemento. Junto a estos fármacos, los pacientes suelen precisar otros no dirigidos a controlar el proceso inflamatorio o inmunológico, sino destinados a controlar otros procesos, bien relacionados con la propia enfermedad o con los efectos secundarios del tratamiento.

Se utilizan como moduladores de la enfermedad y ahorradores de GC, fundamentalmente para manifestaciones articulares y cutáneas. Existen 3 compuestos: hidroxiclороquina, cloroquina y mepacrina, esta última no comercializada en España. Son fármacos de vida media muy larga (1-2 meses), cuyo efecto comienza a manifestarse tras un periodo de latencia de 2-4 semanas tras el inicio del tratamiento.

Entre las principales indicaciones de estos medicamentos en las EAS destacan: la artritis de la AR, donde suele ser un coadyuvante de fármacos inmunosupresores; el LES, donde tiene un papel fundamental, hasta el punto de que, salvo contraindicación, todos los enfermos debieran estar bajo tratamiento con antipalúdicos, ya que mejoran la erupción cutánea, las úlceras orales, la alopecia, la artritis y las artralgias, la astenia y las serositis (pleuritis, pericarditis). Además, mejoran el perfil lipídico y glucídico, protegen contra el daño orgánico mejorando la supervivencia y disminuyen la tasa de brotes.

Aunque la toxicidad es rara, pueden producir maculopatía pigmentaria, especialmente si la dosis de cloroquina es superior a 4 mg/kg/día o la de hidroxiclороquina superior a 6,5 mg/kg/día. Por ello, es recomendable la realización de un estudio de fondo de ojo cada 6 meses para la cloroquina y anual en el caso de la forma hidroxilada.

Las inmunoglobulinas humanas inespecíficas (policlonales) de origen plasmático son capaces de interferir en la selección de los linfocitos B, controlando su proliferación y modulando la producción de sus citocinas, y también tienen capacidad de opsonización y disminuyen los niveles de complemento. Tiene un interesante potencial en casos muy graves, como tratamiento transitorio mientras se alcanza el efecto del inmunosupresor; por ejemplo, en LES con afectación visceral grave (vasculitis intestinal, hemorragia pulmonar, etc.).

Son los fármacos indicados en pacientes con afección moderada-grave; suelen usarse, al menos inicialmente, mientras alcanzan su efecto, combinados con esteroides o inmunomoduladores e, incluso en ciertas situaciones, con fármacos biológicos.

Entre los inmunosupresores, el metotrexato es empleado en el tratamiento de la afectación articular y cutánea del LES. Igualmente, la azatioprina se utiliza frecuentemente en los pacientes con LES y vasculitis, bien como ahorrador de esteroides, bien en casos de afectación visceral moderada, o en las fases de mantenimiento de procesos graves (p. ej., glomerulonefritis proliferativa). Por su parte, la ciclofosfamida ha cambiado el pronóstico de los pacientes con afectación grave del LES (sobre todo la glomerulonefritis). Otros inmunosupresores, como el tacrolimús se usan para la afectación dermatológica del LES. Este último fármaco, el tacrolimús, también se está utilizando asociado a los derivados del ácido micofenólico para tratar la nefritis lúpica sin respuesta al tratamiento estándar.

Los fármacos biológicos permiten la actuación sobre puntos específicos de las vías de señalización implicadas en la respuesta inmune, interfiriendo y deteniendo el proceso inflamatorio que perpetúa la enfermedad. Los más usados son los anticuerpos monoclonales, frente al TNF o bien frente a receptores de membrana (rituximab, que se une a los linfocitos B que expresan CD20 en su superficie, favoreciendo por distintos mecanismos la lisis celular), así como proteínas de fusión, como el etanercept, que se une de forma competitiva al TNF impidiendo la acción sobre su receptor.

Aunque en la artritis reumatoide el TNF favorece la evolución de la enfermedad, convirtiéndose en una diana terapéutica, en algunas otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el LES, se ha visto que el principal actor en su desarrollo es la célula B, de ahí el interés en producir fármacos que inhiban específicamente la actividad de esta célula, bien favoreciendo su lisis, como el rituximab, o bien inhibiendo los elementos que las activan, como es el caso de belimumab.

El rituximab, autorizado para su uso en artritis reumatoide, se están usando también en pacientes con LES o vasculitis graves (especialmente afectación renal), aunque tal indicación no está reconocida oficialmente, y en cualquier caso en combinación con algún inmunosupresor (como el micofenolato).

ACCIÓN Y MECANISMO

El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG1 λ que se une selec-

tivamente e inhibe la actividad biológica del *Estimulador de Linfocitos B Soluble (BLyS)*, implicado en la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B. El belimumab ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar.

La acción inhibitoria del belimumab sobre el BLyS en pacientes con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, permite reducir la cantidad de subpoblaciones seleccionadas de linfocitos B y de autoanticuerpos, normalizando los niveles de inmunoglobulinas y del complemento.

El BLyS es una citocina que forma parte de la familia de ligandos de TNF. Se trata de una proteína de cadena única formada por 152 aminoácidos, que se encuentra ligada a la membrana celular de células de origen mieloide, incluyendo monocitos, macrófagos y células dendríticas. En su forma activa, se encuentra formando homotrimeros, es decir, complejos de tres unidades idénticas, con un peso molecular de 51 kDa. El BLyS es capaz de unirse a tres tipos diferentes de receptores de membrana: *Activador de Transmembrana e Interactor-CAML (TACI)*¹, *Antígeno de Maduración de Células B (BLMA)* y *Receptor del Factor de Activación de Células B perteneciente a la superfamilia de TNF (BAFF-R)/BLyS receptor-3 (BR3)*.

Los efectos biológicos del BLyS parecen estar mediados fundamentalmente, al menos a efectos patológicos, a través del receptor BR3 presente en la superficie de linfocitos B, cuya activación produce una cascada de reacciones bioquímicas intracelulares que actúan sobre los mecanismos apoptóticos y de supervivencia celular, con los que colaboran las vías del factor nuclear Kappa-B (NF-κB). Hay datos experimentales que muestran que los niveles de BLyS se encuentran anormalmente elevados en pacientes con enfermedades autoinmunes, particularmente en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del belimumab han sido adecuadamente contrastadas, fundamentalmente a través de dos ensayos clínicos de fase 3 (*BLISS-76* y *BLISS-52*), de idéntico diseño metodológico, multicéntricos y multinacionales, multiétnicos,

¹ CALM: calcio-modulador y ciclofilina ligando. TACI es conocido también como miembro 13B de la superfamilia de los receptores Factor de Necrosis Tumoral, o TNFRSF13B.

doblemente ciegos y controlados con placebo, totalizando 1.684 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado según criterios del ACR (*American College of Rheumatology*). Todos ellos tenían al menos 6 puntos según la escala SELENA SLEDAI² de actividad patológica, con detección positiva de autoanticuerpos, definida como una titulación \geq 1:80 de ANA (anticuerpos anti-nucleares) y/o \geq 30 UI/ml de anti-ADNdc (anticuerpos anti-doble cadena de ADN) en al menos dos momentos previos al inicio del estudio. Fueron excluidos los pacientes con formas renales (nefritis lúpica) o neurológicas activas de LES (que requiriesen algún tipo de intervención) u otras patologías agudas o crónicas inestables o no controladas.

Los pacientes incluidos en los estudios fueron aleatoriamente asignados a uno de los siguientes grupos de tratamiento: belimumab (1 mg/kg), belimumab (10 mg/kg) o placebo, por vía IV, los días 0, 14 y 28, y después cada 28 días durante 52 (*BLISS-52*) o 76 semanas (*BLISS-76*), adicionalmente a la terapia estándar de base: prednisona (u otro corticosteroide equivalente), antimaláricos, AINE y/o inmunosupresores (metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato, sirolimús, ciclofosfamida, mercaptopurina o talidomida).

La variable principal de eficacia empleada en ambos estudios fue la *tasa de respuesta* a las semana 52 (un año), un parámetro compuesto definido como el porcentaje de pacientes que experimentaran una reducción de al menos 4 puntos en el índice SELENA SLEDAI y que, **además**, no experimentaran un empeoramiento clínico (definido como un incremento de \geq 0,3 puntos en la escala PGA³) y, **además**, tampoco tuvieron una de nueva puntuación en los dominios orgánicos de la escala BILAG⁴.

Como variables secundarias de eficacia se determinaron algunos de los parámetros anteriores de forma aislada, a las 24, 52 y 76 (solo en el *BLISS-76*) semanas, así como el porcentaje de pacientes que

² El índice o escala SELENA SLEDAI cuantifica el grado de actividad patológica del LES, combinando signos, síntomas, datos de laboratorio y valoración clínica para cada uno de los nueve sistemas orgánicos, sumando todos los puntos y teniendo en cuenta que cada ítem tiene el siguiente valor: 8 para neurología o vascular, 4 renal y músculo-esquelético, 2 séricos, dermatológico e inmunológico y 1 constitucionales y hematológicos. El máximo teórico es de 105 puntos (para un total de 24 ítems o descriptores) para la máxima actividad patológica del LES.

³ PGA (*Physician's Global Assessment*) es una escala analógica (una línea de 10 cm) que describe la valoración global del paciente por parte del médico evaluador.

⁴ BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) cuantifica el nivel de actividad del LES de forma diferenciada para cada órgano y/o sistema, definiendo cinco niveles de gravedad, desde el A (gravedad máxima) hasta el E (órgano/sistema nunca afectado por el LES).

podieron reducir sin merma terapéutica la dosis de prednisona en al menos un 25% hasta estabilizarla en un máximo de 7,5 mg de prednisona (o dosis equipolente de otro corticosteroide), en aquellos pacientes tratados con dosis mayores de 7,5 mg antes del inicio del estudio.

En el estudio *BLISS-76* (Furie, 2011) se incluyó a 819 pacientes de 136 centros y 19 países de Norteamérica, Europa e Israel, un 93% de raza caucásica, 93% mujeres, con una mediana de edad de 40 años (18-73), siendo un 2% mayores de 65 años y un 33% menor de 45; la duración media de la enfermedad era de 7,5 años y el índice medio SELENA SLEDAI era de 9,7, con un 51% de los pacientes por encima de 10. Las medicaciones concomitantes más comunes eran corticosteroides (76%), antimaláricos (63%), otros inmunosupresores (56%) y AINE (41%).

Los resultados mostraron una tasa de respuesta del 43,2% para la dosis de 10 mg/kg de belimumab (B10*)⁵, 40,6% para la de 1 mg/kg (B1) y del 33,8% para el placebo (P), siendo estadísticamente significativa solo la diferencia entre B10 y P.

En cuanto a las variables secundarias, los porcentajes de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 4 puntos de la escala SELENA SLEDAI a las 52 semanas fueron del 46,9% (B10*), 42,8% (B1) y 35,6% (P); no empeoraron según la escala PGA el 69,2% (B10), el 72,7% (B1) y el 62,9% (P), mientras que los porcentajes de pacientes que no incorporaron nuevas puntuaciones en los dominios 1A/2B de la escala BILAG fueron del 69,2% (B10), 74,9% (B1) y 65,1% (P). La mediana de cambio a las 24 semanas según la escala PGA fue de -0,42 (B10), -0,47 (B1) y -0,49 (P), mientras que el porcentaje de pacientes que pudieron reducir la dosis de prednisona (o equivalente) en al menos un 25% hasta situarla por debajo de 7,5 mg/día fueron del 16,7% (B10), 19,2% (B1) y 12,7% (P). El riesgo de padecer un brote agudo grave fue reducido en un 23% (B10*) y en un 34% (B1*).

A las 76 semanas, las correspondientes tasas de respondedores fueron del 38,5% (B10), 39,1% (B1) y 32,4% (P), mientras que el porcentaje de pacientes que pudieron reducir la dosis de prednisona (o equivalente) en al menos un 25% hasta situarla por debajo de 7,5 mg/día fueron del 24,2% (B10*), 26,9% (B1*) y 17,5% (P).

Finalmente, ajustando la variable primaria combinada a un criterio más estricto (reducción de al menos 6 puntos de la escala SELENA SLEFAI, en lugar de 4; o tener un valor final inferior a 2), las tasas de respuesta fueron a la semana 52 del 32,2% (B10*), 29,5% (B1*) y 20,7% (P), y a la semana 76 del 30,4% (B10*), 27,7% (B1) y 21,1% (P).

⁵ Se indica con un asterisco (*) aquellas diferencias con respecto al placebo que fueron estadísticamente significativas.

Por su parte, el estudio *BLISS-52* (Navarra, 2011) incluyó a 865 pacientes asiáticos (38%), indios y esquimales nativos de Suamérica y Norteamérica (32%) y caucásicos (27%); un 95% eran mujeres, con una mediana de edad de 36 años (18-71), siendo un 1,3% mayores de 65 años y un 82% menor de 45; la duración media de la enfermedad era de 5,0-5,9 años y el índice medio SELENA SLEDAI era de 9,8, con un 53% de los pacientes por encima de 10. Las medicaciones concomitantes más comunes eran corticosteroides (96%), antimaláricos (67%) y otros inmunosupresores (42%).

Los resultados mostraron una tasa de respuesta del 57,6% (B10*), 51,4% (B1*) y 43,6% (P). Los porcentajes de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 4 puntos de la escala SELENA SLEDAI a las 52 semanas fueron del 58,3% (B10*), 53,1% (B1*) y 46,0% (P). Al ajustar la variable primaria combinada a un criterio más estricto (reducción de al menos 6 puntos de la escala SELENA SLEFAI, en lugar de 4; o tener un valor final inferior a 2), las tasas de respuesta fueron a la semana 52 del 44,8% (B10*), 37,9% (B1*) y 29,6% (P).

Las tasas de respuesta en la semana 52 considerando el nivel inicial de gravedad fueron del 71,3% (B10*), 66,9% (B1*) y 49,4% (P) en aquellos con un valor inicial de al menos 10 puntos en la escala SELENA SLEDAI, mientras que fueron del 40,8% (B10), 36,9% (B1) y 36,4% (P) en aquellos con puntuación inicial inferior a 10.

No empeoraron según la escala PGA el 80% (B10*), el 79% (B1*) y el 69% (P), siendo la mediana de cambio a las 24 semanas según la escala PGA fue de -0,42 (B10), -0,47 (B1) y -0,49 (P); por su parte, los porcentajes de pacientes que no incorporaron nuevas puntuaciones según la escala BILAG o no tuvieron más de un brote agudo fueron del 81% (B10*), 78% (B1) y 73% (P).

El porcentaje de pacientes que pudieron reducir la dosis de prednisona (o equivalente) en al menos un 25% hasta situarla por debajo de 7,5 mg/día fueron del 18,6% (B10), 20,6% (B1*) y 12,0% (P).

Desde el punto de vista de la seguridad, el belimumab parece ser un medicamento relativamente bien tolerada, en comparación con placebo. En este sentido, la incidencia acumulada de eventos adversos relacionada con el tratamiento en los dos estudios clínicos mencionados es del 40% con ambas dosis de belimumab y del 42% con placebo. Considerando exclusivamente aquellos valorados con graves (niveles 3 o 4) dicha incidencia fue del 3,7% (B10), 4,2% (B1) y 4,1% (P). La tasa de suspensiones del tratamiento por eventos adversos fue del 6,7% (B10), 6,2% (B1) y 7,1% (P).

Los eventos adversos más comunes de la dosis de 10 mg/kg belimumab que fueron más frecuentes que con placebo fueron náusea (14,7% con belimumab vs.

12,1% con placebo), diarrea (12,0 vs. 9,2%), nasofaringitis (9,1 vs. 7,1%), bronquitis (8,9 vs. 5,2%), dolor en las extremidades (5,9 vs. 4,0%) y depresión (5,2 vs. 3,7%). La incidencia de reacciones locales en el punto de inyección IV, incluyendo hipersensibilidad varió en función del uso de corticosteroides o no por parte de los pacientes⁶; en aquellos que sí utilizaban corticosteroides (80%), la incidencia fue del 8,5 vs. 5,3%, mientras que en aquellos que no los usaban fue del 12,5 vs. 7,6%. Asimismo, la incidencia de infecciones graves fue mayor en los que usaban corticosteroides (5,6 vs. 5,8%) que en los que no los empleaban (3,3 vs. 1,9%).

ASPECTOS INNOVADORES

El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG1 λ que se une selectivamente e inhibe la actividad biológica del *Estimulador de Linfocitos B Soluble (BLyS)*, implicado en la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B. El belimumab ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar.

Los ensayos clínicos disponibles indican un efecto terapéutico modesto aunque bien documentado. Agrupando los datos de los dos ensayos clínicos de fase 3, la tasa de respuesta a un año es del 50,5% con la dosis de 10 mg/kg y del 48,2% con la de 1 mg/kg, frente a un 38,5% con placebo, reduciendo el riesgo de brotes graves con respecto a este último entre un 23% y un 34%. Aunque las diferencias con respecto al placebo son pequeñas y no siempre significativas con la dosis de 1 mg/kg, la de 10 mg/kg ha mostrado que tal efecto diferencial sobre el placebo (9-14 puntos porcentuales) se mantiene o incluso se amplía cuando se utilizan criterios clínicos de valoración más estrictos de los definidos en la variable compuesta primaria inicialmente definida.

Por otro lado, es de destacar que las mayores diferencias se observan en los cuadros más graves de lupus eritematoso sistémico, tanto tras un año (52 semanas) como tras año y medio (76).

No obstante, es importante tener en cuenta que el efecto solo ha sido demostrado en pacientes con afectación músculo-esquelética, vascular, mucocu-

tánea y/o hematológica, pero no sobre aquellos con afectación de órganos/sistemas vitales (renal, cardiovascular, neurológica). Por otro lado, la experiencia en pacientes mayores de 65 años es muy limitada, ya que estos representaron menos del 2% de todos los pacientes estudiados en los dos ensayos clínicos de referencia; en este sentido, es preciso tener en cuenta que la prevalencia estimada del LES en esta población está en torno al 15% y que dado que el curso de la enfermedad como la respuesta al tratamiento suelen diferir con respecto a los adultos jóvenes, no puede establecerse – por el momento – cuál es el nivel de eficacia del belimumab en ancianos.

Aparentemente, se trata de un medicamento aceptablemente bien tolerado por los pacientes, con tasas de incidencia muy similares al placebo. Sin embargo, se aprecia una ligera mayor tendencia a las infecciones, especialmente respiratorias (nasofaringitis y bronquitis), náusea, diarrea y depresión, que con placebo. Igualmente, el belimumab (10 mg/kg) se asocia con un ligero incremento del riesgo de reacciones locales y/o de hipersensibilidad, con independencia del uso o no de corticosteroides por el paciente.

Hasta el momento, no hay ningún fármaco específicamente autorizado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, ya que todo los fármacos que se emplean son inespecíficos (corticosteroides, antimaláricos, inmunosupresores, AINE). Esto supone, entre otras cosas, que una fracción importante de pacientes no tiene controlada satisfactoriamente su enfermedad y está sujeto a un deterioro progresivo e irreversible de uno o más órganos. Por ello, la incorporación de un agente como el belimumab que incrementa las tasas de respuesta – aunque sea con un modesto 9-14% adicional – y previene el deterioro orgánico, es una buena noticia terapéutica, especialmente si se tiene en cuenta que el fármaco muestra un perfil de seguridad aceptable.

Asimismo, el belimumab abre una nueva vía farmacológica al actuar sobre una diana altamente selectiva, el *Estimulador de Linfocitos B Soluble (BLyS)*, implicado en la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B. Esta vía presenta un potencial farmacológico notable, habida cuenta de la participación del BlyS en los mecanismos de apoptosis y de supervivencia celular de diversas subpoblaciones de leucocitos. Sin embargo, como todo en farmacología, es una arma de doble filo – casi todo lo que cura es susceptible de matar – ya que un mecanismo de estas características afecta a los sistemas inmunológicos y ello obliga a mantener una estricta farmacovigilancia sobre los medicamentos implicados, a tenor de los riesgos real o potencialmente asociados a otros anticuerpos monoclonales – o fragmentos moleculares – con propiedades inmunosupresoras, aunque sean muy selectivas.

⁶ Obviamente, el empleo de corticosteroides sistémicos tiende a reducir la incidencia de fenómenos de hipersensibilidad, debido a su efecto inmunosupresor inespecífico. Por el mismo motivo, su uso se relaciona con un incremento del riesgo de infecciones oportunistas.

Bibliografía

- **Burness CB, McCormack PL.** Belimumab: in systemic lupus erythematosus. *Drugs.* 2011; **71(18)**: 2435-44.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB.* <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 11 de enero de 2012).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Benlysta. EMA/428958/2011; **EMA/H/C/002015.** <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 11 de enero de 2012).
- **Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF; BLISS-76 Study Group.** A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; **63(12)**: 3918-30.
- **Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group.** Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; **377(9767)**: 721-31.
- **Robles Marhuenda Á, Núñez Campos MJ.** Terapéutica de las principales patologías autoinmunes. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos.* Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: BGA Asesores; **2011.** p. **337-60.**

VALORACIÓN

BELIMUMAB △ BENLYSTA (GlaxoSmithKline)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AA. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Inmunosupresores selectivos.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar.	
Valoración global: INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar.	♣ ♣ ♣
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar. Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica en ausencia de alternativas terapéuticas específicas.	↑
Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma indicación terapéutica.	↑

FÁRMACOS INDICADOS EN HEPATITIS C Y REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ⁷	Año
Rituximab	Mabthera	Roche	1998

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste anual ⁸
Belimumab	10 mg/kg (IV)	17.454 €

⁷ Comercializador actual

⁸ Sobre la base de una administración los días 0, 14 y 28, y posteriormente cada 28 días. Esto supone 15 administraciones el primer año y 13 los siguientes. Para un paciente de 65 kg de peso, se requieren dos envases de 400 mg por cada administración.

TICAGRELOR

▶ **BRILIQUE® (AstraZeneca)**

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El término **cardiopatía isquémica** engloba un conjunto de trastornos en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de O₂ y las demandas miocárdicas de oxígeno (MVO₂). Cualquier factor que aumente las MVO₂ y/o disminuya el aporte coronario de O₂ facilita su aparición. La disminución del aporte coronario de O₂ es producida, en la mayoría de los casos, por una placa de ateroma, una trombosis o un espasmo coronario; el aumento de las MVO₂ tiene lugar durante el ejercicio, en presencia de taquiarritmias, de hipertensión arterial o de miocardiopatía hipertrófica.

El corazón es un órgano que depende marcadamente del metabolismo aeróbico, basado en la b-oxidación de los ácidos grasos y glucosa como fuente de producción de ATP. La isquemia implica una reducción del aporte de O₂ y de nutrientes al miocardio, producida por una reducción del flujo sanguíneo coronario (FSC). Como consecuencia, produce importantes efectos metabólicos, mecánicos y eléctricos que dan lugar a un cuadro doloroso (*angina de pecho*) y a la necrosis de las células cardíacas (*infarto de miocardio*).

La enfermedad arterial coronaria es la causa más común de muerte en la Unión Europea, siendo la causa del 16% de las muertes en varones y del 15% en mujeres. En España supone el 11% de las muertes en varones y del 9% en mujeres.

La **intervención coronaria percutánea (ICP)** es un tratamiento que se aplica a pacientes que presentan isquemia miocárdica o infarto de miocardio, con el objetivo de despejar o desobstruir una arteria coronaria y restaurar así el flujo sanguíneo miocárdico. Habitualmente, la ICP primaria es un tratamiento de urgencia practicado para reducir la cantidad de músculo cardíaco lesionado de modo permanente por un infarto. Este procedimiento reduce la tasa de mortalidad por infarto.

La ICP requiere un cateterismo para acceder a la arteria coronaria afectada, que se lleva a cabo a habitualmente través de la arteria femoral en el área de la ingle. Con ayuda de rayos X, se introduce un catéter hasta la aorta, haciéndolo avanzar hasta la arteria coronaria afectada. En este punto, se utiliza un balón (que es hinchado tras localizar la zona afectada) para desobstruir la arteria coronaria (*angioplastia con balón*) y restaurar el flujo sanguíneo.

En algunas ocasiones, aprovechando el cateterismo coronario, se implanta una endoprótesis vascular o *stent*, consistente en una malla metálica, que mantiene abierta la arteria para que persista un flujo sanguíneo que se ha recuperado.

El objetivo de la intervención es restaurar el flujo de sangre al músculo del corazón en el término de 90 minutos desde la llegada del paciente al hospital, y en general no después de 12 horas desde el inicio de los síntomas (dolor torácico, etc.) ya que este tiempo es el considerado como óptimo para prevenir los efectos deletéreos de la isquemia miocárdica.

En los últimos años, se han logrado avances importantes en las técnicas de la intervención coronaria percutánea, los dispositivos y medicamentos. En este aspecto, son especialmente relevantes las endoprótesis vasculares liberadoras de fármacos, que no solo mantienen abierta la arteria, sino que también liberan lentamente un medicamento¹ en dosis muy pequeñas, que evita el crecimiento excesivo de tejido cicatricial que puede volver a estrechar la arteria y obstruir el flujo de sangre al corazón, es decir, una *reestenosis*.

La enfermedad coronaria continúa siendo la primera causa de mortalidad en todo el mundo. Se recomienda la revascularización coronaria mediante **intervención coronaria percutánea (ICP)** o mediante una operación de *bypass* o derivación arterial coronaria cuando no se controlan los síntomas a pesar de un tratamiento médico óptimo. La ICP es la opción elegida de forma mayoritaria de revascularización en los pacientes con uno o dos vasos afectados. Sin embargo, no existe consenso sobre el tratamiento óptimo de los pacientes con *enfermedad de tres vasos (E3V)* o con *afección del tronco común de la coronaria izquierda (TCI)*.

Entre todas las lesiones coronarias, las lesiones del TCI son las que comportan un peor pronóstico, principalmente debido a la gran extensión de miocardio que comprometen. En los casos no tratados, el pronóstico descrito ha sido malo, con una supervivencia de un 37% a los 3 años. De igual modo, las lesiones de la E3V comportan un pronóstico peor que en la enfermedad de uno o dos vasos. Las lesiones del TCI se encuentran aproximadamente en un 6% de las angiografías coronarias diagnósticas y en un 30% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente. El espectro de la enfermedad es tal que resulta infrecuente que una lesión del TCI se presente de manera

¹ Los más empleados son paclitaxel y sirolimús.

aislada. De hecho, en más del 70% de los casos de enfermedad del TCI también hay una enfermedad coronaria (EC) adicional que incrementa la complejidad de la revascularización.

Tras su introducción en los años sesenta, el *bypass* arterial coronario pasó a ser el tratamiento aceptado para la enfermedad de múltiples vasos (EMV). Sin embargo, tras los avances producidos en el tratamiento percutáneo, con el paso de la angioplastia con balón (POBA, *plain old balloon angioplasty*) a la implantación de *stents*, inicialmente de tipo metálico sin recubrimiento (SMNR) y actualmente liberadores de fármacos (SLF), la ICP ha pasado a ser una alternativa cada vez más atractiva.

La mejora de los resultados de la ICP con el empleo de SLF ha llevado a una mayor confianza al abordar casos de enfermedad cada vez más complejos, la mayoría de los cuales antes habrían sido tratados sólo con cirugía. Tanto los diabéticos como los pacientes con lesiones en bifurcaciones, oclusiones totales crónicas o enfermedad del TCI se tratan cada vez más con ICP como método principal de revascularización. Por el contrario, el *bypass* coronario continúa siendo el patrón de referencia en el tratamiento de los pacientes con una EC compleja (TCI/E3V); sin embargo, en algunos pacientes seleccionados, la ICP puede practicarse no sólo de forma segura, sino también con unos resultados comparables a los del *bypass*.

La Sociedad Europea de Cardiología considera (*Silver, 2005*) que la ICP primaria debería ser el tratamiento de elección en pacientes hospitalizados de urgencia con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST del electrocardiograma (STEMI, por sus siglas en inglés). En todo caso, aquellos pacientes en los que esté contraindicada la trombolisis deberían ser sometidos inmediatamente a una ICP, puesto que ésta podría ser la única posibilidad de desobturar la arteria coronaria afectada. Asimismo, en shock cardiogénico debería considerarse en cualquier momento una ICP de emergencia para obtener una revascularización completa, ya que ello puede salvar la vida del paciente.

En pacientes con STEMI, la ICP ha demostrado ser especialmente más eficaz clínicamente que la trombolisis cuando se practica entre las 3 y las 12 horas desde el inicio de los síntomas de infarto, incluso durante las primeras 3 primeras horas, ambas terapias pueden considerarse como igualmente efectivas, aunque la ICP reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en relación a la trombolisis. Más aun, si la trombolisis no permite alcanzar una revascularización satisfactoria entre 45 y 60 minutos tras su administración, se recomienda recurrir a un procedimiento de ICP de rescate.

Los fármacos **antiagregantes plaquetarios** son considerados como una pieza clave como tra-

tamiento coadyuvante en los procedimientos invasivos cardiológicos, debido a que el inevitable trauma provocado por la ICP en el endotelio y en las capas más profundas de la pared vascular coronaria intervenida, puede provocar fácilmente una activación de las plaquetas, incrementando notablemente el riesgo de episodios tromboembólicos.

La Sociedad Europea de Cardiología considera a la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel como el tratamiento estándar antiplaquetario previo a una ICP en pacientes con enfermedad coronaria estable, ya sea con o sin implantación de un *stent*; en el que caso de que éste sea implantado, se debe seguir administrando clopidogrel durante 3-4 semanas y ácido acetilsalicílico (ASA) de forma crónica. En los pacientes ingresados con un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), el régimen antiplaquetario básico es ASA y, si está clínicamente justificado, clopidogrel; después de la fase aguda, se han confirmado los beneficios de continuar con un tratamiento con ASA (100 mg/d) y clopidogrel (75 mg/d) durante 9-12 meses. Por su parte, en todos los pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) debe administrarse ASA por vía IV lo más rápidamente tras establecer el diagnóstico, si está clínicamente justificado. En estos pacientes se complementará posteriormente con clopidogrel, especialmente tras la implantación de *stent*.

La justificación de la terapia antiagregante plaquetaria en las ICP deriva del papel esencial que juegan las plaquetas en la formación de trombos tras una angioplastia coronaria, con o sin implantación de *stent*, ya que las plaquetas se adhieren fácilmente a las zonas lesionadas del vaso, las zonas de ruptura de la placa aterosclerótica y, en su caso, al balón y al *stent*. Tal activación provoca la liberación de diversos mediadores bioquímicos, como ADP y tromboxano A₂, que actúan prolongando y potenciando la agregación plaquetaria inicial.

Entre los fármacos inhibidores de la síntesis de tromboxanos, el **ácido acetilsalicílico** en dosis bajas (menos de 300 mg/d) es considerado como el estándar, mientras que la vía del ADP ha sido desarrollada farmacológicamente a través de una familia químicamente muy homogénea, las **tienopiridinas**, de donde han surgido ticlopidina, clopidogrel y prasugrel. El **clopidogrel** ha ido sustituyendo paulatinamente a la **ticlopidina** por tener un régimen posológico más y, especialmente, por tener un margen de seguridad mayor, particularmente en lo referido a los efectos adversos hematológicos (leucopenia, púrpura trombótica trombocitopénica). Sin embargo, el **clopidogrel** inhibe sólo un 40-50% de la agregación plaquetaria, muestra una gran variabilidad de respuesta, principalmente basada en los

polimorfismos de receptores de adenosina (P2Y), y el complejo metabolismo previo que requiere para su activación. El **prasugrel** apareció como una nueva opción, más potente pero, sobre todo, que difiere de sus antecesores en que el proceso metabólico de activación es mucho más lineal y predecible; sin embargo su mayor potencia no se relaciona bien con la seguridad, lo que se refleja en tasas significativas de sangrado.

Básicamente, existen tres tipos de receptores sensibles a los metabolitos purínicos (ATP, ADP, etc.) presentes en las plaquetas; se trata de P2X, P2Y₁ y P2Y₁₂. El agonista fisiológico del primero (P2X) es el ATP; se trata este receptor de un canal catiónico operado por ligando que interviene en el cambio de la forma plaquetaria a través de un flujo de entrada de calcio extracelular y facilita una amplificación de las respuestas plaquetarias mediadas por otros agonistas. Por su parte, el ADP es el agonista fisiológico de los receptores P2Y₁ y P2Y₁₂, formados por siete dominios transmembranales acoplados a una proteína G. Aunque son necesarios ambos tipos de receptores P2Y para producir una agregación completa, los efectos inducidos por el ADP en las plaquetas se producen fundamentalmente a través del receptor P2Y₁₂.

La activación del receptor P2Y₁ produce un cambio transitorio de la forma de las plaquetas, moviliza el calcio intracelular y libera otros mediadores implicados también en el inicio de una fase transitoria y débil de agregación plaquetaria. A nivel molecular, la unión del ADP al receptor P2Y₁ activa la fosfolipasa C (PLC), que genera diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3) a partir de fosfatidilinositol bifosfato (PIP2). El diacilglicerol activa la proteincinasa C (PKC) dando lugar a una fosforilación de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK-P) y el IP3 induce una movilización del calcio intracelular. El receptor P2Y₁ se acopla a otra proteína G, la G₁₂, que activa la proteína «Ro» y da lugar al cambio de forma de la plaqueta. La unión de ADP al receptor P2Y₁₂ acoplado a Gi libera las subunidades αi y βγ de la proteína Gi y da lugar a la estabilización de la agregación plaquetaria. La subunidad αi inhibe la adenilciclase y, por lo tanto, reduce las concentraciones de AMPc, lo cual reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP-P) a través de la acción del AMPc. El estado de la VASP-P modula la activación del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa. La subunidad βγ activa la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), lo que da lugar a la activación del receptor de GPIIb/IIIa a través de la activación de una serina-treonina proteincinasa B (PKB/Akt) y de las proteínas de unión de GTP Rap1b. La prostaglandina E1 (PGE₁) activa la adenilciclase, que aumenta las concentraciones de AMPc y el estado de la VASP-P.

ACCIÓN Y MECANISMO

Ticagrelor es un inhibidor de la activación y agregación plaquetarias que, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico, ha sido indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

En seres humanos, el ticagrelor administrado en dosis terapéuticas es capaz de producir una inhibición media de la agregación plaquetaria del 41% a la media hora de la administración, alcanzando un máximo del 89% a las 2-4 h, manteniéndose durante 2-8 h. Un 90% de los pacientes experimenta una reducción <70% a las 2 h de la administración.

Tanto el ticagrelor como su principal metabolito circulante (AR-C 124910XX) actúan inhibiendo con similar potencia la agregación plaquetaria inducida por ADP, mediante el bloqueo selectivo y reversible de los receptores P2Y₁₂ de ADP presentes en la membrana plaquetaria, actuando como un modulador alostérico de dichos receptores. La unión de ticagrelor al receptor P2Y₁₂ acoplado a Gi impide la acción del ADP y, por tanto, impide la liberación de las subunidades αi y βγ de la proteína Gi y, en consecuencia evita la estabilización de la agregación plaquetaria. En este sentido, la subunidad αi es capaz de inhibir la adenilciclase y, por lo tanto, reducir las concentraciones de AMPc, lo cual reduce la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP-P) a través de la acción del AMPc. El estado de la VASP-P modula la activación del receptor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa. La subunidad βγ activa la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), lo que da lugar a la activación del receptor de GPIIb/IIIa a través de la activación de una serina-treonina proteincinasa B (PKB/Akt) y de las proteínas de unión de GTP Rap1b. La prostaglandina E1 (PGE₁) activa la adenilciclase, que aumenta las concentraciones de AMPc y el estado de la VASP-P. Por consiguiente, el bloqueo de los receptores P2Y₁₂ de ADP por el ticagrelor impide dicha cadena de fenómenos implicados en la agregación plaquetaria.

Por otro lado, el ticagrelor actúa también sobre los receptores P2Y₁₂ de ADP presentes en la membrana de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, inhibiendo la vasoconstricción inducida por ADP, lo cual sugiere que el ticagrelor podría tener un efecto anti-isquémico dual, al inhibir tanto la formación de trombos como el vasoespasmo. Carece

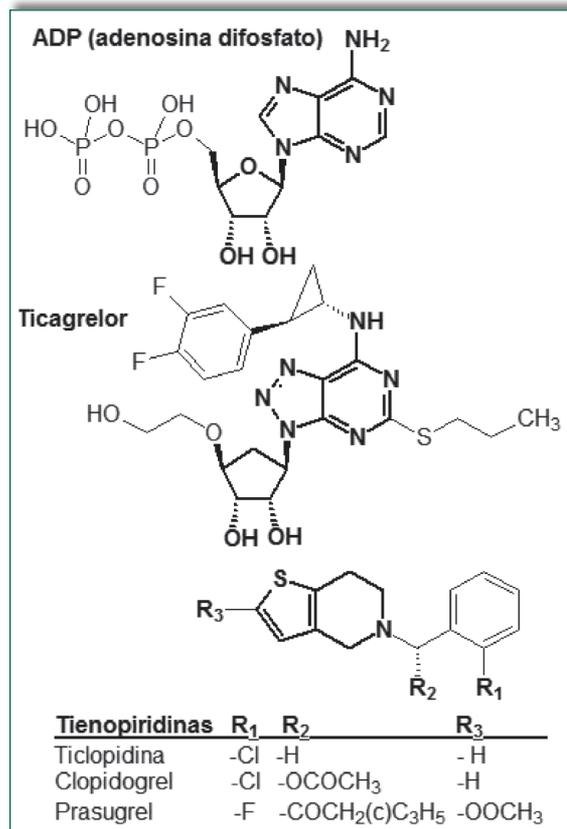
de efectos significativos sobre otros receptores de la familia P2, aunque sí parece tener una cierta afinidad hacia algunos tipos de la P1, en particular sobre el subtipo A3 de receptores de adenosina, si bien se desconoce si tal afinidad se traduce en efectos agonistas o antagonistas. En cualquier caso, la afinidad hacia los receptores P2Y₁₂ es 50 veces mayor que hacia los receptores de tipo P1.

El ticagrelor inhibe la captación de adenosina por los eritrocitos humanos, posiblemente a través de un bloqueo de determinados transportadores de adenosina (en especial, los independientes del sodio). Bajo condiciones de hipoxia, el ticagrelor amplifica sus efectos sobre la captación eritrocitaria de adenosina, lo cual podría sugerir que el ticagrelor podría mostrar una mayor potencia en pacientes afectados por condiciones hipóxicas, como el propio síndrome coronario agudo. De hecho, algunas observaciones experimentales *in vivo* muestran que el ticagrelor aumenta el flujo sanguíneo coronario inducido por adenosina.

ASPECTOS MOLECULARES

Químicamente, el ticagrelor es el (1S,2S,3R,5S)-3-(7-((1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropilamino)-5-(propiltio)-3H-(1,2,3)triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol. Se trata, por tanto, de una molécula basada en un núcleo de triazolopirimidina que, en realidad, puede considerarse un análogo molecular del núcleo de la purina (imidazopirimidina), presente en el ADP (adenosina difosfato). No solo esta similitud, sino también el anillo de ciclopentano del ticagrelor emula el resto glucídico del ADP, evidencian la relación estructural. La incorporación en la posición 5 el anillo pirimidínico de un resto conteniendo azufre (propiltio) y la sustitución en el grupo amino en posición 3 del mismo anillo por un voluminoso agrupamiento (difluorofenilciclopropilo) son determinantes para el bloqueo del receptor P2Y₁₂, compitiendo con el sustrato agonista natural del mismo, el ADP.

Aunque la relación estructural es menos evidente con la familia de las tienopiridinas – en las que se encuadran la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel – la idea de competición por similitud estructural también subyace. Sin embargo, una importante diferencia entre las tienopiridinas y el ticagrelor es que éste tiene un carácter de inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂, mientras que las tienopiridinas se unen irreversiblemente a éste, formando un complejo estable con el mismo. La reversibilidad del bloqueo por el ticagrelor implica que el receptor P2Y₁₂ de la membrana plaquetaria



puede ser ocupado de nuevo por ADP y, por consiguiente, volver a inducir y/o mantener la agregación plaquetaria. Otro aspecto diferencial con las tienopiridinas es que el ticagrelor es activo por sí mismo, sin que se requiera una activación mediante un metabolismo hepático previo; no obstante, el principal metabolito del ticagrelor también es activo como antiagregante plaquetario.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del ticagrelor han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos controlados con placebo y con comparadores activos (clopidogrel). El ensayo clínico más importante es el PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*; Wallentin, 2009), un amplio estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y multinacional (incluyendo pacientes de Norteamérica, Europa, África, Oriente Próximo y Australia), doblemente ciego y, en su caso, doblemente simulado, y controlado con clopidogrel.

Se incluyó en el estudio a un total de 18.624 pacientes que habían sido hospitalizados menos de 24

horas después de experimentar un síndrome coronario agudo (angina, infarto, etc.), con o sin elevación del segmento ST del electrocardiograma pero con marcadores adicionales (aumento de troponina o enzimas cardíacas) y/o factores de riesgo cardiovascular adicionales. Se incorporó en el estudio a pacientes planificados simplemente para tratamiento médico como aquellos planificados para una intervención invasiva (angiografía coronaria, intervención coronaria percutánea o derivación – *bypass* – coronaria mediante angioplastia). No se incluyeron a pacientes con historial de hemorragias importantes ni aquellos que requerían tratamiento anticoagulante o fibrinolítico. El 72% eran varones, un 57% tenía menos de 65 años y el 74% eran de raza caucásica.

Los pacientes recibieron por vía oral durante 6-12 meses ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) junto con ticagrelor (180 mg de dosis de carga, seguido de 90 mg/12 h) o clopidogrel (300-600 mg de dosis de carga, seguido de 75 mg/día)

Como variable principal de eficacia se definió un parámetro compuesto que incluía el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes eventos: muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Los principales resultados del estudio mostraron al final del mismo una reducción del 16% en el riesgo relativo de que se produjera cualquiera de los eventos incluidos en el variable primario de eficacia (9,8% con ticagrelor vs. 11,7% con clopidogrel). Las variables individuales que mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ticagrelor y clopidogrel fueron:

- Muerte de origen cardiovascular: 4,0% (ticagrelor) vs. 5,1% (clopidogrel).
- Infarto de miocardio: 5,8 vs. 6,9%.
- Muerte por cualquier causa: 4,5 vs. 5,9% (reducción del 22% del riesgo relativo).

En cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la incidencia de accidentes cerebrovasculares (1,5 vs. 1,3%).

A partir de los datos obtenidos en el estudio PLATO, se han llevado a cabo diversos análisis especializados de datos, con el fin de determinar representatividad de los datos generales, considerando diferentes colectivos de pacientes. Los más relevantes son los siguientes²:

- Pacientes sometidos a tratamiento médico no invasivo (James, 2011):
 - 3.143 pacientes
 - Variable combinada: 12,0 vs. 14,3% (reducción del 15% del riesgo relativo)
 - Mortalidad general: 6,1 vs 8,2%

- Sangrado importante: 11,9 vs 10,3% (diferencia estadísticamente no significativa; *dens*).
- Pacientes planificados para tratamiento invasivo (Cannon, 2010):
 - 13.048 pacientes
 - Variable combinada: 9,0 vs. 10,7% (reducción del 16% del riesgo relativo)
 - Sangrado importante: 11,6 vs 10,5% (*dens*).
- Pacientes planificados para angioplastia coronaria de derivación (Held, 2011):
 - 1.261 pacientes
 - Variable combinada: 10,6 vs. 13,1% (reducción del 16% del riesgo relativo, *dens*)
 - Mortalidad total: 4,7 vs. 9,7%
 - Mortalidad cardiovascular: 4,1 vs. 7,9%
 - Mortalidad no cardiovascular: 0,7 vs. 2,0% (*dens*).
- Pacientes con elevación del segmento ST del electrocardiograma planificados para intervención coronaria percutánea (Steg, 2010)
 - 7.544 pacientes
 - Variable combinada: 9,4 vs. 10,8% (reducción del 13% del riesgo relativo, *dens*)
 - Infarto de miocardio: reducción del 10%
 - Mortalidad total: reducción del 18% (*dens*)
 - Accidente cerebrovascular: 1,7 vs 1,0%
- Análisis según el estatus funcional renal (James, 2010a)
 - 3.237 pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min)
 - Variable combinada: 17,3 vs. 22,0% (reducción del 23% del riesgo relativo)
 - Mortalidad total: 10,0 vs. 14,0% (reducción del 28% del riesgo relativo)
 - Sangrado importante: 15,1 vs. 14,3% (*dens*)
 - 11.965 pacientes con funcionalismo renal normal (aclaramiento de creatinina \geq 60 ml/min)
 - Variable combinada: 7,9 vs. 8,9% (reducción del 10% del riesgo relativo, *dens*)
- Pacientes diabéticos (James, 2010b)
 - 4.622 pacientes
 - Variable combinada: reducción del 22% del riesgo relativo
 - Mortalidad total: reducción del 18% (*dens*)
- Análisis de datos según área geográfica de los pacientes (Mahaffey, 2011): Se ha encontrado una interacción significativa entre el tratamiento y la región geográfica, observándose un menor efecto del ticagrelor en Norteamérica que en el resto de las regiones.

² Salvo que se indique lo contrario, las diferencias especificadas son estadísticamente significativas.

El análisis detallado permitió establecer que esta diferencia podría explicarse en términos de dosificación del ácido acetilsalicílico, encontrándose los datos más favorables al ticagrelor en las zonas donde se empleaban dosis más bajas de ácido acetilsalicílico.

Por otro lado, se llevó a cabo un análisis combinado (*Bliden, 2011*) de dos estudios clínicos previos (ONSET/OFFSET, *Gurbel 2009*; RESPOND, *Gurbel 2010*) para determinar la prevalencia de la hiperreactividad plaquetaria durante el tratamiento con ticagrelor y clopidogrel, asociados a ácido acetilsalicílico, siguiendo criterios estándar (N=209 pacientes). Los resultados mostraron que el ticagrelor se asoció con una prevalencia significativamente menor de hiperreactividad plaquetaria (0-8%) que el clopidogrel (21-81%), a las 2, 4, 8 y 24 horas, y ≥ 2 semanas tras el inicio del tratamiento.

Finalmente, se procedió a realizar un meta-análisis (*Biondi-Zoccai, 2011*) comparando de forma indirecta los resultados obtenidos con ticagrelor y **prasugrel**, en comparación con clopidogrel. Este meta-análisis agrupó los datos procedentes de tres ensayos clínicos, totalizando 32.893 pacientes. Globalmente, tanto ticagrelor como prasugrel mostraron una significativa superioridad frente al clopidogrel en 12 meses de tratamiento, en relación a la variable combinada (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (reducción del 17% en el riesgo relativo), así como sobre las variables individuales de muerte cardiovascular (reducción del 17%), infarto de miocardio (reducción del 21%) y trombosis asociada a *stent* (reducción del 39%), pero no así en la de accidente cerebrovascular.

La comparación de ticagrelor frente a prasugrel no mostró diferencias significativas sobre la variable combinada primaria, ni en ninguno de los parámetros individuales, salvo en el de trombosis asociada a *stent*, sobre el que prasugrel redujo en un 36% el riesgo vs. ticagrelor. Por su parte, este último fue asociado con un menor riesgo de sangrado importante que el prasugrel (aumento del 43% del riesgo relativo con prasugrel), en especial en el asociado a angioplastia coronaria (el riesgo relativo con prasugrel fue del 330% vs. ticagrelor).

Desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia global de eventos adversos en el estudio PLATO fue del 72,7% con ticagrelor y del 69,6% con clopidogrel, en tanto que la de eventos adversos graves fue del 20,2 vs. 20,3%. La tasa de suspensión de tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,4 vs. 5,4% y, en particular, por disnea fue del 0,8% vs. 0,1%.

El evento adverso más común fue el sangrado, que llegó a ser importante en el 10,4% con ticagrelor

lor y en el 10,1% con clopidogrel. Considerando las circunstancias de los pacientes, las tasas de sangrado importante fueron del 3,9 vs. 3,3% en pacientes no sometidos a angioplastia coronaria, en 7,9 vs. 8,1% en los sometidos a angioplastia, en el 1,0 vs. 0,7% en los sometidos a intervenciones coronarias percutáneas y en el 0,2 vs. 0,3% de los sometidos a angiografía.

El resto de eventos adversos, excluido el sangrado, tuvieron una incidencia del 17,7 vs. 18,4%, siendo los más comunes la disnea (12,0 vs. 6,5%) y la cefalea (6,5 vs 5,8%). La incidencia de anemia, definida como valores $\leq 11,5$ g/dl de hemoglobina en varones y $\leq 10,5$ g/dl en mujeres, fue del 5 vs. 4%.

ASPECTOS INNOVADORES

Ticagrelor es un inhibidor de la activación y agregación plaquetarias que, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico, ha sido indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Tanto el ticagrelor como su principal metabolito circulante (AR-C124910XX) actúan inhibiendo con similar potencia la agregación plaquetaria inducida por ADP, mediante el bloqueo selectivo y reversible de los receptores P2Y₁₂ de ADP presentes en la membrana plaquetaria, actuando como un modulador alostérico de dichos receptores. Por otro lado, el ticagrelor actúa también sobre los receptores P2Y₁₂ de ADP presentes en la membrana de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, inhibiendo la vasoconstricción inducida por ADP, lo cual sugiere que el ticagrelor podría tener un efecto anti-isquémico dual, al inhibir tanto la formación de trombos como el vasoespasmio. El ticagrelor inhibe la captación de adenosina por los eritrocitos humanos, posiblemente a través de un bloqueo de determinados transportadores de adenosina (en especial, los independientes del sodio). Bajo condiciones de hipoxia, el ticagrelor amplifica sus efectos sobre la captación eritrocitaria de adenosina, lo cual podría sugerir que el ticagrelor podría mostrar una mayor potencia en pacientes afectados por condiciones hipóxicas, como el propio síndrome coronario agudo.

La administración de ticagrelor ha sido asociada con una rápida y consistente reducción de la prevalencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes tratados, notablemente inferior a la asociada al clopidogrel, lo que podría ayudar a explicar la mejor respuesta clínica obtenida con el ticagrelor en relación al clopidogrel.

El estudio PLATO es un estudio clínico muy amplio (por encima de los 18.000 pacientes), lo que aporta robustez a las conclusiones obtenidas. Entre éstas cabe destacar que el ticagrelor ha demostrado una significativa superioridad clínica frente al clopidogrel, superioridad que comienza a manifestarse ya desde el primer mes de tratamiento, manteniéndose al menos durante un año. Su mayor eficacia relativa (reducción del 16% en la variable combinada de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) se cimenta fundamentalmente en los efectos sobre las tasas de mortalidad cardiovascular (4,0% vs. 5,1%) y de infarto de miocardio (5,8 vs. 6,9%), pero no así en la de accidentes cerebrovasculares, sustancialmente similar a la asociada a clopidogrel (1,5 vs. 1,3%).

Esta superioridad de ticagrelor frente a clopidogrel es generalizada e, incluso, se mantienen en el análisis por subpoblaciones: pacientes sometidos a procedimientos invasivos (9% vs. 10,7%; aunque la diferencia pierde su significación estadística en los sometidos a angioplastia coronaria), procedimientos no invasivos (12,0 vs. 14,3%), estatus funcional renal, diabetes, etc.

Esta superioridad frente a clopidogrel es bastante modesta, lo que queda ilustrado por el hecho de que en términos estadísticos el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir durante un año un evento de los contemplados en la variable primaria (muerte cardiovascular o infarto de miocardio, principalmente) con ticagrelor en lugar de clopidogrel, sea tan alto como 54.

Un aspecto que merece la pena ser destacado es la importante reducción (22%) de la mortalidad total observada con ticagrelor con respecto a clopidogrel. Una diferencia quizás excesivamente elevada para ser achacada exclusivamente a la mejor actividad antiagregante del ticagrelor. Posiblemente, puedan haber otros mecanismos no conocidos implicados.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil es superponible con el de los antiagregantes plaquetarios ya disponibles, en particular clopidogrel y pra-

sugrel. Obviamente, la tendencia al sangrado (hemorragia) es inherente al propio perfil farmacológico de todo el grupo y, por consiguiente, es esperable una tasa de sangrado sustancial. Los datos directamente comparativos con clopidogrel no parecen mostrar diferencias en cuanto a la tasa de sangrado importante, al menos a nivel global. Sin embargo, considerando exclusivamente a los pacientes no sometidos a angioplastia coronaria, la tasa es significativamente desfavorable para el ticagrelor (4,5 vs. 3,8%).

No se dispone de ensayos clínicos directamente comparativos entre ticagrelor y el prasugrel, aunque una comparación indirecta mediante meta-análisis parece confirmar la superioridad de estos sobre el clopidogrel, pero sin diferencias sustanciales entre ticagrelor y prasugrel; según este meta-análisis, prasugrel tendría un efecto preventivo más marcado que ticagrelor frente a trombosis asociadas a *stent*, aunque a costa de una mayor incidencia de sangrado importante.

Desde el punto de vista farmacológico, el ticagrelor aporta un mecanismo parcialmente novedoso, ya que es el primer antiagregante plaquetario oral de tipo reversible, lo que teóricamente le proporciona un margen adicional de seguridad frente a la irreversible inhibición de los receptores P2Y₁₂ de las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel). Una ventaja teórica que, por el momento, no ha sido demostrada de forma clara en clínica.

El clopidogrel ha ido sustituyendo paulatinamente a la ticlopidina por tener un régimen posológico más y, especialmente, por tener un margen de seguridad mayor, particularmente en lo referido a los efectos adversos hematológicos (leucopenia, púrpura trombótica trombocitopénica). El prasugrel apareció como una nueva opción, más potente pero, sobre todo, diferente de sus antecesores porque el proceso metabólico de activación es mucho más lineal y predecible; sin embargo su mayor potencia no se relaciona bien con la seguridad, lo que se refleja en tasas significativas de sangrado.

En definitiva, un nuevo antiagregante plaquetario, potente y reversible, que amplía las opciones terapéuticas en la prevención de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo.

Bibliografía

- **Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Testa L, Gaita F, Sheiban I.** Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2011; **150(3)**: 325-31.
- **Bliden KP, Tantry US, Storey RF, Jeong YH, Gesheff M, Wei C, Gurbel PA.** The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J.* 2011; **162(1)**: 160-5.
- **Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators.** Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010; **375(9711)**: 283-93.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB.* <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 8 de noviembre de 2011).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Gilenya. EMA/233042/2011; EMEA/H/C/2202. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 8 de noviembre de 2011).
- **Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US.** Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation.* 2010; **121(10)**: 1188-99.
- **Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF.** Randomized double-blind assessment of the ON-SET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009; **120(25)**: 2577-85.
- **Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet In-hibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011; **57(6)**: 672-84.
- **James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA; PLATO Study Group.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syn-dromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011; **342**: d3527.
- **James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L.** Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; **122(11)**: 1056-67.
- **James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L; PLATO Study Group.** Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010; **31(24)**: 3006-16.
- **Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L; PLATO Investigators.** Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2011; **124(5)**: 544-54.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236 (October 2011). www.nice.org.uk/ta236
- **Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L; PLATO Study Group.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010; **122(21)**: 2131-41.
- **Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M.** Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009; **361(11)**: 1045-57.

VALORACIÓN

TICAGRELOR
 △ **BRILIQUE (AstraZeneca)**

Grupo Terapéutico (ATC): B01AC. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS. Antitrombóticos: antiagregantes plaquetarios.	
Indicaciones autorizadas: administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).	
Valoración global: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.	♣ ♣
Novedad clínica: Mejora modestamente la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar.	↑
Novedad molecular: Mecanismo de acción parcialmente diferente (inhibición reversible vs. irreversible). Cabeza de serie de una nueva línea molecular.	↑

FÁRMACOS INDICADOS EN HEPATITIS C Y REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ³	Año
Ticlopidina	Tiklid	Sanofi Aventis	1979
Clopidogrel	Iscover	Bristol Myers Squibb	1999
Prasugrel	Efient	Daiichi Sankyo	2009

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	DDD ⁴	Coste anual
Ticagrelor	180 mg	1.132,93 €
Prasugrel	10 mg	534,36 €
Clopidogrel	75 mg	274,27 €
Ticlopidina	500 mg	227,76 €

³ Comercializador actual

⁴ Dosis Diaria Definida (según la OMS)

APIXABÁN

▶ ELIQUIS® (Bristol Myers Squibb)

TROMBOSIS VENOSA

La **trombosis** es un proceso clínico en el que los mecanismos de la hemostasia se ponen en marcha ante estímulos de carácter no fisiológico, es decir, con una finalidad no reparadora, produciendo la obstrucción de un vaso sanguíneo mediante un coágulo. En estos casos, estímulos como una placa de ateroma, una alteración endotelial, un exceso de lípidos en sangre, etc., activan el funcionalismo plaquetario o el sistema plasmático de la coagulación, de forma que se inicia todo el proceso hemostático, **pero dentro del torrente circulatorio**. Asimismo, en otros casos, ciertas patologías producen una disminución de los mecanismos antitrombóticos endógenos, por lo que la balanza hemostática se inclina hacia el platillo de la trombosis.

En la **trombosis venosa** el trombo se forma en los vasos venosos, generalmente en la red profunda de las extremidades inferiores (**trombosis venosa profunda, TVP**), causada por mecanismos relacionados con el estancamiento sanguíneo – *estasis* – o con discrasias en la fase plasmática de la coagulación, tales como hepatopatías, efectos adversos de medicamentos – como los anticonceptivos hormonales –, etc. El primer elemento afectado de la hemostasia es la coagulación plasmática, siendo ésta la que secundariamente afecta a las plaquetas. Son trombos de escasa fijación a la pared venosa, de ahí que la principal consecuencia sea su embolización hacia otro territorio venoso que, generalmente, es el árbol venoso pulmonar, provocando con ello un **embolismo o embolia pulmonar** (EP).

La causa más frecuente de TVP en un medio hospitalario es la cirugía, considerándose a la de tipo general (digestiva, cirugía menor, etc.) como de bajo riesgo (10% de incidencia de TVP y 0,1% de embolia pulmonar, en ausencia de medidas preventivas), mientras que la ortopédico-traumatológica, la oncológica, la cerebral y todas aquellas que conduzca a una larga estancia hospitalaria, son valoradas como de alto riesgo (40-70% de TVP y 10% de EP). En estas formas de cirugía, la causa del mayor riesgo está en un aglomerado de motivos estos, que van desde la propia complejidad de la técnica quirúrgica, la afectación anatómica de múltiples vasos, la necesidad de inmovilidad prolongada, etc. Todo lo

cual determina la necesidad de llevar a cabo una estricta prevención antitrombótica, tanto por medios farmacológicos como mediante procedimientos de manejo de los pacientes (movilización, ejercicio físico controlado, etc.).

La pauta farmacológica preventiva habitual consiste en la administración de heparina, tanto fraccionada (*Heparinas de Bajo Peso Molecular, HBPM*) como no fraccionada (HNF). En términos generales, se administra HNF en dosis bajas (5.000 UI/12 horas antes de la operación y 5.000 UI/12 horas, por vía subcutánea; en alto riesgo se administra cada 8 horas) o bien HBPM (la dosis depende del preparado: 20 mg/día para enoxaparina, 18 mg/día para tedelaparina, 7.500 UI/día para nadroparina, 3.500 UI/día para logiparina o 2.500 UI/día para bemiparina; en alto riesgo se recomiendan estas dosis cada 12 horas). Los pacientes deben tratarse, cuando menos, mientras se encuentren hospitalizados. En general, la cirugía ortopédica de rodilla requiere entre 10 y 14 días, mientras que la de cadera precisa al menos un mes (28 días).

Por su parte, el abordaje estrictamente terapéutico de la trombosis exige el uso de medidas en una doble vertiente:

- Tratamiento del trombo establecido. En primer lugar, es preciso eliminar el trombo que provoca el proceso en cuestión. La cirugía ofrece alternativas útiles y expeditivas (tromboendarterectomía, angioplastia, prótesis intravasculares (*stents*), puentes (*bypass*), etc. No obstante, no siempre puede abordarse quirúrgicamente un trombo, o bien los riesgos son mayores que los beneficios. Otra alternativa la constituye el intento de disolver farmacológicamente un trombo, mediante el uso de fármacos fibrinolíticos o trombolíticos, que activan este proceso defensivo y destruyen el trombo “desde dentro” del vaso.
- Prevención de un evento posterior. Si importante es tratar el trombo ya establecido, más aún lo es prevenir un trombo secundario, dada la frecuencia con que acontece este fenómeno. La actitud farmacológica, una vez controlados e identificados los factores de riesgo del paciente, difiere según el tipo de trombosis: en las trombosis venosas, al ser la fase plasmática de la coagulación el primer punto de activación, se utilizan profilácticamente los fármacos anticoagulantes, ya sean las heparinas o los anticoagulantes orales; en el

caso de una trombosis arterial, al ser las plaquetas la punta de lanza, se utilizan los fármacos antiagregantes plaquetarios, como principal arma preventiva.

Las **heparinas** son polisacáridos sulfatados que se obtienen de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo. Son mezclas de cadenas de diferentes longitudes y la potencia anticoagulante depende del origen animal, aunque en la práctica estas consideraciones no son importantes porque los preparados comerciales vienen estandarizados en Unidades Internacionales.

La acción anticoagulante se basa en la activación de la *antitrombina III* (AT III). La heparina se une a la AT III (para lo que necesita una secuencia específica de 5 monosacáridos) y produce un cambio estructural que aumenta la capacidad de la AT III para inactivar factores de coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa.

El mecanismo descrito basta para la inactivación del factor Xa. Para inactivar la trombina es preciso además la formación de un complejo triple *trombina-antitrombina-heparina*, en donde la heparina es – además de activador – el elemento de unión. Para ello es necesario que la cadena de heparina tenga un mínimo de 18 monosacáridos, de los cuales cinco deben ser la secuencia específica de activación mencionada más arriba. Prácticamente la totalidad de las cadenas de heparina convencional tienen más de 18 elementos, aunque sólo la mitad contiene la secuencia específica de activación. La inhibición de los factores IIa y Xa se ejerce por igual o, lo que es lo mismo, el cociente de efecto anti-Xa/efecto anti-IIa es igual a 1.

Las denominadas **heparinas de bajo peso molecular** (HBPM) son, como su nombre indica, derivados de la heparina, pero en donde sólo del 25% al 50% de las cadenas alcanzan más de 18 monosacáridos de longitud. Generalmente se producen fragmentando las cadenas de polisacáridos de la heparina convencional por distintos procedimientos (enzimático, químico o físico-químico según el fabricante).

La reducción de la longitud de las cadenas supone un cambio en el mecanismo anticoagulante. Por razones explicadas antes, las heparinas convencionales inactivan por igual la trombina y el factor Xa, pero las HBPM influyen preferentemente sobre el factor Xa (cociente efecto anti-Xa/efecto anti-IIa = 2-5). Aunque ésta fue una de las principales razones para introducir heparinas de bajo peso molecular, la experiencia está demostrando que hay pocas diferencias en cuanto a eficacia o en incidencia de episodios hemorrágicos, y que son más interesantes las ventajas farmacocinéticas: la acción de las HBPM es más larga y con menos variaciones indivi-

duales, y la biodisponibilidad es considerablemente mejor. Esto permite administrar 1-2 veces al día sin necesidad de ajustar la dosis por los parámetros de coagulación.

Las HBPM tienen un con un peso molecular que oscila entre 2.500-8.000 daltons. Las que existen en el mercado difieren entre ellas por el método químico de fraccionamiento de la molécula de heparina: dalteparina, nadroparina, enoxaparina, tedelparina, tinzaparina, logiparina y bemiparina.

Por último, se han desarrollado derivados estrictamente sintéticos de la heparina, basándose en el hecho de que la activación de la *antitrombina III* (AT III) por la heparina se produce mediante una secuencia específica de 5 monosacáridos de ésta, lo que es suficiente para producir un cambio estructural que aumenta la capacidad de la AT III para inactivar el factor Xa de coagulación.

Así se ha desarrollado el **fondaparinux**, un pentasacárido sulfatado obtenido por síntesis química total. Su composición homogénea – no se trata de una mezcla de diversas moléculas, como el resto de las heparinas, sean o no de bajo peso molecular – hace que la farmacocinética sea muy lineal, lo que se traduce en una mínima variabilidad interindividual e intraindividual y, por consiguiente, en una notable predictibilidad de la dosis. Su biodisponibilidad por vía subcutánea es prácticamente completa, siendo rápidamente absorbida (alcanza la concentración máxima sanguínea a las 2 h de la administración), mientras que su semivida de eliminación es de 13-21 h, lo que permite una única administración diaria. Su eficacia preventiva de la trombosis venosa asociada a cirugía de cadera y de rodilla ha sido claramente demostrada, contrastándola favorablemente con enoxaparina, con una incidencia de hemorragia clínicamente relevante similar a esta última.

Los derivados de origen recombinante de la hirudina, el anticoagulante producido por las sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*) producen un potente efecto anticoagulante, consecuencia del bloqueo de la actividad trombogénica de la trombina, mediante la formación de un complejo equimolecular con esta última, de carácter no covalente. Esto conduce a una inhibición directa de todas las acciones de la trombina, tanto de la libre como de la ligada a los coágulos, lo cual la diferencia de la heparina.

Las hirudinas recombinantes no requieren para su actuación la participación de factores endógenos y actúa de forma independiente de la antitrombina III y del cofactor II de la heparina. Todo ello se traduce en un efecto sobre la coagulación más estable que el conseguido con heparina. Por el momento, se han registrado en España desirudina y lepirudina, ambas derivadas de la 63-desulfohirudina, aunque la última

presenta los dos primeros aminoácidos cambiados con respecto a la hirudina natural.

Desirudina fue autorizada en España en 1999 para la prevención de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía electiva de prótesis de rodilla y de cadera. En esta indicación, desirudina parece producir resultados profilácticos notablemente mejores que la heparina convencional y las heparinas de bajo peso molecular, al reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en un 50-70% en relación a la heparina no fraccionada, y en un 30% frente a enoxaparina. La diferencia es aun más marcada en la prevención de las trombosis proximales (40-90%). Sin embargo, no existe antídoto para la desirudina y la sobredosis de desirudina puede causar graves complicaciones hemorrágicas, lo que obliga a un cuidadoso manejo. Otro análogo de la hirudina, **lepirudina**, fue autorizada para su uso en pacientes con *trombocitopenia inducida por heparina*.

En 2004 se autorizó en la Unión Europea **ximelagatrán** (Exanta®), un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina, el enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación; por lo tanto, la inhibición de la trombina previene el desarrollo de trombos. Sin embargo, el medicamento fue retirado en 2006, debido a la aparición de cuadros graves de hepatotoxicidad. Posteriormente, en 2008, se comercializó **dabigatrán** (Pradaxa®), estrechamente relacionado con el anterior, un peptidomimético que emula parte de la estructura del fibrinógeno y que se une específicamente en la zona catalítica de la trombina, inhibiendo temporalmente su actividad. Fue autorizada para la prevención primaria de tromboembolismos venosos en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.

Poco después del dabigatrán fue comercializado el **rivaroxabán** (Xarelto®), que actúa inhibiendo de forma directa y selectiva el Factor Xa, el cual ocupa una posición crítica en el proceso de coagulación, convirtiendo la protombina (Factor II) en trombina (Factor IIa). Una molécula de Factor Xa cataliza la formación de aproximadamente 1.000 moléculas de trombina. De esta manera, la inhibición del Factor Xa es susceptible de prevenir de forma eficaz los trombos arteriales ricos en plaquetas y los trombos venosos ricos en fibrina. La inhibición selectiva del Factor Xa por rivaroxabán puede inhibir la formación de trombina, pero permitiendo al mismo tiempo que la trombina previamente formada efectúe sus funciones normales en la hemostasia. La inhibición de rivaroxabán sobre el Factor Xa tiene carácter competitivo y reversible, siendo unas 10.000 veces más selectivo frente al Factor Xa que frente a otras enzimas de tipo *serina proteasa* humanos.

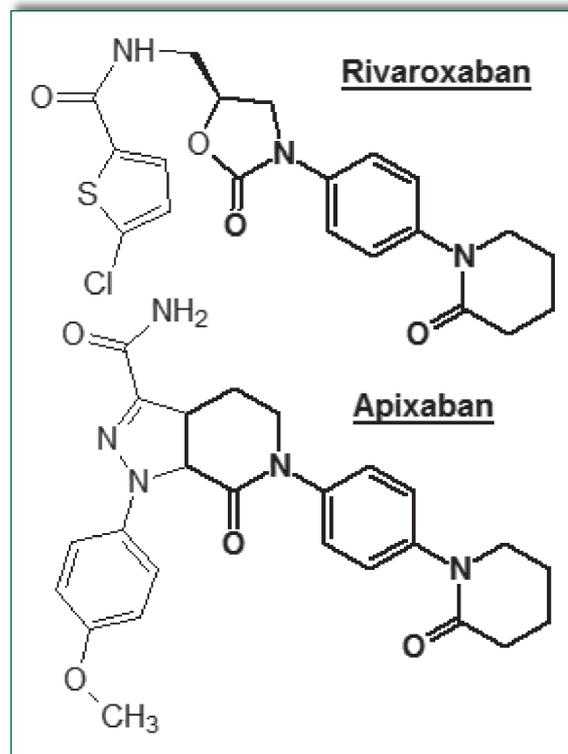
ACCIÓN Y MECANISMO

Apixabán es un agente antitrombótico autorizado para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Actúa inhibiendo de forma directa y selectiva el Factor Xa, que ocupa una posición crítica en el proceso de coagulación, convirtiendo la protombina (Factor II) en trombina (Factor IIa).

Una molécula de Factor Xa cataliza la formación de aproximadamente 1.000 moléculas de trombina. De esta manera, la inhibición del Factor Xa es susceptible de prevenir de forma eficaz los trombos arteriales ricos en plaquetas y los trombos venosos ricos en fibrina. La inhibición selectiva del Factor Xa por apixabán puede inhibir la formación de trombina, pero permitiendo al mismo tiempo que la trombina previamente formada efectúe sus funciones normales en la hemostasia.

ASPECTOS MOLECULARES

Apixabán está estructuralmente relacionado con el rivaroxabán. La estructura emula un pequeño péptido que es capaz de actuar como falso sustrato



competitivo para centro enzimático activo del Factor Xa, al que se une con elevada afinidad provocando su bloqueo de forma reversible. En ambas estructuras se perfilan claramente dos grupos carboxamida cíclicos (lactamas) conectados por un anillo bencénico.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del apixabán en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente contrastadas fundamentalmente mediante dos amplios ensayos clínicos de fase 3, de similar diseño metodológico, multicéntricos y multinacionales (Europa, Asia-Pacífico, Latinoamérica y África), con aleatorización de pacientes, doblemente ciego y simulado (debido al empleo de vías de administración diferentes) y controlado con un comparador activo (enoxaparina), llevados a cabo sobre un total de 8.464 pacientes planificados para cirugía electiva de reemplazo unilateral de cadera (*ADVANCE-3*) o uni o bilateral de rodilla (*ADVANCE-2*), un 20% de los cuales había sido intervenido alguna vez con anterioridad para esta misma indicación. Un 15% de los pacientes tenían más de 75 años, un 12% presentaba peso corporal bajo (≤ 60 kg) y un 18% un índice de masa corporal (IMC) elevado (≥ 33 kg/m²); un 5% presentaban insuficiencia renal moderada. No se permitió el uso de dosis mayores de 165 mg de ácido acetilsalicílico ni ningún AINE antes de la intervención quirúrgica. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de los dos siguientes tratamientos: 2,5 mg/12 h de apixabán (oral) o 40 mg/24 h de enoxaparina (subcutáneo), durante 35 \pm 3 días (cirugía de cadera) o 12 \pm 2 días (cirugía de rodilla), con seguimiento posterior de 60 días tras el final del tratamiento.

Como variable primaria de eficacia se definió un parámetro combinado formado por la suma de pacientes que habían experimentado uno de los siguientes efectos: trombosis venosa profunda sintomática o asintomática (determinada por ultrasonografía), embolia pulmonar no mortal o muerte por cualquier causa.

El estudio *ADVANCE-3* (*Lassen, 2010a*) fue llevado a cabo sobre un conjunto de 5.407 pacientes planificados para cirugía electiva de reemplazo unilateral de cadera. Los resultados mostraron un incidencia de la variable primaria combinada del 1,4% (apixabán, A) vs. 3,9% (enoxaparina, E), lo que implica una reducción estadísticamente significativa del riesgo del 64% a favor del apixabán.

En cuanto a las variables simples (secundarias), las tasas de mortalidad por cualquier causa fueron del 0,11 vs. 0,4%, las de mortalidad asociada a episodios tromboembólicos venosos fueron del 0,04 vs. 0,00%, en tanto que el porcentaje de pacientes con episodios de tromboembolismo venoso fue del 0,45% (A) vs. 1,14% (E), lo que supone una reducción del 60%; asimismo, la incidencia de embolia pulmonar no mortal fue del 0,07 vs. 0,19%, la de trombosis venosa profunda proximal del 0,32 vs. 0,91% y la de trombosis venosa profunda distal sintomática del 0,04 vs. 0,04%.

Por su parte, el estudio *ADVANCE-2* (*Lassen, 2010b*) fue realizado sobre 3.057 pacientes planificados para cirugía electiva de reemplazo uni o bilateral de rodilla. Los resultados mostraron un incidencia de eventos recogidos en la variable primaria combinada del 15,06% (A) vs. 24,37% (E), con una reducción estadísticamente significativa del riesgo del 38% a favor del apixabán. Las tasas de mortalidad por cualquier causa fueron del 0,13 vs. 0,00%, las de mortalidad asociada a episodios tromboembólicos venosos fueron del 0,04 vs. 0,00%, en tanto que el porcentaje de pacientes con episodios de tromboembolismo venoso fue del 1,09 vs. 2,17%, con una reducción del 50%; asimismo, la incidencia de embolia pulmonar no mortal fue del 0,20 vs. 0,00%, la de trombosis venosa profunda proximal del 0,76 vs. 2,17% y la de trombosis venosa profunda distal sintomática del 0,20 vs. 0,46%.

El apixabán no solo ha sido estudiado en la prevención del tromboembolismo venoso relacionado con las intervenciones quirúrgicas ortopédicas, sino también en pacientes con patologías graves. En este sentido, un ensayo clínico (*Goldhaber, 2011*) doblemente ciego y simulado estudió a un total de 6.528 pacientes hospitalizados que presentaban cuadros clínicos graves, tales como insuficiencia cardiaca o respiratoria, y con al menos un factor de riesgo adicional de tromboembolismo venoso. Los pacientes recibieron apixabán (2,5 mg/12 h; oral) durante 30 días o enoxaparina (40 mg/24 h; subcutánea) durante 6-14 días. Utilizando una variable primaria de eficacia similar a la de los anteriores ensayos clínicos, no pudo encontrarse una diferencia estadísticamente significativa entre apixabán y enoxaparina (2,71 vs. 3,06%).

Desde el punto de vista de la seguridad, el apixabán muestra un perfil comparable al de la enoxaparina. La incidencia global de eventos adversos observada en los dos estudios clínicos principales fue del 64,0% (A) vs. 66,7% (E) y, concretamente, la de eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento fueron del 17,7% vs. 19,0%.

Las tasas de pacientes que experimentaron eventos adversos graves fueron del 6,6 vs. 6,7%, y las de suspensión del tratamiento por eventos adversos fueron del 3,4% (A) vs. 3,7% (E).

Los eventos adversos más comunes fueron náusea (13,9% apixabán vs. 15,5% enoxaparina), estreñimiento (10,7 vs. 12,0%), fiebre (7,9 vs. 8,2%), vómitos (6,7 vs. 7,9%), edema periférico (6,3 vs. 6,5%), hipotensión (5,7 vs. 5,7%) y mareos (5,4 vs. 4,7%). Con relación a la incidencia de sangrado (hemorragia) grave o clínicamente relevante, las tasas globales observadas fueron del 4,8 vs. 5,0% (ADVANCE-3) y del 3,5 vs. 4,8% (ADVANCE-2), considerándose como graves exclusivamente en el 0,82 vs. 0,68% (ADVANCE-3) y en el 0,60 vs. 0,98% (ADVANCE-2).

ASPECTOS INNOVADORES

Apixabán es un agente antitrombótico autorizado para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Está química y farmacológicamente relacionado con el rivaroxabán y actúa inhibiendo de forma directa y selectiva el Factor Xa, que ocupa una posición crítica en el proceso de coagulación, convirtiendo la protombina (Factor II) en trombina (Factor IIa).

La eficacia del apixabán ha sido claramente contrastada frente a enoxaparina, utilizando la dosis estándar de ésta en Europa (40 mg/24 h), mediante ensayos clínicos muy amplios (totalizando casi 8.500 pacientes) y metodológicamente correctos, mostrando una reducción del riesgo de eventos contemplados en la variable primaria (mortalidad, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso sintomático o asintomático) del 64% (cirugía de sustitución de cadera) y del 38% (rodilla). En particular, el riesgo de episodios tromboembólicos es reducido por el apixabán en un 60% (cadera) y un 50% (rodilla), con relación a la enoxaparina.

El perfil toxicológico de apixabán es predecible en razón de su actividad inhibitoria de la cascada de

coagulación. En general, la seguridad es comparable tanto en términos cualitativos como cuantitativos con la de la enoxaparina, incluyendo el riesgo de sangrado clínicamente relevante (incluyendo hemorragias graves) que, en algún caso (cirugía de rodilla) llega ser significativamente inferior con apixabán (3,5 vs. 4,8%).

Hubiera sido muy interesante una comparación directa con su precursor farmacológico, el rivaroxabán. Lamentablemente, no se dispone de tal comparación directa, aunque la comparación en paralelo con los datos obtenidos en ensayos clínicos con rivaroxabán y enoxaparina pueden ser considerados como similares, salvando siempre las limitaciones obvias que toda comparación indirecta implica. En este sentido, los datos comparativos (Anónimo, 2009) de rivaroxabán con enoxaparina utilizando como criterio primario de eficacia un parámetro compuesto similar al empleado en los ensayos clínicos con apixabán y enoxaparina – suma de tasas de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar no mortal y muerte por cualquier causa hasta el final del tratamiento –, muestran una reducción estadísticamente significativa del 70-80% con rivaroxabán, con tasas del 1,1-2,0% con rivaroxabán vs. 3,7-9,3% con enoxaparina en pacientes sometidos a cirugía de cadera, y reducciones del 30-50% en cirugía de rodilla, con tasas del 6,9-9,6% vs. 10,1-18,9%. Por lo que respecta a la incidencia registrada de cualquier tipo de hemorragia en el conjunto de los ensayos clínicos ha sido del 6,7% con rivaroxabán y del 6,3% con enoxaparina, mientras que las tasas correspondientes de hemorragias graves fueron del 0,4% y 0,2%.

En definitiva, se trata de un nuevo miembro de la incipiente serie – iniciada con el rivaroxabán – de anticoagulantes inhibidores directos y selectivos del Factor Xa, que ha demostrado su eficacia y seguridad, aunque sin que parezca aportar ningún aspecto innovador farmacológico, toxicológico o cinético con respecto al rivaroxabán, comercializado en España en 2008.

Bibliografía

- **Anónimo.** Rivaroxabán. *Panorama Actual Med* 2009; **33(324)**: 535-41.
- **Bauer KA.** Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost.* 2011; **9 Suppl 1**: 12-9.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 12 de enero de 2012).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Eliquis. EMA/448619/2011; EMEA/H/C/002148. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 12 de enero de 2012).
- **Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, Weitz JI; ADOPT Trial Investigators.** Apixabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011; **365(23)**: 2167-77.
- **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators.** Apixabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010; **363(26)**: 2487-98.
- **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 investigators.** Apixabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010; **375(9717)**: 807-15.

VALORACIÓN

APIXABÁN

△ **ELIQUIS (Bristol Myers Squibb)**

Grupo Terapéutico (ATC): B01AF. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS. Antitrombóticos: inhibidores directos del Factor Xa.

Indicaciones autorizadas: Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

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



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ¹	Año
Rivaroxabán	Xarelto	Bayer	2008

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis (oral)	Coste ²	
Apixabán	2,5 mg/12 h	47,21 €	118,01 €
Rivaroxabán	10 mg/24 h	61,37 €	153,98 €

¹ Comercializador actual

² Calculado para el tratamiento preventivo en cirugía de rodilla (2 semanas) y de cadera (5 semanas), utilizando el envase mayor de ambos medicamentos.

LINAGLIPTINA

▶ TRAJENTA® (Boehringer Ingelheim)

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 miélica 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 superiores a éste 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) Metglinidas 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 (receptor 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 pancreatomizados). 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 perfil 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 insulinoatrófico 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).

Otro análogo es la **liraglutida**, un péptido de cadena única, correspondiente a la secuencia del 7 al 37 de los aminoácidos del GLP-1, con la sustitución de un único aminoácido (arginina en lugar de la lisina de la posición 34) y la adición de una cadena de ácido palmítico a la lisina de la posición 26.

Otra forma de intervenir en el mismo proceso consiste en el **bloqueo selectivo de la DPP-4**, tal como hacen **sitagliptina**, **saxagliptina** 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. Por otro lado, el hecho de que la actividad biológica del GLP-1 cese cuando la glucemia desciende por debajo de 55 mg/dl hace que el efecto inhibitorio de la DPP-4 (y, por consiguiente, el alargamiento de la vida útil del GLP-1) no plantee riesgos significativos de hipoglucemia excesiva.

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 antidiabéticos 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 **alfaglucosidasas** parecen claramente preferibles a la goma guar, pero en cualquier caso no está bien definido el papel de estos fármacos en la terapia antidiabética, aunque son capaces de reducir la glucemia posprandial produciendo además un modesto efecto sobre la glucemia en ayunas. Todo ello conduce a una leve pero significativa disminución de la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), considerado como el principal marcador biológico de la diabetes mellitus.

ACCIÓN Y MECANISMO

La linagliptina es un agente antidiabético oral automatizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo

2 para mejorar el control glucémico en adultos, como monoterapia en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; también está indicado como tratamiento en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado, y en combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

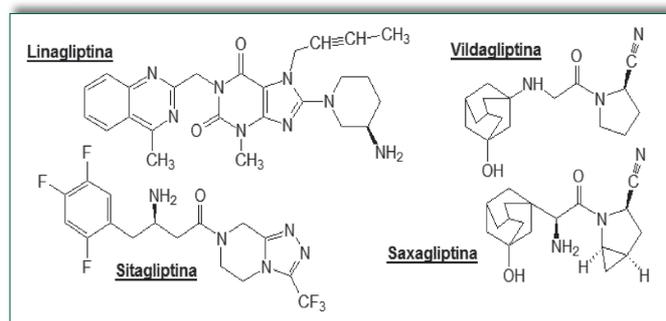
El fármaco actúa como un inhibidor del enzima *dipeptidil peptidasa de tipo 4* (DPP-4), implicado en la inactivación de hormonas incretinas. De esta manera, es capaz de incrementar la concentración y la duración de la actividad de estas hormonas. Las incretinas son una familia de hormonas que son liberadas 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 la célula 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. El hecho de que la actividad biológica del GLP-1 cese cuando la glucemia desciende por debajo de 55 mg/dl hace que el efecto inhibidor de la DPP-4 (y, por consiguiente, el alargamiento de la vida útil del GLP-1) no plantee riesgos significativos de hipoglucemia excesiva.

Una única dosis de 5 mg h de linagliptina es capaz de bloquear más del 80% de la actividad de la DPP-4 durante más de 24 h. La inhibición es muy selectiva, ya que la linagliptina solo produce efectos más de 10.000 veces superiores sobre la DPP-4 que sobre otras formas de *dipeptidilpeptidasas*, como la DPP-8 o la DPP-9. En definitiva, la acción de la linagliptina 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 linagliptina 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 linagliptina mantiene una estrecha relación química y farmacológica con otros inhibidores de la *dipeptidil peptidasa 4* (DPP-4), aunque especialmente con la sitagliptina. Todas ellas se caracterizan por presentar una estructura que incluye un agrupamiento que emula la estructura del 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 linagliptina en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente contrastadas mediante cuatro ensayos clínicos principales de fase 3, totalizando 2.651 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 inadecuadamente controlados mediante dieta, con o sin tratamiento farmacológico hipoglucemiante previo, con una glucemia en ayunas ≤ 240 mg/dl y un índice de masa corporal ≤ 40 kg/m². Los cuatro estudios fueron multicéntricos y multi-

nacionales, y tuvieron un diseño metodológico similar, con aleatorización de pacientes, doblemente ciegos y controlados con placebo.

Como variable primaria de eficacia se determinó la variación de la tasa de hemoglobina glucosilada (HbA1c) desde el inicio al final del tratamiento (24 semanas). Como variables secundarias se determinaron la glucemia en ayunas, los porcentajes de pacientes con HbA1c $\leq 7,0\%$ y $\leq 6,5\%$ y el de aquellos que experimentaron una reducción de al menos 0,5 puntos porcentuales en la HbA1c.

Monoterapia

El primero de los estudios (EPAR, 2011) comparó el uso de linagliptina (5 mg/24 h, oral) o placebo, en monoterapia de 503 pacientes tasas de HbA1c entre 7,0% y 10,0% (media de 8,0%), con una mediana de edad de 56 años (21% ≥ 65 años), IMC medio de 29,5 kg/m² (40% ≥ 30 kg/m²) y con diabetes diagnosticada (36% ≤ 1 año; 25% >5 años); un 48% eran varones, un 54% de raza caucásica y un 46% asiáticos.

Los resultados mostraron una variación media de HbA1c de -0,44% (linagliptina) vs. + 0,25 (placebo), con una diferencia estadísticamente significativa de -0,69%. Los porcentajes de pacientes con HbA1c $\leq 7,0\%$ al final del estudio fueron del 25,2% vs. 11,6% y en aquellos con $\leq 6,5\%$ fueron del 20,1% vs. 12,8%; los correspondientes a aquellos que habían experimentado una reducción de al menos 0,5 puntos porcentuales en la HbA1c fueron del 47,1% vs. 19,0%. La diferencia media de la glucemia con respecto al placebo fue de -23,3 mg/dl (-1,29 mmol/l).

Terapia dual (+ metformina)

La combinación de metformina ($\geq 1,5$ g/día) con linagliptina o placebo fue estudiada (Taskinen, 2011) sobre 701 pacientes tasas de HbA1c entre 7,0% y 10,0% (media de 8,1%), con una mediana de edad de 57 años (22% ≥ 65 años), IMC medio de 29,9 kg/m² (44% ≥ 30 kg/m²) y con diabetes diagnosticada (34% ≤ 1 año; 55% >5 años); un 54% eran varones, un 76% de raza caucásica y un 21% asiáticos.

Los resultados mostraron una variación media de HbA1c de -0,49% vs. + 0,15%, con una diferencia estadísticamente significativa de -0,64%. Los porcentajes de pacientes con HbA1c $\leq 7,0\%$ al final del estudio fueron del 26,2% vs. 9,2% y en aquellos con $\leq 6,5\%$ fueron del 9,7% vs. 2,5%; los correspondientes a aquellos que habían experimentado una reducción de al menos 0,5 puntos porcentuales en la HbA1c fueron del 49,7% vs. 21,7%. La diferencia media de la glucemia con respecto al placebo fue de -21,06 mg/dl (-1,17 mmol/l). La tasa de episodios de hipoglucemia (todos leves) fue del 0,6% vs. 2,8%. No hubo diferencias de peso significativas entre los dos grupos.

Terapia dual (+ pioglitazona)

Se analizó combinación de pioglitazona (30 mg/día) con linagliptina o placebo en un estudio (Gomis, 2011) realizado sobre 389 pacientes tasas de HbA1c entre 7,5% y 11,0%, con una mediana de edad de 58 años (25% ≥ 65 años), IMC medio de 29,0 kg/m² (42% ≥ 30 kg/m²) y con diabetes diagnosticada (26% ≤ 1 año; 42% >5 años); un 61% eran varones, un 75% de raza caucásica y un 25% asiáticos.

La variación media observada de HbA1c fue de -1,06% vs. -0,56%, con una diferencia estadísticamente significativa de -0,51%. Los porcentajes de pacientes con HbA1c $\leq 7,0\%$ al final del estudio fueron del 42,9% vs. 30,5% y en aquellos con $\leq 6,5\%$ fueron del 17,5% vs. 14,1%; los correspondientes a aquellos que habían experimentado una reducción de al menos 0,5 puntos porcentuales en la HbA1c fueron del 75,0% vs. 50,8%. La diferencia media de la glucemia con respecto al placebo fue de -14,4 mg/dl (-0,8 mmol/l). La tasa de episodios de hipoglucemia fue del 1,2% vs. 0,0%. Hubo diferencias de peso estadísticamente significativas entre los dos grupos: +2,3 vs 1,2 kg.

Terapia triple (+ metformina + sulfonilurea)

La combinación de metformina y una sulfonilurea, con linagliptina o placebo fue estudiada (Owens, 2011) sobre 1.058 pacientes tasas de HbA1c entre 7,0% y 10,0% (media de 8,1%), con una mediana de edad de 58 años (27% ≥ 65 años), IMC medio de 28,3 kg/m² (32% ≥ 30 kg/m²) y con diabetes diagnosticada (24% ≤ 1 año; 73% >5 años); un 47% era de raza caucásica y un 52% asiáticos.

La variación media de HbA1c fue de -0,72% vs. -0,10%, con una diferencia estadísticamente significativa de -0,60%. Los porcentajes de pacientes con HbA1c $\leq 7,0\%$ al final del estudio fueron del 29,2% vs. 8,1% y en aquellos con $\leq 6,5\%$ fueron del 11,5% vs. 3,2%; los correspondientes a aquellos que habían experimentado una reducción de al menos 0,5 puntos porcentuales en la HbA1c fueron del 58,2% vs. 30,2%. La diferencia media de la glucemia con respecto al placebo fue de -12,6 mg/dl (-0,7 mmol/l).

Análisis combinado de datos (EPAR, 2011)

El análisis estratificado de los datos combinados de los anteriores cuatro ensayos clínicos muestra los siguientes datos relativos a la variable primaria de eficacia¹ (variación de la tasa de HbA1c):

- Según edad*:
 - o ≤ 50 años: -0,56%
 - o 51-64 años: -0,64%

¹ Se indican con un asterisco (*) aquellos parámetros con diferencias estadísticamente significativas.

- 65-74 años: -0,60%
- ≥ 75 años: -0,83%
- Según raza del paciente*:
 - Caucásica: -0,50%
 - Asiática: -0,80%
 - Afro-americana/Negra: -1,18%
- Según IMC:
 - < 30: -0,64%
 - ≥ 30: -0,59%
- Según nivel basal de HbA1c*:
 - 7-7,9: -0,55%
 - 8-8,9: -0,60%
 - ≥ 9,0: -0,74%
- Según tiempo desde el diagnóstico:
 - <1 año: -0,49%
 - 1-5 años: -0,62%
 - >5 años: -0,66%

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil viene determinado por sus propiedades farmacológicas, lo que determina que el evento adverso más comúnmente reportado en los ensayos clínicos controlados sea la hipoglucemia, cuya incidencia global fue del 7,6% con linagliptina vs. 4,1% con placebo, siendo del 14,7% vs. 7,6% en terapia triple. La hipoglucemia fue también más común en los pacientes mayores (44,7% vs. 37,5% en los mayores de 75 años, mientras que en los menores de 65 es de 22,8% vs. 12,0%).

En general, la incidencia de eventos adversos es similar con linagliptina y placebo (53,8% vs. 55,0%), estando relacionados con el tratamiento en el 8,5% vs. 10,4%, alcanzando la categoría de eventos adversos graves en el 2,5% vs. 2,7%. La tasa de abandonos del tratamiento por eventos adversos fue del 2,3% (linagliptina) vs. 3,6% (placebo).

ASPECTOS INNOVADORES

La linagliptina es un agente antidiabético oral autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos, como monoterapia en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal; también está indicado como tratamiento en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado, y en combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

El fármaco actúa como un inhibidor del enzima *dipeptidil peptidasa de tipo 4* (DPP-4), implicado en la inactivación de hormonas incretinas, lo cual se traduce en un incremento de los niveles y de la duración de la actividad de éstas, incrementando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en la sangre, de una forma dependiente de la glucemia. Una única dosis de 5 mg h de linagliptina es capaz de bloquear más del 80% de la actividad de la DPP-4 durante más de 24 h. La inhibición es muy selectiva, ya que la linagliptina solo produce efectos más de 10.000 veces superiores sobre la DPP-4 que sobre otras formas de *dipeptidilpeptidasas*, como la DPP-8 o la DPP-9. La linagliptina está estrechamente relacionada, tanto química como farmacológicamente, con otros miembros de esta serie (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina), ya comercializados en España.

La eficacia de la linagliptina, tanto en monoterapia como en combinación con metformina o con ésta asociada a una sulfonilurea, es más bien modesta, aunque en línea con lo observado con otros fármacos de la familia, frente a los que se carece de comparación directa con ensayos clínicos controlados. La reducción media global en la tasa de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac) producida por la linagliptina en relación al placebo es del orden de 0,6 puntos porcentuales.

Son aún más leves los efectos farmacológicos observados en asociación a pliglitazona, en especial en pacientes europeos (-0,4%), lo que, junto con la existencia de algunas deficiencias metodológicas en la selección de pacientes en el ensayo clínico correspondiente, ha conducido a desestimar esta asociación entre las indicaciones oficialmente autorizadas.

Al estratificar los datos clínicos por diferentes criterios, no se han observado diferencias sustanciales en función del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes ni según la edad, salvo entre los mayores de 75 años en los que la tasa de respuesta es algo mayor que en el resto. Son de destacar las diferencias observadas, leves pero significativas, en función de la etnia (los europeos responden peor [-0,50%] que los asiáticos [-0,80%] y que los afroamericanos [-1,1%]), la tasa basal de HbA1c (-0,55% para una tasa inicial menor del 8%, hasta -0,74% para aquellos con tasas iniciales superiores al 9%) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (desde un -0,49% para menos de un año hasta un -0,66% para aquellos con más de cinco años). Es interesante constatar, en cualquier caso, que la linagliptina es eficaz en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que puede ser una opción a considerar como monoterapia alternativa a la metformina, contraindicada formalmente en este tipo de pacientes.

Finalmente, su perfil toxicológico es muy moderado, en línea con el observado con el del resto de fármacos de este grupo, frente a los que la linagliptina no parece presentar ningún aspecto innovador destacable.

Bibliografía

- **Anónimo.** Saxagliptina. *Panorama Actual Med* 2010; **34(336)**: 616-24.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 12 de enero de 2012).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR)*. Gilenya. EMA/531604/2011; EMEA/H/C/002110. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 12 de enero de 2012).
- **Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA.** Efficacy and safety of initial combination therapy with lina-gliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011; **13(7)**: 653-61.
- **Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ.** Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inade-quately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011; **28(11)**: 1352-61.
- **Scott LJ.** Linagliptin: in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2011; **71(5)**: 611-24.
- **Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ.** Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011; **13(1)**: 65-74.

VALORACIÓN

LINAGLIPTINA

△ TRAJENTA (Boehringer Ingelheim)

Grupo Terapéutico (ATC): A10BA. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO. Antidiabéticos: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos como monoterapia en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal. Como tratamiento en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado, y en combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Valoración global: **SIN INNOVACIÓN.** No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ²	Año
Sitagliptina	Januvia	MerckSharpDohme	2007
Vildagliptina	Galvus	Novartis	2008
Saxagliptina	Onglyza	BristolMyersSquibb	2010

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	DDD ³	Coste anual
Linagliptina ⁴	5 mg (oral)	729,39 €
Sitagliptina	100 mg (oral)	729,35 €
Vildagliptina	100 mg (oral)	729,35 €
Saxagliptina	5 mg (oral)	729,35 €

² Comercializador actual

³ Dosis Diaria Definida (según la OMS)

⁴ No tiene aún asignada la DDD. Se indica la posología autorizada.

CORIFOLITROPINA ALFA

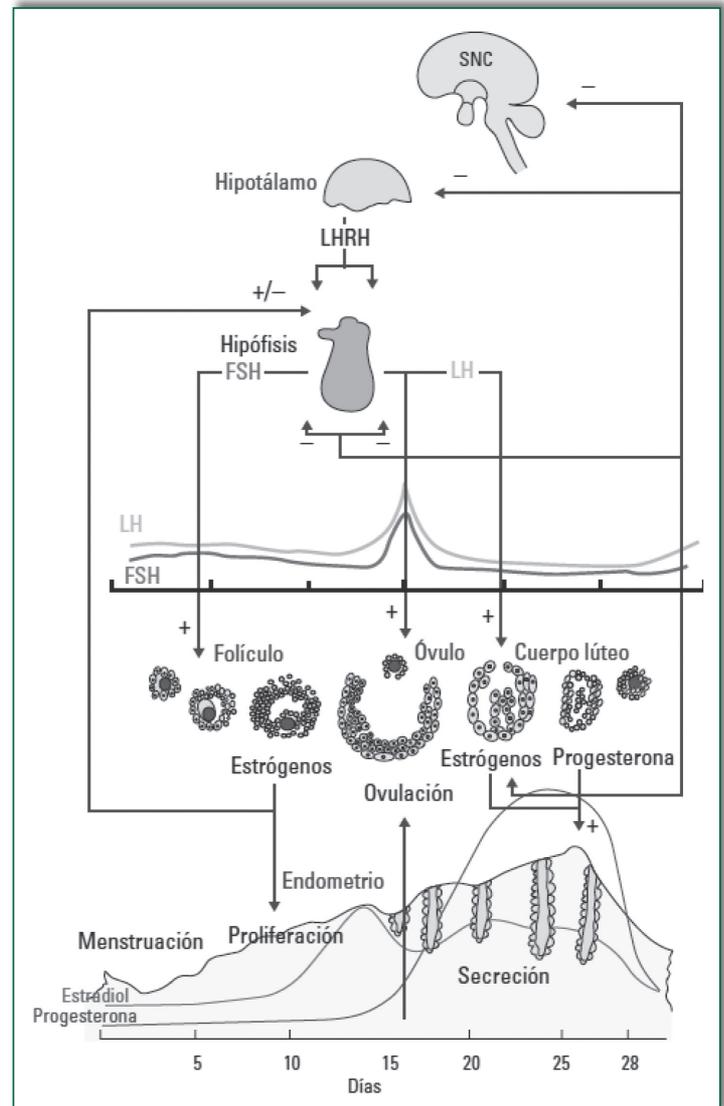
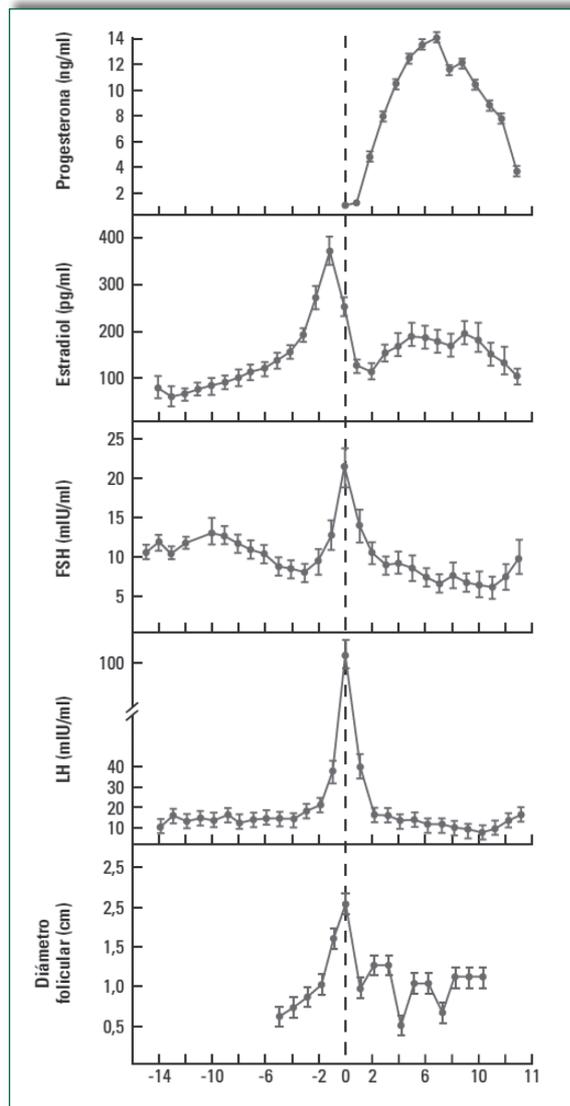
► **ELONVA® (Schering Plough)**

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

La función ovárica es controlada por un conjunto de hormonas, genéricamente conocido como **gonadotropinas**, entre las que se incluyen a la **hormona luteinizante** o luteoestimulante (*LH*), a la **hormona foliculoestimulante** (*FSH*) y a la **prolactina** (*PRL*), que se producen en la adenohipófisis. También es preciso mencionar a la **gonadotropina coriónica**

(*hCG*, *gonadotropina coriónica humana*) que se produce en el tejido corial a partir del huevo fecundado, y que es responsable del mantenimiento de la función del cuerpo lúteo gravídico.

La FSH actúa sobre su receptor, localizado en la membrana de las células de la granulosa, induciendo el desarrollo folicular y la síntesis de estradiol. Interviene también en el reclutamiento, crecimiento y desarrollo del folículo dominante, que continúa desarrollándose a pesar de las concentraciones cada



vez más bajas de FSH, lo que determina la atresia de los otros folículos que no son tan sensibles. Esta disminución de la FSH ocurre por el *feedback* negativo ejercido conjuntamente por los estrógenos y la inhibina.

El receptor para la LH, que es el mismo que para hCG, es muy abundante en la membrana de las células luteínicas, pero también está presente en las células de la teca y en las intersticiales, si bien en mucha menor cantidad. La LH actúa en el folículo maduro iniciando una cascada de acontecimientos que desembocan en la ovulación. Además, luteiniza las células de la teca y las granulosa maduras, transformando el folículo en cuerpo lúteo e incrementando en éste la producción de progesterona. Asimismo, la LH produce una lisis del cúmulo oóforo y reanuda la maduración del oocito. Esta hormona es, pues, responsable de la ovulación, de la maduración del oocito y de la luteinización del folículo.

La secreción de LH y FSH está regulada por la **hormona liberadora de gonadotropinas** (*GnRH* o *LHRH*), producida forma pulsátil por el hipotálamo, actuando sobre la adenohipófisis para inducir la síntesis y la secreción de LH y FSH. Pero éstas también son reguladas a través de un *feedback* negativo de los estrógenos y la progesterona, de forma que, si se interrumpe la síntesis y secreción de los esteroides sexuales por extirpación quirúrgica de los ovarios o al producirse el agotamiento folicular con la llegada de la menopausia, se produce un aumento marcado de ambas gonadotropinas, siendo la FSH la más sensible. Los receptores para GnRH se encuentran también sometidos a regulación negativa por parte de la *inhibina* y a un cierto efecto estimulante por parte de la *activina*. La reiteración del estímulo pulsátil con GnRH en presencia de una concentración de gonadotropinas incrementada produce, en un determinado momento, una liberación máxima de dichas gonadotropinas, lo que constituye el pico ovulatorio.

A través de estos mecanismos de regulación, en la mitad del ciclo aparece un pico secretor de LH y FSH que parece ser responsable de la ovulación y de la luteinización. La FSH actúa sobre el folículo, que ha alcanzado ya una fase avanzada (folículo antral) aunque mida todavía muy pocos milímetros.

Las **técnicas de reproducción asistida** (TRA) tienen como objetivo facilitar el embarazo en mujeres que tienen dificultades para concebir. Las más comunes son la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. En ambos casos se requiere un tratamiento previo de inducción de la ovulación en la mujer, con el obvio objetivo de que ésta disponga de óvulos maduros para ser fertilizados.

Uno de los protocolos de inducción ovárica consiste en el tratamiento previo con el fin de provocar la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios,

una especie de desensibilización a las gonadotropinas fisiológicas, para así poder dirigir todo el proceso de una forma controlada. Para ello se utilizan, en aparente paradoja, agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Los agonistas (o superagonistas) de GnRH (leuprorelina, buserelina, goserelina, triptorelina, etc.) se unen a los receptores de GnRH en la hipófisis e inicialmente estimulan la liberación brusca de las gonadotropinas. A través de un mecanismo de retroalimentación negativa (*feed-back* negativo) provoca una disminución en el número de receptores de GnRH, lo que da lugar a la liberación de menos gonadotropinas. En un protocolo de tratamiento tradicional los agonistas de GnRH se administran antes de comenzar con las gonadotropinas, lo que asegura que la elevación brusca habrá terminado cuando se inyecten las gonadotropinas. Por el contrario, la administración de los antagonistas de GnRH (ganirelix, cetorelix) se puede iniciar después de administrar el tratamiento con gonadotropina porque se unen competitivamente al receptor, lo que provoca la supresión inmediata de la producción endógena de FSH y LH. Por lo tanto los antagonistas de GnRH pueden prevenir el aumento prematuro de la LH y sincronizar la cohorte del folículo. En este sentido, el uso de los antagonistas de GnRH parece dar lugar a una reducción de la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica grave y menos días de tratamiento que con análogos de GnRH y gonadotropina menopausica humana (hMG), aunque a costa de una tasa ligeramente más baja de embarazos (*Smulders, 2010*).

Cuando un número suficiente de folículos alcanza la madurez después de la estimulación, se administra la gonadotropina coriónica humana (hCG) para desencadenar la ovulación y de 34 a 36 horas después se realiza la recuperación de los ovocitos, que se fertilizan fuera el cuerpo. Tras la fecundación, un número variable (según el protocolo empleado) los embriones se transfieren el día dos o tres (estadio de división) o el día cinco o seis (estadio del blastocisto). Habitualmente se proporciona apoyo en la fase luteínica mediante un tratamiento con progestágeno o hCG, o una combinación de ambos.

ACCIÓN Y MECANISMO

La corifolitropina alfa es un análogo recombinante de la hormona foliculoestimulante humana (FSH), modificado para mantener los efectos fisiológicos de ésta durante una semana, tras una única administración subcutánea. Atendiendo este perfil farmacodinámico, la corifolitropina alfa es capaz de iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple

en el ciclo de tratamiento de la estimulación ovárica controlada, para el cual ha sido autorizado su uso – en combinación con un antagonista de la GnRH – en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida.

ASPECTOS MOLECULARES

La corifolitropina alfa es una glicoproteína de origen recombinante constituida por FSH humana, al final de cuya subunidad beta se ha incorporado el péptido C-terminal (Ser-Ser-Ser-Glu) de la cadena beta de la gonadotropina coriónica humana. Como consecuencia de ello, la semivida de eliminación de la corifolitropina alfa es al menos el doble que la de las FSH recombinantes actualmente disponibles, permitiendo una única administración semanal, frente a la administración diaria de estas últimas.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la corifolitropina alfa han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados con un comparador activo. Se dispone de un estudio de búsqueda de dosis (fase 2) y dos estudios para determinar la eficacia y la seguridad (fase 3) del medicamento.

El estudio de búsqueda de dosis (38826; *Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group, 2008*) es un estudio abierto, llevado a cabo sobre 325 mujeres de raza caucásica (95%), con una media de 32 años (20-39), con pareja fértil y con indicación para estimulación ovárica controlada para fertilización in Vitro o inyección espermática intracitoplasmática, con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 29 kg/m² y con un ciclo menstrual normal de 24-35 días. Las mujeres fueron sometidas a un régimen posológico en el que se administró corifolitropina alfa (60, 120 o 180 μ g, por vía SC) el primer día, coincidiendo con el 2º o 3º del ciclo menstrual, o FSH recombinante (150 μ g/día) durante 7 días. Todas las mujeres recibieron un antagonista de GnRH (0,25 mg de ganirelix) diariamente desde el 5º al 10º día, FSH recombinante el 8º y el 9º, y gonadotropina coriónica humana (hCG) el 10º.

Como criterio primario de eficacia se valoró el número de oocitos recuperados, que fue de 5,2 (corifolitropina alfa 60 mg, CA60), 10,3 (CA120), 12,5 (CA180) y 7,7 (FSH 150 60 μ g). Al día 8º, el

número medio de folículos con un tamaño ≥ 11 mm era de 6,4 (FA60), 10,1 (FA120) y 12,8 (CA180). La principal razón para no realizar una transferencia de embriones fue la insuficiente respuesta ovárica en el 31% (CA60), 2,6% (CA120), 3,8% (CA180) y 7,4% (FSH150).

Los dos estudios de fase 3 fueron doblemente ciegos y doblemente enmascarados (debido a la diferente pauta posológica del comparador activo) en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 29 kg/m² y con un ciclo menstrual normal de 24-32 días, y una de edad de 18 a 36 años. Como criterios primarios de eficacia se emplearon el número medio de oocitos recuperados y la tasa de embarazos en curso.

El primero de estos estudios (38819; *Devroey, 2009; Fauser, 2010*) fue llevado a cabo en 1.509 mujeres >60 y ≤ 90 kg de peso (media de 68,6), un 86% caucásicas y con una mediana de edad de 31,5 años. Las mujeres recibieron una dosis de 150 mg de corifolitropina alfa (CA) o un tratamiento durante los 7 primeros días de 200 UI/día de FSH recombinante (FSH). Los resultados mostraron que el número medio de oocitos recuperados fue 13,7 (CA) vs. 12,5 (FSH) y unas tasas de embarazos en curso del 38,9% (CA) vs. 38,1% (FSH), con independencia de la técnica de reproducción (inyección intracitoplasmática de espermatozoides o fertilización in vitro) en cuanto al número de embriones transferidos. Asimismo, las tasas de nacimientos fueron del 35,6% (CA) vs. 34,4% (FSH). La incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica fue del 4,1% (CA) vs. 2,7% (FSH), aunque esta diferencia no fue significativa estadísticamente; la elevación de los niveles de inhibina B y de estradiol fue similar en ambos grupos de tratamiento y en cuanto a los de inmunorreactividad sérica, fueron algo mayores para CA al quinto día, pero se igualaron a los FSH al octavo.

El segundo de los estudios (10712; *Corifollitropin alfa Ensure Study Group, 2010*) fue realizado en 396 mujeres con ≤ 60 kg de peso, un 55% caucásicas y un 44% asiáticas, con una mediana de edad de 31,0 años. Las mujeres recibieron una dosis de 100 μ g de corifolitropina alfa (CA) o un tratamiento durante los 7 primeros días de 150 UI/día de FSH recombinante (FSH). Los resultados mostraron que el número medio de oocitos recuperados fue 13,3 (CA) vs. 10,6 (FSH), siendo esta diferencia significativa estadísticamente, pero con unas tasas de embarazos en curso del 25,4% (CA) vs. 34,4% (FSH), aunque esta diferencia no fue significativa. Por su parte, las tasas de nacimientos fueron del 23,5% (CA) vs. 34,4% (FSH). La incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica fue del 3,4% (CA) vs. 1,6% (FSH).

La incidencia de eventos adversos asociados a los tratamientos en los ensayos clínicos de fase 3 fue del 55,2-63,7% (CA) vs. 53,3-61,1% (FSH). En

particular, el síndrome de hiperestimulación ovárica (manifestado fundamentalmente como hinchazón y dolor abdominal, náuseas y diarrea) fue descrito en el 6,7% (CA) vs. 4,7% (FSH), provocando la suspensión del tratamiento por este motivo en el 1,6% (CA) vs. 0,1% (FSH).

ASPECTOS INNOVADORES

La corifolotropina alfa es un análogo recombinante de la hormona foliculoestimulante humana (FSH), modificado estructuralmente para mantener los efectos fisiológicos de ésta durante una semana, tras una única administración subcutánea. Atendiendo este perfil farmacodinámico, la corifolotropina alfa es capaz de iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple en el ciclo de tratamiento de la estimulación ovárica controlada, para el cual ha sido autorizado su uso – en combinación con un antagonista de la GnRH – en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida.

Los estudios clínicos indican que la administración de una única dosis de corifolotropina alfa por vía SC es capaz de sustituir a un tratamiento con FSH diario durante una semana, con una eficacia y seguridad comparables, tanto en número de oocitos recuperados como en la tasa de embarazos en curso. La principal complicación que plantea la inducción controlada de la ovulación en el ámbito de las técnicas de reproducción asistida es el síndrome de hiperestimulación ovárica que, aunque no muy frecuente, puede provocar importantes molestias a la mujer (hinchazón y dolor abdominal, náuseas y diarrea). La corifolotropina alfa se asocia algo más frecuentemente que la FSH recombinante (6,7% vs. 4,7%), lo que se relaciona con una tasa mayor de suspensiones del tratamiento (1,6% vs. 0,1%).

En definitiva, una nueva forma de hormona foliculoestimulante, de larga duración y más cómoda para los pacientes, sustituyendo una única administración frente a una semana de tratamiento diario con FSH recombinante. A cambio, un riesgo ligeramente mayor de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Bibliografía

- **Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Elonva. EMEA/769968/2009; **EMA/H/C/1106. European Medicines Agency.** <http://www.emea.europa.eu/> (visitada el 12 de enero de 2012).
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** BOT+ (actualizado al 15 de enero de 2012). www.portalfarma.com.
- **Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group.** A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2008; **23(11)**: 2484-92.
- **Corifollitropin alfa Ensure Study Group.** Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reprod Biomed Online.* 2010; **21(1)**: 66-76.
- **Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC; ENGAGE Investigators.** A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009; **24(12)**: 3063-72.
- **Fauser BC, Alper MM, Ledger W, Schoolcraft WB, Zandvliet A, Mannaerts BM; Engage Investigators.** Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online.* 2010; **21(5)**: 593-601.
- **Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P, Leader A, Boime I, Baird DT.** Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update.* 2009; **15(3)**: 309-21.
- **Loutradis D, Vlismas A, Drakakis P.** Corifollitropin alfa: a novel long-acting recombinant follicle-stimulating hormone agonist for controlled ovarian stimulation. *Womens Health (Lond Engl).* 2010; **6(5)**: 655-64.
- **Smulders B, Oirschot SM, Farquhar C, Rombauts L, Kremer JAM.** Pretratamiento con píldora anticonceptiva oral, progestágeno o estrógeno para los protocolos de estimulación ovárica en mujeres a las que se les realizan técnicas de reproducción asistida (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus 2010 Número 1.* Oxford: Update Software Ltd.
- **Tresguerres JAF.** Fisiopatología de la reproducción. *Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica, módulo II.* Plan Nacional de Formación Continuada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2009; pp. 211-34.

VALORACIÓN

CORIFOLITROPINA ALFA
 △ **ELONVA (Schering Plough)**

Grupo Terapéutico (ATC): G03GA. TERAPIA GENITOURINARIA. Hormonas sexuales y moduladores genitales: Gonadotropinas.

Indicaciones autorizadas: Estimulación Ovárica Controlada en combinación con un antagonista de la GnRH para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida.

Valoración global: **INNOVACIÓN MODERADA** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad físico-química: Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia en las condiciones de uso. Pauta de administración más cómoda para el paciente.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ¹	Año
Folitropina beta	Puregon	Organon	1999
Folitropina alfa	Gonal F	Merck Farma Química	2001
Lutropina alfa	Luveris	Merck Farma Química	2001
Coriogonadotropina alfa	Ovitrelle	Merck Farma Química	2003
Urofolitropina	Bravelle	Ferring	2005

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste ²	Corifolitropina alfa	Folitropina alfa	Folitropina beta
Dosis (≤ 60 kg)	100 µg	150 UI/día	150 UI/día
Dosis (>60 kg)	150 µg	200 UI/día	200 UI/día
Coste total (≤ 60 kg)	609,77 €	419,72 €	499,80 €
Coste total (>60 kg)	609,77 €	629,58 €	499,80 €

¹ Comercializador actual

² Dosis empleadas en los ensayos clínicos de fase 3.

³ A partir de un formato de 200 UI.

⁴ A partir de un formato de 75 UI.

¹⁸F FLUORODOPA

▶ **DOPACIS® (IBA Molecular)**

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN UTILIZANDO RADIOFÁRMACOS

La medicina nuclear describe un proceso que registra la evolución de una sustancia radiactiva (**radiofármaco**) en el interior del cuerpo. El radiofármaco está constituido por uno o más átomos radiactivos (*núclidos o radionúclidos*) ligados a una molécula transportadora (*ligando o radioligando*).

Los radiofármacos carecen de acción farmacológica intrínseca, actuando como simples marcadores radiactivos, detectables por sensores especiales. Esto genera señales que son interpretadas por un ordenador, el cual produce un mapa de actividad (un mapa visual de la actividad del radionúclido en el cuerpo), que es mostrado en un monitor o en una película fotográfica.

Las técnicas de visualización en medicina nuclear proporcionan una información anatómica de gran utilidad. El detector más empleado es una cámara de radiación gamma, y las imágenes que produce son **gammagramas** o **escintigramas**, lo que da nombre a la técnica (gammagrafía o escintigrafía). Los escintigramas son similares a las radiografías de rayos X, en las que las áreas más oscuras – o más coloreadas, según al técnica de imagen – indican una mayor concentración de radiactividad en el órgano que está siendo estudiado. La repetición de los escintigramas en períodos determinados proporciona una información evolutiva adicional.

Las dos modalidades más empleadas son:

- *Tomografía computarizada por emisión de fotón único o SPECT.*
- *Tomografía por emisión de positrones o PET.*

La utilidad de este tipo de productos viene indicada por conceptos cuya terminología es a veces confusa. Sensibilidad, especificidad, precisión, exactitud, etc., son a veces empleados de forma alternativa. Las definiciones generalmente aceptadas son las siguientes, basándose en los porcentajes de **Verdaderos Positivos** (VP), **Verdaderos Negativos** (VN), **Falsos Positivos** (FP) y **Falsos Negativos** (FN):

- Sensibilidad (S). Es el cociente entre el número de verdaderos positivos y la suma de verdaderos positivos y falsos negativos: **VP/[VP+FN]**.
- Especificidad (E). Es el cociente entre verdaderos negativos y la suma de verdaderos negativos y falsos positivos: **VN/[VN+FP]**.

- Precisión (P). Es el cociente de la suma de verdaderos positivos y negativos, y la suma de falsos y verdaderos positivos y negativos: **(VP + VN)/(VP + VN + FP + FN)**.
- Valor Predictivo Positivo. **(PV¹ x S)/{[(1 - PV) x (1 - E)] + [PV x S]}**.
- Valor Predictivo Negativo. **{[(1 - PV) x E]/[PV x (1 - S)] + [(1 - PV) x E]}**.

Los radionúclidos con período de semidesintegración breve (pocas horas) se han impuesto frente a aquellos con periodos más prolongados, considerando la menor dosis de radiación que recibe el paciente. Debido a la relativa inocuidad de estos radionúclidos, se puede administrar dosis más altas, hasta 10 ó 20 mCi, con lo cual se obtienen imágenes de mejor definición.

La **Tomografía por emisión de Positrones** (PET, en inglés) utiliza isótopos emisores de positrones, esto es, de electrones con carga positiva. En los núcleos con mayor número de protones que de neutrones se induce la conversión de un protón en un neutrón, y se emite un positrón que sale del núcleo. Al salir del núcleo los positrones interaccionan con los electrones de la corteza del átomo, produciéndose el fenómeno de aniquilación, es decir la desaparición del positrón y el electrón, con emisión de gran cantidad de energía en forma de emisión simultánea de dos fotones (radiación gamma) de 511 KeV, con un ángulo de 180° entre ellos. La detección sincrónica desde el exterior de dos fotones con este ángulo mediante detectores colocados en coincidencia, es decir, uno frente a otro, permite localizar y cuantificar su emisión en la zona estudiada.

Dentro del dispositivo existe una fuente de radiación gamma (generalmente de germanio) para poder realizar un estudio de atenuación, que aumenta significativamente la calidad de la imagen obtenida. Mediante un ordenador se procesan las señales y se identifica la localización y el número de emisiones gamma de los positrones, que se muestran en una imagen según las proyecciones deseadas (coronal, sagital, axial). La duración total de la prueba, que varía según el tipo de estudio, oscila entre dos y tres horas, pero el tiempo de permanencia en el tomógrafo es de 30 a 90 minutos.

¹ PV (**Prevalencia**): Porcentaje (expresado en tanto por uno) de personas que están enfermas sobre el total de personas susceptibles o en riesgo de enfermar en un momento concreto en el tiempo (p. ej., una fecha). La prevalencia viene a indicar la probabilidad de tener la enfermedad en un entorno (área geográfica, estudio, etc.) y en un momento determinado.

Una característica fundamental de los radiofármacos emisores de positrones es su corta vida media, lo que limita en gran medida la cantidad de radiación emitida y recibida por el enfermo, similar a la recibida durante la realización de un escáner. Por otra parte, es tan escasa la cantidad inyectada de radiofármaco, que el riesgo para el paciente es prácticamente nulo. Las únicas contraindicaciones para la realización de la prueba, son en el caso de una mujer que se encuentre embarazada, o personas con obesidad extrema ya que podrían tener dificultades para acceder al tomógrafo.

La mayoría de los radionúclidos emisores de positrones presentan vidas medias extremadamente cortas, lo cual requiere su producción cerca del sitio de utilización. Todos son producidos por ciclotrón en vez de reactor, dado que los emisores de positrones son deficientes en neutrones en vez de ricos en neutrones. **Un ciclotrón es un dispositivo que acelera partículas cargadas o electrones; cuando una partícula cargada se mueve en un campo magnético está sujeta a una fuerza que la desplaza de una manera circular. En cierto punto sobre el recorrido de la partícula, se aplica un alto voltaje que la acelera cada vez que pasa por dicha posición al rotar. El movimiento circular asegura que la partícula se mantenga en rotación en espiral pasando siempre por la misma posición angular, siendo el radio de rotación dependiente de la energía de la partícula. Como resultado, la partícula es acelerada alcanzando una gran energía (usualmente varios megaelectrón-voltios o MeV).**

El haz de alta energía es extraído del ciclotrón y colisiona con el material al que se quiere marcar radiactivamente, causando un cambio en el núcleo de dicho material y transformándolo en un radionúclido. Éste se extrae químicamente y se usa para marcar un compuesto trazador específico. Los más usados son el Flúor-18 (vida media de 109 minutos), el Carbono-11 (vida media, 20,4 minutos), el Oxígeno-15 (vida media, 2,1 minutos) y el Nitrógeno-13 (vida media, 10,0 minutos), todos los cuales son capaces de marcar moléculas orgánicas fisiológicamente utilizadas por el metabolismo celular. El problema es que estos radionúclidos tienen una vida media física muy breve y ello impone la necesidad de generarlos en el mismo sitio que van a ser utilizados. La única excepción a esta regla es el Flúor-18, ya que por su vida media relativamente larga puede ser usado en lugares distantes hasta dos horas del ciclotrón.

El único radiofármaco marcado con **flúor-18** comercializado hasta ahora era la **(¹⁸F)-fludeoxiglucosa** (FDG), un derivado de la glucosa que es captado por las células a través de los mismos mecanismos por los que se transporta la glucosa al interior celular. Una vez dentro, experimenta un

proceso de fosforilación mediante una *hexocinasa*, formando el correspondiente derivado fosfatado (FDG-6P), que presenta la característica de no poder ser metabolizada por los enzimas celulares fisiológicos en la mayor parte de las células (salvo el hígado, donde tiene una actividad significativa la *glucosa-6-fosfatasa*). Esto conduce a una retención de la molécula en el interior de la mayoría de las células, que es especialmente marcado en el caso de las células de carácter neoplásico. El motivo de ello es que en los tumores existe una sobreexposición de los transportadores de glucosa, así como de diversos enzimas implicados en los procesos de glucólisis, en especial *hexocinasas*. Por otro lado, la hipoxia es un estado relativamente común en los tejidos tumorales, lo que estimula el transporte de glucosa al interior celular y su posterior fosforilación, en un intento de potenciar el metabolismo glucídico anaeróbico.

ACCIÓN Y MECANISMO

La ¹⁸F-fluorodopa es un radiofármaco autorizado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en neurología y oncología. En concreto, se emplea en la detección de la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos. Asimismo, se utiliza para el diagnóstico y localización de un insulinoma en caso de hiperinsulinismo en bebés y niños, de tumores glómicos en pacientes con una mutación del gen de la subunidad D de la succinato deshidrogenasa; localización y estadificación de feocromocitomas y paragangliomas; estadificación de tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal; detección en caso de sospecha razonable de enfermedad recurrente o residual de tumores cerebrales primarios limitados a gliomas de alto grado (grado III y IV), feocromocitomas y paragangliomas, carcinoma medular de tiroides con nivel de calcitonina sérica elevado, tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal, y otros tumores endocrinos digestivos cuando la centellografía de receptores de somatostatina es negativa.

La dopamina es sintetizada a partir del aminoácido L-tirosina, el cual es hidroxilado dando lugar a la L-DOPA (levodopa), la cual sufre un proceso de descarboxilación, hasta formar la dopamina. Esta es almacenada en el interior de las neuronas, dentro de vesículas, y durante el proceso de neurotransmisión parte del contenido de dichas vesículas son expelidas al espacio exterior entre botón terminal axonal y la membrana dendrítica de otra neurona; es decir, la sinapsis neuronal.

La ^{18}F -fluorodopa se comporta de forma similar a como lo hace la levodopa (tanto la fisiológica como la farmacológica), con una cinética prácticamente idéntica, dando lugar a la ^{18}F -fluorodopamina. La ^{18}F -fluorodopa, como la levodopa, atraviesa la barrera hematoencefálica, alcanzando las neuronas dopaminérgicas en el cerebro. Esto permite monitorizar la síntesis y la recaptación neuronal de dopamina, gracias a la presencia del flúor-18 (^{18}F). Éste, conjuntamente con un dispositivo detector de radiación gamma – tal como una unidad de tomografía por emisión de positrones – es capaz de seguir todo el metabolismo fisiológico de la ^{18}F -fluorodopamina, informando sobre el estatus fisiopatológico en pacientes con enfermedad de Parkinson.

En estos pacientes, que presentan un notable reducción de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo nigroestriado, existe una deficiente captación de ^{18}F -fluorodopa que apenas supone una media del 40% de los valores fisiológicos en el caso del putamen (la región en la que la captación de ^{18}F -fluorodopa se encuentra más drásticamente limitada). Cuando la captación de ^{18}F -fluorodopa es mucho menor en el putamen que en el núcleo caudado, esto sugiere una evolución hacia la enfermedad de Parkinson. En los pacientes con enfermedad establecida, la reducción de la captación de ^{18}F -fluorodopa es mucho más marcada en el núcleo estriado contralateral a las extremidades clínicamente más afectadas.

En el caso de tumores, la justificación del uso diagnóstico de la ^{18}F -fluorodopa está en el hecho de que la L-dopa fisiológica es un sustrato común en la síntesis de dopamina y de otras catecolaminas, que son sintetizadas en cantidades anómalamente elevadas en determinados tumores.

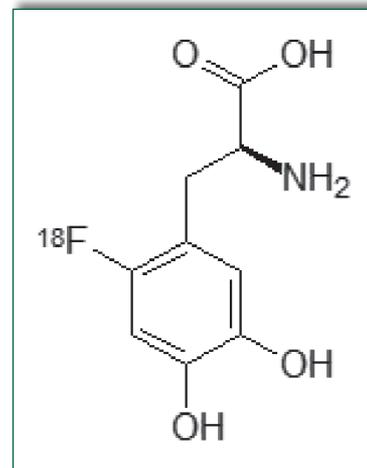
La ^{18}F -fluorodopa sigue la misma vía cinética de la levodopa, tanto en el cerebro como en los tejidos y órganos periféricos. En la periferia del sistema nervioso, la ^{18}F -fluorodopa es metabolizada a 3-O-metil-6- ^{18}F -fluorodopamina por la dopa descarboxilasa; por su parte, la amina libre es rápidamente sulfatada dando ^{18}F -6-fluorodopamina sulfato o bien es desaminada por acción de la monoamino oxidasa dando ácido ^{18}F -fluorohidroxifenilacético, que es metilado por la catecol-O-metil transferasa (COMT) a ácido ^{18}F -fluorohomovanílico, eliminado de forma lenta. La ^{18}F -fluorodopa es rápidamente descarboxilada en el núcleo estriado, pero sin sufrir ningún proceso metabólico adicional.

El pico máximo de radioactividad tras la administración de ^{18}F -fluorodopa se produce a los $28,8 \pm 5,3$ minutos en individuos sanos y a los $29,3 \pm 0$ en pacientes con enfermedad de Parkinson. La concentración de ^{18}F -fluorodopa en el núcleo estriado se estabiliza (meseta o "plateau") al cabo de 30-45 minutos, reduciéndose de forma lenta a partir de entonces, pudiendo permanecer hasta más de 4 horas tras la administración.

ASPECTOS MOLECULARES

La ^{18}F -fluorodopa es un derivado de la levodopa, en la que se ha sustituido en átomo de hidrógeno (H) por otro de flúor radiactivo (^{18}F) en la posición *orto* del anillo bencénico.

El átomo de flúor tiene un tamaño similar al del de hidrógeno y no afecta significativamente al comportamiento químico de la molécula de L-dopa, al menos a efectos metabólicos. De hecho, este análogo utiliza las mismas vías bioquímicas fisiológicas que la levodopa, salvo por el hecho de que no puede ser metabolizada, lo que provoca su retención y, consecuentemente, su acumulación en las células neoplásicas, facilitando con ello el marcaje de las mismas



y su detección por medio de técnicas radiodiagnósticas, como es el caso del PET (tomografía por emisión de positrones o *positron emission tomography*).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia diagnóstica y la seguridad clínicas de la ^{18}F -fluorodopa han sido adecuadamente contrastadas mediante numerosos estudios clínicos, aunque generalmente pequeños. A título representativo, se han seleccionado algunos de los más modernos, considerando varias de las indicaciones autorizadas.

Un conjunto de 9 voluntarios sanos y de 36 pacientes con etapas iniciales de enfermedad de Parkinson fueron sometidos a una determinación con PET utilizando ^{18}F -fluorodopa (Oehme, 2011), procediéndose a calcular la constante de velocidad de entrada o CVE (*Influx rate constant, Kocc*), así como la relación de distribución efectiva en volumen (*Effective Distribution Volume Ratio, EDVR*), como indicadores de la cinética de la dopamina. Además, se determinaron las tasas de actividad entre el núcleo estriado y el área occipital cerebral. Para el grupo de control, se testó la reproducibilidad en un segundo estudio llevado a cabo tres meses después, para normalizar los valores de referencia.

Los resultados mostraron que los valores obtenidos permitieron diferenciar, de forma estadísticamente significativa, a los pacientes de los controles

sanos según los valores obtenidos en el putamen pero no los correspondientes al núcleo caudado; en concreto, los valores de CVE y de EDVR obtenidos en el putamen permitieron diferenciar a los pacientes con una sensibilidad superior al 97% y una especificidad del 100%.

En otro estudio (*Timmers, 2007*) se determinaron los efectos de la carbidopa sobre la captación de ¹⁸F-fluorodopa mediante PET en 2 pacientes con feocromocitoma adrenal no metastático y en 9 con paraganglioma abdominal extraadrenal (8 metastáticos), examinados con tomografía computadorizada (TC), resonancia magnética nuclear (RMN) o PET con ¹⁸F-fluorodopa, sola o asociada a carbidopa. El número total de lesiones detectadas fueron 78 con TC o RMN, 54 con PET con ¹⁸F-fluorodopa sola y 57 con ¹⁸F-fluorodopa más carbidopa. En referencia a TC y RMN, la sensibilidad de la PET con ¹⁸F-fluorodopa sola fueron del 47,4% para las lesiones y del 55,6% para las zonas corporales positivas, mientras que fueron del 50,0% y 66,7% cuando se asoció a carbidopa.

La comparación entre ¹⁸F-fluorodopa y ¹⁸F-desoxiglucosa (FDG) en pacientes con tumores cerebrales fue el objeto de otro estudio (*Chen, 2006*), en el que se evaluaron 81 pacientes. La captación de la ¹⁸F-fluorodopa fue rápida, alcanzando un máximo a los 15 minutos de la administración IV, permitiendo la visualización de tumores cerebrales tanto de bajo como de alto grado. La sensibilidad en la identificación de tumores fue sustancialmente mayor con ¹⁸F-fluorodopa que con FDG a especificidades comparables. El umbral óptimo de ¹⁸F-fluorodopa para la tasa entre la captación tumoral vs. núcleo estriado fue mayor de 1,0 (96% de sensibilidad, 100% de especificidad) y la captación por el tejido hemisférico normal mayor de 1,3 (96% de sensibilidad y 86% de especificidad). Estos valores, obtenidos en los primeros 30 pacientes, fueron confirmados en los restantes 51, dando una sensibilidad global del 98% y una especificidad del 86%, con un valor predictivo del 95% tanto positivo como negativo. Tales valores fueron sustancialmente superiores a los conseguidos con FDG. La ¹⁸F-fluorodopa permitió distinguir claramente el tejido tumoral del tejido necrótico provocado por la radioterapia.

Finalmente, analizó la eficacia de la ¹⁸F-fluorodopa en el diagnóstico mediante imagen de tumores neuroendocrinos avanzados (*Becherer, 2004*). Un grupo de 23 pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados verificados histológicamente fueron sometidos a PET con ¹⁸F-fluorodopa, así como tomografía computadorizada (TC) y escintigrafía de receptores de somatostatina (ERS), utilizando análogos marcados con indio radiactivo (¹¹¹In). Los pacientes con discrepancias diagnósticas entre procedimientos radiodiagnósticos y radiológicos fueron estudiados

con TC, resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonidos. Los órganos o regiones más frecuentemente implicados fueron el hígado (prevalencia del 70%) y huesos (52%), seguidos de focos mediastínicos (31%), pulmonares (22%) y pancreáticos (13%). Un 52% de los pacientes presentaban varias lesiones linfáticas. La ¹⁸F-fluorodopa fue el método más preciso de detección de las lesiones esqueléticas (100% de sensibilidad; 91% de especificidad), pero fue insuficiente a nivel pulmonar (20% de sensibilidad y 94% de especificidad); la ERS dio los mejores resultados en el hígado (75% sensibilidad y 100% de especificidad), sin embargo fue menos precisa que la PET con ¹⁸F-fluorodopa en el resto de los órganos. En el 40% de los pacientes la TC fue de detectar metástasis óseas que habían sido detectadas mediante PET con ¹⁸F-fluorodopa y que fueron confirmadas radiológicamente más tarde.

ASPECTOS INNOVADORES

La ¹⁸F-fluorodopa es un radiofármaco autorizado para la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en neurología y oncología. En concreto, se emplea en la detección de la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos. Asimismo, se utiliza para el diagnóstico y localización de un insulinoma en caso de hiperinsulinismo en bebés y niños, de tumores glómicos en pacientes con una mutación del gen de la subunidad D de la succinato deshidrogenasa; localización y estadificación de feocromocitomas y paragangliomas; estadificación de tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal; detección en caso de sospecha razonable de enfermedad recurrente o residual de tumores cerebrales primarios limitados a gliomas de alto grado (grado III y IV), feocromocitomas y paragangliomas, carcinoma medular de tiroides con nivel de calcitonina sérica elevado, tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal, y otros tumores endocrinos digestivos cuando la centellografía de receptores de somatostatina es negativa.

La precisión de la PET con ¹⁸F-fluorodopa está bien documentada, como lo está su mayor especificidad y sensibilidad que la ¹⁸F-fluodesoxiglucosa, al menos en determinados procedimientos diagnósticos tumorales; asimismo, es de destacar la rapidez con que permite la lectura de los datos analíticos tras la administración del radiofármaco. De esta manera, se amplía el arsenal de radiofármacos empleados mediante PET, complementando la utilidad de la ¹⁸F-fluodesoxiglucosa.

Bibliografía

- **Becherer A, Szabó M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, Kurtaran A, Dudczak R, Klet-ter K.** Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med.* 2004; **45(7)**: 1161-7.
- **Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, Satyamurthy N, Schiepers C, Cloughesy T.** 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006; **47(6)**: 904-11.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB.* <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 12 de enero de 2012).
- **Kumakura Y, Cumming P.** PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. *Neuroscientist.* 2009; **15(6)**: 635-50.
- **Oehme L, Perick M, Beuthien-Baumann B, Wolz M, Storch A, Löhle M, Herting B, Langner J, van den Hoff J, Reichmann H, Kotzerke J.** Comparison of dopamine turnover, dopamine influx constant and activity ratio of striatum and occipital brain with ¹⁸F-dopa brain PET in normal controls and patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imag-ing.* 2011; **38(8)**: 1550-9.
- **Timmers HJ, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Pacak K.** The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med.* 2007; **48(10)**: 1599-606.

VALORACIÓN

¹⁸F FLUODOPA

△ DOPACIS (IBA Molecular)

Grupo Terapéutico (ATC): V09IX. VARIOS. Radiofármacos para diagnóstico tumoral: otros.

Indicaciones autorizadas: obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en:

- Neurología: para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales del cuerpo estriado en pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos.
- Oncología: Diagnóstico y localización de un insulinoma en caso de hiperinsulinismo en bebés y niños, de tumores glómicos en pacientes con una mutación del gen de la subunidad D de la succinato deshidrogenasa; localización y estadificación de feocromocitomas y paragangliomas; estadificación de tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal; detección en caso de sospecha razonable de enfermedad recurrente o residual de tumores cerebrales primarios limitados a gliomas de alto grado (grado III y IV), feocromocitomas y paragangliomas, carcinoma medular de tiroides con nivel de calcitonina sérica elevado, tumores carcinoides bien diferenciados del tracto intestinal, y otros tumores endocrinos digestivos cuando la centellografía de receptores de soma-tostatina es negativa

Valoración global: **INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Mejora la eficacia diagnóstica del PET.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ²	Año
¹⁸ F Fludesoxiglucosa	Fluotracer	Instituto Tecnológico PET	2003

² Comercializador actual

Nuevos fármacos en el mundo

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2012

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Aleglitazar	<i>Roche</i>	Reducción del riesgo cardiovascular en diabetes tipo 2. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Dalcetrapib	<i>Roche</i>	Dalcetrapib se enfoca al tratamiento de dislipidemia. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Edoxabán	<i>Daiichi Sankyo</i>	Edoxabán es un anticoagulante oral de toma única diaria que inhibe directamente el factor Xa. Se está desarrollando a nivel global como potencial nuevo tratamiento para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular y para el tratamiento y prevención de tromboembolismo venoso recurrente.
Ocrelizumab	<i>Roche</i>	Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína CD20 que marca linfocitos B activados. Los datos de un estudio fase II con ocrelizumab en pacientes afectados por esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), la forma clínica más frecuente de esta patología, muestran una significativa eficacia contra la enfermedad; los resultados obtenidos son indicativos de una alta probabilidad de éxito del programa de fase III.
Ponatinib	<i>ARIAD Pharmaceuticals</i>	Ponatinib, también conocido como AP24534, es un nuevo múltiple inhibidor de la quinasa (TKI) por vía oral. El objetivo principal de ponatinib es BCR-ABL, una tirosina quinasa anormal que es el sello distintivo de las enfermedades como la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA).
Ruxolitinib	<i>Novartis</i>	Los resultados de los dos estudios fase III demuestran los efectos positivos del inhibidor de la quinasa Janus (JAK) en investigación, INC424 (ruxolitinib) en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis, una neoplasia hematológica con opciones limitadas de tratamiento.
TG101348	<i>Sanofi-Aventis</i>	TG101348 es un potente inhibidor oral de la JAK-2 (quinasas Janus), desarrollado para el tratamiento de pacientes afectados por enfermedades mieloproliferativas, como la esplenomegalia mieloide (o mielofibrosis primitiva).

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
Concentrado de células mononucleares autólogas de médula ósea (BM-MNC)	Tratamiento de la función cardíaca y calidad de vida en pacientes con isquemia cardíaca postaguda MI y enfermedad cardíaca crónica	Ingeniería tisular	07/11/2011
Células autólogas CD4+T dirigidas a células que presentan epitopos limitados clase II	Tratamiento de enfermedades autoinmunes con inmunidad específica MHC limitada: esclerosis múltiple, diabetes tipo I, etc.	Terapia celular somática	23/11/2011
Células madre CD133+ derivadas de médula autóloga	Tratamiento de la función cardíaca y calidad de vida en pacientes con isquemia cardíaca postaguda MI y crónica y después de MI	Ingeniería tisular	07/11/2011
Células autólogas dendríticas (DCs) compuestas de DCs autólogas maduras electroincorporadas con autólogas RCC IVT RNA y CD40L IVT RNA sintéticas	Tratamiento del carcinoma renal avanzado	Terapia celular somática	25/10/2011
Células madre mesenquimales autólogas	Tratamiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica para mejorar la capacidad en el ejercicio de NYHA clase II y III en pacientes que reciben terapia estándar	Ingeniería tisular no combinada	20/09/2011
Médula ósea alogénica derivada de células osteoblásticas	Tratamiento de fallos en la curación (no unión o unión retrasada) de fracturas óseas	Ingeniería tisular no combinada	01/07/2011

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

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

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)

Clasificación*			
Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Células autólogas mesenquimales (MSC) de origen cardiovascular	Tratamiento de los síntomas del fallo cardíaco crónico para mejorar la capacidad en el ejercicio de NYHA clases II y III en pacientes que reciben terapia estandar.	Ingeniería tisular no combinada	29/07/2011
Hígado adulto humano heterólogo derivado de células progenitoras	Tratamiento de enzimopatías congénitas del hígado	Terapia celular somática no combinada	05/05/2011
Fibroblastos alogénicos humanos cultivados sobre una matriz biodegradable	Dermatología	Ingeniería tisular combinada	4/04/2011
Bacterias vivas genéticamente modificadas de <i>Lactococcus lactis</i> , conteniendo el gen humano Trefoil Factor 1 (hTFF1)	Prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello	Terapia génica	8/02/2011

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

¹ <http://www.ema.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT.html>

¹ <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/cat.htm>

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 (EMA)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Vector viral adenoasociado conteniendo el gen del factor IX humano	Tratamiento de la hemofilia B	Amsterdam Molecular Therapeutics BV	D: 11/01/2012
Brentuximab	Tratamiento del linfoma cutáneo de células T	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd	D: 11/01/2012
Lipopolisacárido de <i>Ochrobactrum intermedium</i>	Prevención de la sepsis en prematuros de riesgo de 32 semanas o menos de gestación	Diomune S.L.	D: 11/01/2012

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (EMA) (Cont.)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Combinación liposomal de citarabina y daunorubicina	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Celator (UK) Ltd	D: 11/01/2012
Mogamulizumab	Tratamiento del linfoma periférico de células T	Gregory Fryer Associates Ltd.	D: 11/01/2012
N,N'-bis(2-mercaptoetil) isoftalamida	Tratamiento de la toxicidad por mercurio	CTI Science Limited	D: 11/01/2012
Ornitina fenilacetato	Tratamiento del fallo hepático agudo	Dr Ulrich Granzer	D: 11/01/2012
Fenilbutirato sódico	Tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q	GMP-Orphan SAS	D: 11/01/2012
Tobramicina (polvos para inhalación) <i>TOBI Podhaler</i>	Tratamiento de la infección pulmonar por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en la fibrosis quística	Chiron Corporation Ltd	D: 17/03/2003 A: 27/07/2011

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (FDA)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Óxido nítrico	Tratamiento de la hipertensión pulmonar	INO Therapeutics	D: 28/12/2011
Ustekinumab	Tratamiento de la sarcoidosis crónica	Janssen Biotech, Inc.	D: 28/12/2011
1-[(2-Cloro-4-Metoxifenoxi)Metil]-4-[(2,6-Diclorofenoxi) Metil] Benzeno	Tratamiento de la infección de poliovirus	ViroDefense, Inc.	D: 09/01/2012
Células heterólogas humanas adultas de hígado derivadas de células progenitoras (HhlpC)	Tratamiento de alteraciones del ciclo de la urea	Promethera Biosciences	D: 13/01/2012
N-Hidroxi-4-(3-Metil-2-(S) fenil-Butirilamino)Benzamida	Tratamiento del meningioma	Arno Therapeutics, Inc.	D: 13/01/2012
N-Hidroxi-4-(3-Metil-2-(S) fenil-Butirilamino)Benzamida	Tratamiento del Schwannoma del sistema nervioso central	Arno Therapeutics, Inc.	D: 13/01/2012
Nitrato sódico	Tratamiento del envenenamiento por gas cloro	Hope Pharmaceuticals, Inc.	D: 09/01/2012

* 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.

PUBLICACIONES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS

A) Instituciones y redes españolas

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN):

- INSTITUTO DE ENFERMEDADES RARAS:
http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras_presentacion.jsp
- CIBERER (CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS):
http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras_presentacion.jsp

INSTITUTO DE MAYORES Y SERVICIOS SOCIALES (IMSERSO, MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD):
http://www.imserso.es/imserso_01/index.htm

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER)
www.enfermedades-raras.org

- ASOCIACIONES DE PACIENTES EN ESPAÑA:
http://www.feder.org.es/asociaciones_listado.php

B) Instituciones y redes europeas

AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS. APARTADO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (INGLÉS):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jsenabled=true

COMISIÓN EUROPEA: WEB OFICIAL DE LA COMISIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL).
http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm

ORPHANET: PORTAL DE INFORMACIÓN OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL).
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

EURORDIS: FEDERACIÓN EUROPEA DE ASOCIACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS (ESPAÑOL).
<http://www.eurordis.org/es>

C) Otras instituciones y redes internacionales

FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA, ESTADOS UNIDOS). APARTADO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (INGLÉS):
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

PHARMACEUTICALS & MEDICAL DEVICES AGENCY. AGENCIA DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS, DE JAPÓN (INGLÉS):
<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>

Nuevos medicamentos en España

DESCRIPCIÓN

A02BC: ANTIULCEROSOS: INHIBIDORES DE LA BOMBA DE POTASIO HIDROGENIONES

ESOMEPRAZOL

Medicamentos:

ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY)

6768440	R	EFG	40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	25,13 €
6768310	R	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	17,53 €

ESOMEPRAZOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6860861	R	EFG	20 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	17,53 €
6860878	R	EFG	40 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	13,38 €
6860854	R	EFG	20 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	9,32 €
6860885	R	EFG	40 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	25,13 €

OMEPRAZOL

Medicamentos:

OMEPRAZOL NUPRAL (NUPEL)

6727539	R		40 MG 28 CAPSULAS	4,73 €
---------	---	--	-------------------	--------

OMEPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA)

6826805	R	UNI-D EFG	20 MG 1 CAPSULA	0,17 €
---------	---	-----------	-----------------	--------

PANTOPRAZOL

Medicamentos:

PANTOPRAZOL BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)

6714911	R	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	9,48 €
6715017	R	EFG	40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	18,84 €

A06AB: LAXANTES DE CONTACTO

CASCARA SAGRADA

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS CASCARA SAGRADA (ARKOPHARMA)

6807620	EXO		250 MG 50 CAPSULAS	6,90 €
---------	-----	--	--------------------	--------

FARMASUL TISANA (RINTER CORONA)

COMPOSICIÓN: POR UNIDAD

- SEN, FRUTOS 375,00 MG
- SEN, HOJAS 375,00MG
- FUCUS, TALOS 750,00MG

Medicamentos:

6656457	EXO		25 BOLSITAS FILTRO	9,50 €
---------	-----	--	--------------------	--------

A10BA: HIPOGLUCEMIANTES: BIGUANIDAS

METFORMINA

Medicamentos:

METFORMINA MYLAN (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6651988	R	AR	1000 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	2,69 €
---------	---	----	------------------------------------	--------

A10BH: HIPOGLUCEMIANTES: INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4

LINAGLIPTINA

Medicamentos:

Δ TRAJENTA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)

6840474	R	AR	5 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	59,95 €
---------	---	----	---------------------------------	---------

B01AC: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)

CLOPIDOGREL

Medicamentos:

CLOPIDOGREL KORHISPANA EFG (KORHISPANA)

6645826	R	CPD EFG	75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	21,04 €
---------	---	---------	----------------------------------	---------

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.

DIHSC: Dispensación hospitalaria, 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 con principio activo nuevo.

DESCRIPCIÓN (Continuación)

C07AB: BETA-BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS
CARDIOSELECTIVOS

BISOPROLOL

Medicamentos:

BISOPROLOL COR MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)				
6734667	R	TLD	AR EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3,12 €
6734438	R	TLD	AR EFG	2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,40 €
6735008	R	TLD	AR EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3,40 €
BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)				
6735435	R	TLD	AR EFG	5 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,36 €
6735466	R	TLD	AR EFG	5 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3,29 €
6735688	R	TLD	AR EFG	10 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 6,57 €
6735640	R	TLD	AR EFG	10 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 3,29 €

C08CA: BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE CALCIO

AMLODIPINO

Medicamentos:

AMLODIPINO BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)				
6745595	R	TLD	AR EFG	5 MG 30 COMPRIMIDOS 2,19 €

LACIDIPINO

Medicamentos:

LACIDIPINO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)				
6795651	R	TLD	AR EFG	4 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 11,35 €

LERCANIDIPINO

Medicamentos:

LERCANIDIPINO NORMON EFG (NORMON)				
6768549	R	AR	EFG	10 MG 28 COMPR REC (AL/PVC/PVDC) 6,24 €
6772614	R	AR	EFG	20 MG 28 COMPR REC (PVC/PVDC/AL) 12,55 €

C09AA: INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA-CONVERTASA

RAMIPRIL

Medicamentos:

RAMIPRIL PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)				
6655825	R	TLD	AR EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS 5,23 €
6655832	R	TLD	AR EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS 10,52 €

C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURETICOS

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER)				
6824443	R	EFG	80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 11,46 €	
6824467	R	EFG	160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 17,33 €	
6824474	R	EFG	160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 17,69 €	
VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA)				
6791059	R	EFG	80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 11,46 €	

C10AA: HIPOLIPEMIANTE: INHIBIDORES DE LA HMG COA
REDUCTASA

ATORVASTATINA

Medicamentos:

ATORVASTATINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L.)				
6819449	R	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 9,21 €	
6819500	R	EFG	80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 37,61 €	
6819418	R	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4,62 €	
6819463	R	EFG	40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 18,62 €	

D01AC: ANTIFÚNGICOS TÓPICOS: DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

ECONAZOL (DERMO)

Medicamentos:

ECOTAM (SESDERMA)				
6533123	R		1% CREMA 40 G	3,47 €

D11AX: OTROS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

FINASTERIDA (DERMO)

Medicamentos:

MAXPIL EFG (VIÑAS)				
6619056	R	EXO	EFG	1 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER PVC-AL) 29,43 €

G03AA: COMBINACIONES FIJAS DE ESTRÓGENOS Y
PROGESTAGENOS

ETINILESTRADIOL/CLORMADINONA

Medicamentos:

BELARA BCN FARMA (BCNFARMA)				
6780152	R	EXO	0.03/2 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	14,75 €
DROSIA NE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)				
6680407	R	EFG	0.03/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	9,90 €
6680414	R	EFG	0.03/3 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	27,97 €
DROSIA NE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)				
6680056	R	EFG	0.03/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	9,90 €
6680063	R	EFG	0.03/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	27,97 €
DROSIA NELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)				
6680353	R	EFG	0.02/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	9,90 €
DROSIA NELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)				
6680001	R	EFG	0.02/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	9,90 €

G03XC: MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES
DE ESTROGENOS

RALOXIFENO

Medicamentos:

RALOXIFENO CINFA EFG (CINFA)				
6708194	R	EFG	60 MG 28 COMPRIMIDOS REC (AL/AL)	20,64 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

G04BX: OTROS PREPARADOS UROLÓGICOS

BREZO (ERICA CINEREA)

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS BREZO (ARKOPHARMA)
6774618 EXO 320 MG 48 CAPSULAS 6,90 €

G04CA: BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS

TAMSULOSINA

Medicamentos:

TAMSULOSINA CINFA EFG (CINFA)
6812914 R EFG 0.4 MG 30 COMPR LIB MODIFICADA (PA/AL/PVC-AL) 12,18 €

H02AB: CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS, SOLOS: GLUCOCORTICOIDES

PREDNISOLONA

Medicamentos:

ESTILSONA (SONPHAR)
6536193 R TLD 13.3 MG/ML GOTAS 10 ML 4,29 €

J01CR: COMBINACIONES DE PENICILINAS, INCL. INHIBIDORES DE BETA-LACTAMASΔ

AMOXICILIAN/CLAVULANICO, ACIDO

Medicamentos:

AMOXICILINA CLAV BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
6699461 R EFG 875/125 MG 12 COMPR REC 4,12 €

J05AB: ANTIVIRALES: NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS,

RIBAVIRINA

Medicamentos:

RIBAVIRINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)
6741665 R DH CPD AR EFG 200 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 89,76 €
6741726 R DH CPD AR EFG 200 MG 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 359,03 €

J05AE: ANTIVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA

TELAPREVIR

Medicamentos:

Δ INCIVO (JANSSEN-CILAG)
6846551 R DH 375 MG 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 9.283,36 €

L02BB: ANTIANDRÓGENOS

BICALUTAMIDA

Medicamentos:

BICALUTAMIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
6533536 R AR EFG 50 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 69,00 €
PROBIC EFG (Q PHARMA)
6738887 R AR EFG 150 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 132,41 €

L02BG: ANTAGONISTAS HORMONALES: INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

LETROZOL

Medicamentos:

LETROZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L.)
6812921 R AR EFG 2.5 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR 92,10 €

L02BX: OTROS ANTAGONISTAS DE HORMONAS

ABIRATERONA

Medicamentos:

Δ ZYTIGA (JANSSEN-CILAG)
6837597 R DH 250 MG 120 COMPRIMIDOS 3.594,15 €

L04AA: INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

MICOFENOLICO, ACIDO

Medicamentos:

MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG (COMBIX S.L.)
6840948 R DH CPD AR EFG 500 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75,60 €
MICOFENOLATO MOFETILO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)
6748862 R DH CPD AR EFG 500 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 75,60 €

L04AD: INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

TACROLIMUS

Medicamentos:

TACROLIMUS STADA EFG (STADA S.L.)
6754948 R DH CPD AR EFG 0.5 MG 30 CAPSULAS 28,26 €
6756058 R DH CPD AR EFG 1 MG 60 CAPSULAS 88,06 €

M05BA: BISFOSFONATOS

ALENDRONICO, ACIDO

Medicamentos:

ACIDO ALENDRONICO SEMANAL EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A.)
6734247 R EFG 70 MG 4 COMPRIMIDOS 14,71 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

IBANDRONICO,ACIDO

Medicamentos:

ACIDO IBANDRONICO CINFA EFG (CINFA)

6819838	R	EFG	150 MG 1 COMPRIMIDO REC (PVC-PVDC-ALUMINIO)	20,79 €
6819852	R	EFG	150 MG 3 COMPRIMIDOS REC (PVC-PVDC-ALUMINIO)	39,00 €

RISEDRONICO, ACIDO

Medicamentos:

RISEDRONATO SEMANAL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA)

6826485	R	EFG	35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	22,07 €
---------	---	-----	---------------------------------	---------

RISEDRONATO SEMANAL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6803981	R	EFG	35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	22,12 €
---------	---	-----	---------------------------------	---------

M09AX: OTROS FÁRMACOS PARA ALTERACIONES MÚSCULARES

HARPAGOFITO

Medicamentos:

HARPAGOMED (FLOR DE LOTO S.A.)

6751664	EXO		480 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	15,49 €
---------	-----	--	-----------------------------------	---------

N02AE: OPIOIDES: DERIVADOS DE ORIPAVINA

BUPRENORFINA

Medicamentos:

FELIBEN (GEBRO PHARMA)

6629482	P		70 MCG/H (EN 72 H) 5 PARCHES 40 MG	53,89 €
6629352	P		52.5 MCG/H (EN 72 H) 5 PARCHES 30 MG	40,82 €
6629208	P		35 MCG/H (EN 72 H) 5 PARCHES 20 MG	27,80 €

N02CC: ANTIMIGRAÑOSOS: AGONISTAS SELECTIVOS DE 5HT1 DE SEROTONINA

SUMATRIPTAN

Medicamentos:

SUMATRIPTAN BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)

6709238	R	EFG	50 MG 4 COMPRIMIDOS	12,29 €
---------	---	-----	---------------------	---------

N03AF: ANTIEPILÉPTICOS: CARBOXAMIDAS

OXCARBAZEPINA

Medicamentos:

OXCARBAZEPINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6809297	R	AR EFG	600 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	44,19 €
6809303	R	AR EFG	300 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	22,10 €

N03AX: OTROS ANTIEPILÉPTICOS

LEVETIRACETAM

Medicamentos:

LEVETIRACETAM ALTER EFG (ALTER)

6851388	R	AR EFG	250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	36,89 €
6851432	R	AR EFG	1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	56,68 €
6851418	R	AR EFG	500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	59,04 €

LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)

6846568	R	AR EFG	1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	56,68 €
---------	---	--------	------------------------------------	---------

LEVETIRACETAM MABO EFG (MABO FARMA)

6850916	R	AR EFG	1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	56,68 €
6850879	R	AR EFG	500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	56,68 €
6850855	R	AR EFG	250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	28,33 €

N05AH: ANTIPSICÓTICOS: DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS

OLANZAPINA

Medicamentos:

OLANZAPINA ALTER EFG (ALTER)

6777480	R	AR EFG	CPD75 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	28,08 €
---------	---	--------	--	---------

OLANZAPINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)

6729991	R	AR EFG	CPD75 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	28,02 €
6729946	R	AR EFG	CPD75 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	57,74 €
6729953	R	AR EFG	CPD75 10 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	113,94 €

N05AX: OTROS ANTIPSICÓTICOS

RISPERIDONA

Medicamentos:

RISPERIDONA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)

6744857	R	AR EFG	CPD75 3 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB	24,99 €
6744581	R	AR EFG	CPD75 1 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB	8,34 €
6744949	R	AR EFG	CPD75 6 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB	49,99 €

N05CM: OTROS HIPNÓTICOS Y SEDANTES

AMAPOLA DE CALIFORNIA

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA (ARKOPHARMA)

6825433	EXO		240 MG 100 CAPSULAS	11,40 €
6825419	EXO		240 MG 50 CAPSULAS	6,90 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

N06AB: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

ESCITALOPRAM

Medicamentos:

ESCITALOPRAM UR EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A.)

6830024	R	AR	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	11,55 €
6830055	R	AR	EFG	15 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	17,50 €
6829998	R	AR	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	23,37 €

PAROXETINA

Medicamentos:

PAROXETINA AUROBINDO (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)

6774021	R	AR		30 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,38 €
6774038	R	AR		30 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	12,79 €

PAROXETINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)

6773994	R	AR	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,93 €
6773987	R	AR	EFG	20 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	4,25 €
6774007	R	AR	EFG	20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,66 €
6054796	R	AR	EFG	EC 20 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	98,75 €

PAROXETINA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)

6735190	R	AR	EFG	20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,66 €
6735152	R	AR	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,93 €

N06AX: OTROS ANTIDEPRESIVOS

VENLAFAXINA

Medicamentos:

VENLAFAXINA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)

6704707	R	AR	EFG	75 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA	10,23 €
6704776	R	AR	EFG	150 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA	20,58 €

N06DX: OTROS FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA

GINKGO

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS GINKGO (ARKOPHARMA)

6824733		EXO		180 MG 50 CAPSULAS	7,20 €
6824757		EXO		180 MG 200 CAPSULAS	19,90 €
6824740		EXO		180 MG 100 CAPSULAS	11,90 €

N07CA: ANTIVERTIGINOSOS

BETAHISTINA

Medicamentos:

BETAHISTINA CINFA EFG (CINFA)

6848494	R		EFG	8 MG 60 COMPRIMIDOS	2,81 €
6848661	R		EFG	16 MG 30 COMPRIMIDOS	3,12 €

R06AX: OTROS ANTIHISTAMÍNICOS, USO SISTÉMICO

DESLORATADINA

Medicamentos:

AERIUS GERVASI (GERVASI FARMACIA S.L.)

6720165	R			5 MG 20 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	11,32 €
---------	---	--	--	--	---------

S01EA: SIMPATICOMIMÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

BRIMONIDINA

Medicamentos:

ALFADINA (BAUSCH & LOMB)

6533383	R			0.2% COLIRIO 5 ML	7,81 €
---------	---	--	--	-------------------	--------

S01ED: ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS: BETA-BLOQUEANTES ASOCIADOS

LATANOPROST/TIMOLOL

Medicamentos:

LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L.)

6847107	FR	R		50 MCG/5 MG COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML	14,33 €
---------	----	---	--	-------------------------------------	---------

S01EE: ANTIGLAUCOMA ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS

LATANOPROST

Medicamentos:

LATANOPROST QUALIGEN (QUALIGEN S.L.)

6848906	FR	R		0.005% COLIRIO 2.5 ML	12,72 €
---------	----	---	--	-----------------------	---------

LATANOPROST TEVA (TEVA PHARMA S.L.U.)

6691250	FR	R		0.005% COLIRIO 2.5 ML	12,72 €
---------	----	---	--	-----------------------	---------

S01GX: OTROS ANTIALÉRGICOS

KETOTIFENO (OFTAL)

Medicamentos:

BENTIFEN (THEA)

6533048	R			0.025% COLIRIO 5 ML	6,32 €
---------	---	--	--	---------------------	--------

V03AB: ANTÍDOTOS

HIDROXOCOBALAMINA (ANTIDOTO)

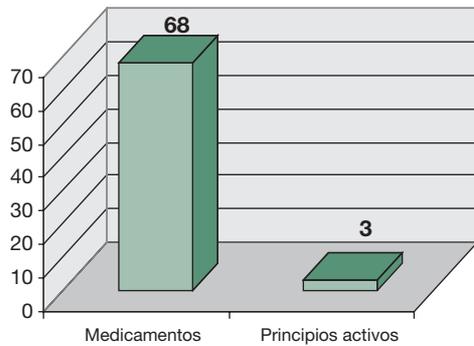
Medicamentos:

CYANOKIT (MERCK S.L.)

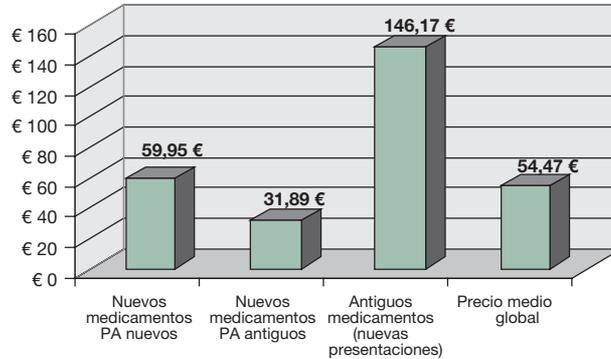
6659069	R	AR		5 G 1 VIAL 250 ML POLVO PARA PERFUSION	682,15 €
---------	---	----	--	--	----------

ESTADÍSTICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (Acumulado anual)

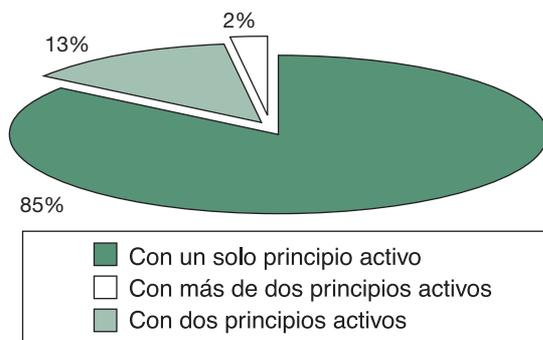
NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



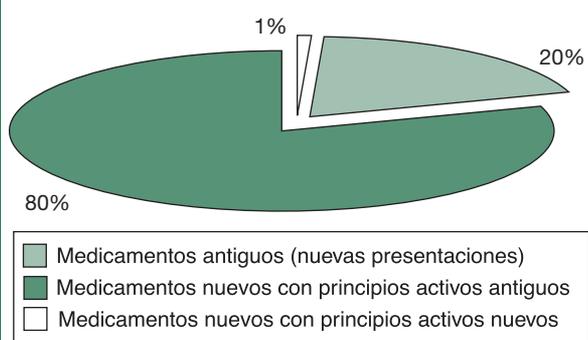
PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



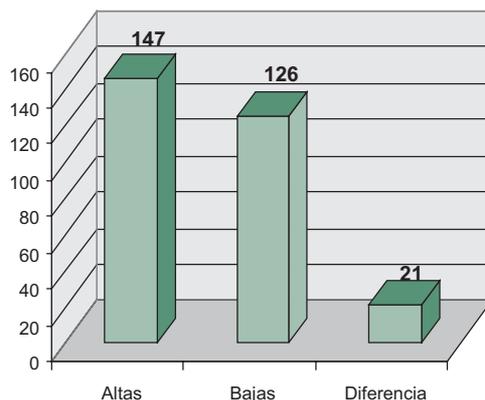
COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



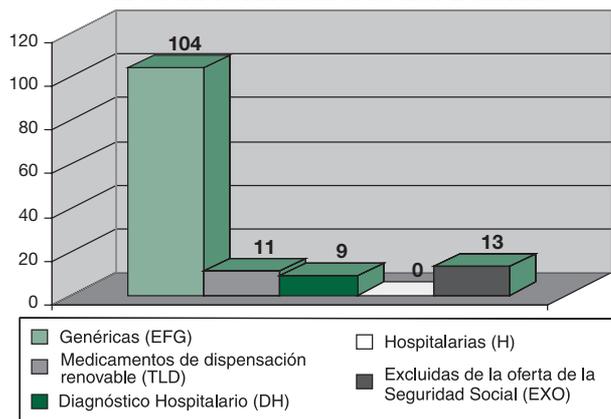
NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS



ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES



PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (ENERO 2012)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
350		6734247	ACIDO ALENDRONICO SEMANAL EDIGEN EFG 70 MG 4 COMPRIMIDOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	M05BA	14,71 €	R	EFG
350		6819838	ACIDO IBANDRONICO CINFA EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO REC (PVC-PVDC-ALUMINIO) (CINFA)	M05BA	20,79 €	R	EFG
350		6819852	ACIDO IBANDRONICO CINFA EFG 150 MG 3 COMPRIMIDOS REC (PVC-PVDC-ALUMINIO) (CINFA)	M05BA	39,00 €	R	EFG
350		6720165	AERIUS GERVASI 5 MG 20 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR (GERVASI FARMACIA S.L.)	R06AX	11,32 €	R	
350		6533383	ALFADINA 0.2% COLIRIO 5 ML (BAUSCH & LOMB)	S01EA	7,81 €	R	
350		6745595	AMLODIPINO BLUEFISH EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	C08CA	2,19 €	R	TLD AR EFG
350		6699461	AMOXICILINA CLAV BLUEFISH EFG 875/125 MG 12 COMPR REC (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	J01CR	4,12 €	R	EFG
350	NP	6738467	ARAFISIO 1250 MG 40 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (ARAFARMA GROUP)	M01AX	8,71 €	R	
350		6821305	ARALTER EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09CA	11,57 €	R	AR EFG
350		6821756	ARALTER EFG 160 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09CA	16,70 €	R	AR EFG
350		6821923	ARALTER EFG 320 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09CA	32,78 €	R	AR EFG
350		6825433	ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA 240 MG 100 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	N05CM	11,40 €		EXO
350		6825419	ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA 240 MG 50 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	N05CM	6,90 €		EXO
350		6774618	ARKOCAPSULAS BREZO 320 MG 48 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	G04BX	6,90 €		EXO
350		6807620	ARKOCAPSULAS CASCARA SAGRADA 250 MG 50 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	A06AB	6,90 €		EXO
350		6824740	ARKOCAPSULAS GINKGO 180 MG 100 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	N06DX	11,90 €		EXO
350		6824757	ARKOCAPSULAS GINKGO 180 MG 200 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	N06DX	19,90 €		EXO
350		6824733	ARKOCAPSULAS GINKGO 180 MG 50 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	N06DX	7,20 €		EXO
350	NP	6054970	ATORVASTATINA KERN PHARMA EFG 10 MG 490 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	C10AA	52,29 €	R	EFG EC
350		6819418	ATORVASTATINA QUALIGEN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	C10AA	4,62 €	R	EFG
350		6819449	ATORVASTATINA QUALIGEN EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	C10AA	9,21 €	R	EFG
350		6819463	ATORVASTATINA QUALIGEN EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	C10AA	18,62 €	R	EFG
350		6819500	ATORVASTATINA QUALIGEN EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	C10AA	37,61 €	R	EFG
350		6780152	BELARA BCFARMA 0.03/2 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BCNFARMA)	G03AA	14,75 €	R	EXO
350		6533048	BENTIFEN 0.025% COLIRIO 5 ML (THEA)	S01GX	6,32 €	R	
350		6848494	BETAHISTINA CINFA EFG 8 MG 60 COMPRIMIDOS (CINFA)	N07CA	2,81 €	R	EFG
350		6848661	BETAHISTINA CINFA EFG 16 MG 30 COMPRIMIDOS (CINFA)	N07CA	3,12 €	R	EFG
350		6533536	BICALUTAMIDA BLUEFISH EFG 50 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	L02BB	69,00 €	R	AR EFG
350	NP	6773208	BICALUTAMIDA KERN PHARMA EFG 150 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	L02BB	132,41 €	R	AR EFG
350	NP	6642863	BISOLVON ANTITUSIVO 15 MG SOLUCION ORAL 12 SOBRES (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)	R05DA	5,50 €		EFP
350		6734438	BISOPROLOL COR MYLAN EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	2,40 €	R	TLD AR EFG
350		6734667	BISOPROLOL COR MYLAN EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	3,12 €	R	TLD AR EFG
350		6735008	BISOPROLOL COR MYLAN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	3,40 €	R	TLD AR EFG
350		6735435	BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	2,36 €	R	TLD AR EFG
350		6735466	BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 5 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	3,29 €	R	TLD AR EFG
350		6735640	BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	3,29 €	R	TLD AR EFG
350		6735688	BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 10 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C07AB	6,57 €	R	TLD AR EFG
350	NP	8755349	CITALOPRAM SANDOZ EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	N06AB	10,52 €	R	AR EFG
350	NP	8739011	CITALOPRAM SANDOZ EFG 30 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	N06AB	15,85 €	R	AR EFG
350		6645826	CLOPIDOGREL KORHISPANA EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KORHISPANA)	B01AC	21,04 €	R	CPD EFG
350	NP	6814017	CLOPIDOGREL STADA EFG 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA S.L.)	B01AC	37,93 €	R	CPD EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (ENERO 2012) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
350		6659069	CYANOKIT 5 G 1 VIAL 250 ML POLVO PARA PERFUSION (MERCK S.L.)	V03AB	682,15 €	R	AR
350	NP	6777145	CYMBALTA 30 MG 7 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (DISTA)	N06AX	7,74 €	R	AR
350	NP	6654729	DIOVAN 3 MG/ML SOLUCION ORAL 160 ML (NOVARTIS FARMACEUTICA)	C09CA	10,18 €	R	AR
350		6680407	DROSIANE DIARIO EFG 0.03/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	9,90 €	R	EFG
350		6680414	DROSIANE DIARIO EFG 0.03/3 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	27,97 €	R	EFG
350		6680056	DROSIANE EFG 0.03/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	9,90 €	R	EFG
350		6680063	DROSIANE EFG 0.03/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	27,97 €	R	EFG
350		6680353	DROSIANELLE DIARIO EFG 0.02/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	9,90 €	R	EFG
350		6680001	DROSIANELLE EFG 0.02/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	9,90 €	R	EFG
350		6829998	ESCITALOPRAM UR EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	N06AB	23,37 €	R	AR EFG
350		6830024	ESCITALOPRAM UR EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	N06AB	11,55 €	R	AR EFG
350		6830055	ESCITALOPRAM UR EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	N06AB	17,50 €	R	AR EFG
350		6768310	ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (RANBAXY)	A02BC	17,53 €	R	EFG
350		6768440	ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (RANBAXY)	A02BC	25,13 €	R	EFG
350		6860854	ESOMEPRAZOL PENZA EFG 20 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (PENSA PHARMA S.A.)	A02BC	9,32 €	R	EFG
350		6860861	ESOMEPRAZOL PENZA EFG 20 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (PENSA PHARMA S.A.)	A02BC	17,53 €	R	EFG
350		6860878	ESOMEPRAZOL PENZA EFG 40 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (PENSA PHARMA S.A.)	A02BC	13,38 €	R	EFG
350		6860885	ESOMEPRAZOL PENZA EFG 40 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (PENSA PHARMA S.A.)	A02BC	25,13 €	R	EFG
350		6656457	FARMASUL TISANA 25 BOLSITAS FILTRO (RINTER CORONA)	A06AB	9,50 €		EXO
350		6629208	FELIBEN 35 MCG/H (EN 72 H) 5 PARCHES 20 MG (GEBRO PHARMA)	N02AE	27,80 €		P
350		6629352	FELIBEN 52.5 MCG/H (EN 72 H) 5 PARCHES 30 MG (GEBRO PHARMA)	N02AE	40,82 €		P
350		6629482	FELIBEN 70 MCG/H (EN 72 H) 5 PARCHES 40 MG (GEBRO PHARMA)	N02AE	53,89 €		P
350	NP	6801550	FERROPROTINA 300 MG (40 MG FE) 30 COMPRIMIDOS SOLUBLES (FAES FARMA)	B03AB	14,36 €	R	
350		6641095	FINASTERIDA NORMON EFG 1 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	D11AX	34,89 €	R	EXO EFG
350		6751664	HARPAGOMED 480 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (FLOR DE LOTO S.A.)	M09AX	15,49 €		EXO
350	N	6846551	INCIVO 375 MG 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (JANSSEN-CILAG)	J05AE	9283,36 €	R	
350	NP	6819265	INREQ EFG 0.4 MG 30 COMPR LIB PROLON (OPA/AL/PVC-AL) (Q PHARMA)	G04CA	12,18 €	R	EFG
350		6795651	LACIDIPINO TEVA EFG 4 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C08CA	11,35 €	R	TLD AR EFG
350		6848906	LATANOPROST QUALIGEN 0.005% COLIRIO 2.5 ML (QUALIGEN S.L.)	S01EE	12,72 €		FR R
350		6691250	LATANOPROST TEVA 0.005% COLIRIO 2.5 ML (TEVA PHARMA S.L.U.)	S01EE	12,72 €		FR R
350		6847107	LATANOPROST/TIMOLOL STADA COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML (STADA S.L.)	S01ED	14,33 €		FR R
350		6768549	LERCANIDIPINO NORMON EFG 10 MG 28 COMPR REC (AL/PVC/PVDC) (NORMON)	C08CA	6,24 €	R	AR EFG
350		6772614	LERCANIDIPINO NORMON EFG 20 MG 28 COMPR REC (PVC/PVDC/AL) (NORMON)	C08CA	12,55 €	R	AR EFG
350		6812921	LETOZOL COMBIX EFG 2.5 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR (COMBIX S.L.)	L02BG	92,10 €	R	AR EFG
350		6851388	LEVETIRACETAM ALTER EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N03AX	36,89 €	R	AR EFG
350		6851418	LEVETIRACETAM ALTER EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N03AX	59,04 €	R	AR EFG
350		6851432	LEVETIRACETAM ALTER EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
350		6846568	LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
350		6850855	LEVETIRACETAM MABO EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	N03AX	28,33 €	R	AR EFG
350		6850879	LEVETIRACETAM MABO EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
350		6850916	LEVETIRACETAM MABO EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MABO FARMA)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (ENERO 2012) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
350		6619056	MAXPIL EFG 1 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER PVC-AL) (VIÑAS)	D11AX	29,43 €	R	EXO EFG
350		6651988	METFORMINA MYLAN 1000 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	A10BA	2,69 €	R	AR
350	NP	6828113	METILPREDNISOLONA NORMON EFG 20 MG 1 VIAL POLVO + 1 AMPOLLA DISOLV 2 ML (NORMON)	H02AB	1,37 €	R	AR EFG
350	NP	6828120	METILPREDNISOLONA NORMON EFG 40 MG 1 VIAL POLVO + 1 AMPOLLA DISOLV 2 ML (NORMON)	H02AB	1,48 €	R	AR EFG
350		6840948	MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG 500 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	L04AA	75,60 €	R	CPD AR EFG
350		6748862	MICOFENOLATO MOFETILO MYLAN EFG 500 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	L04AA	75,60 €	R	CPD AR EFG
350	NP	6848852	MOVICOL CONCENTRADO SABOR NARANJA FRASCO 500 ML (NORGINE DE ESPAÑA)	A06AD	12,04 €		EXO
350		6777480	OLANZAPINA ALTER EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (ALTER)	N05AH	28,08 €	R	AR EFG CPD75
350		6729946	OLANZAPINA APOTEX EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N05AH	57,74 €	R	AR EFG CPD75
350		6729953	OLANZAPINA APOTEX EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N05AH	113,94 €	R	AR EFG CPD75
350		6729991	OLANZAPINA APOTEX EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N05AH	28,02 €	R	AR EFG CPD75
350		6727539	OMEPRAZOL NUPRAL 40 MG 28 CAPSULAS (NUPEL)	A02BC	4,73 €	R	
350		6826805	OMEPRAZOL ONEDOSE EFG 20 MG 1 CAPSULA (ONEDOSE PHARMA)	A02BC	0,17 €	R	UNI-D EFG
350		6809303	OXCARBAZEPINA TEVA EFG 300 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	N03AF	22,10 €	R	AR EFG
350		6809297	OXCARBAZEPINA TEVA EFG 600 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	N03AF	44,19 €	R	AR EFG
350		6714911	PANTOPRAZOL BLUEFISH EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORESISTENTES (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	A02BC	9,48 €	R	EFG
350		6715017	PANTOPRAZOL BLUEFISH EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORESISTENTES (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	A02BC	18,84 €	R	EFG
350		6774021	PAROXETINA AUROBINDO 30 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	N06AB	6,38 €	R	AR
350		6774038	PAROXETINA AUROBINDO 30 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	N06AB	12,79 €	R	AR
350		6773987	PAROXETINA AUROBINDO EFG 20 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	N06AB	4,25 €	R	AR EFG
350		6773994	PAROXETINA AUROBINDO EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	N06AB	6,93 €	R	AR EFG
350		6774007	PAROXETINA AUROBINDO EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	N06AB	13,66 €	R	AR EFG
350		6054796	PAROXETINA AUROBINDO EFG 20 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	N06AB	98,75 €	R	AR EFG EC
350		6735152	PAROXETINA PHARMACIA EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)	N06AB	6,93 €	R	AR EFG
350		6735190	PAROXETINA PHARMACIA EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)	N06AB	13,66 €	R	AR EFG
350		6738887	PROBIC EFG 150 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (Q PHARMA)	L02BB	132,41 €	R	AR EFG
350	NP	6807583	PROCRIN MENSUAL 3.75 MG 1 JERINGA PRECARGADA 1 ML (ABBOTT LABORATORIES)	L02AE	159,12 €	R	CPD AR
350	NP	6807590	PROCRIN SEMESTRAL 30 MG 1 JERINGA PRECARGADA 1 ML (ABBOTT LABORATORIES)	L02AE	564,50 €	R	AR
350	NP	6807576	PROCRIN TRIMESTRAL 11.25 MG 1 JERINGA PRECARGADA 1 ML (ABBOTT LABORATORIES)	L02AE	347,21 €	R	AR
350		6708194	RALOXIFENO CINFA EFG 60 MG 28 COMPRIMIDOS REC (AL/AL) (CINFA)	G03XC	20,64 €	R	EFG
350		6655832	RAMIPRIL PHARMACIA EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)	C09AA	10,52 €	R	TLD AR EFG
350		6655825	RAMIPRIL PHARMACIA EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)	C09AA	5,23 €	R	TLD AR EFG
350		6741665	RIBAVIRINA SANDOZ EFG 200 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	J05AB	89,76 €	R	CPD AR EFG
350		6741726	RIBAVIRINA SANDOZ EFG 200 MG 168 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	J05AB	359,03 €	R	CPD AR EFG
350		6826485	RISEDRONATO SEMANAL TECNIGEN EFG 35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TECNIMEDE ESPAÑA)	M05BA	22,07 €	R	EFG
350		6803981	RISEDRONATO SEMANAL TEVA EFG 35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	M05BA	22,12 €	R	EFG
350		6744581	RISPERIDONA PHARMACIA EFG 1 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L.)	N05AX	8,34 €	R	AR EFG CPD75

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (ENERO 2012) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
350		6744857	RISPERIDONA PHARMACIA EFG 3 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	N05AX	24,99 €	R	AR EFG CPD75
350		6744949	RISPERIDONA PHARMACIA EFG 6 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	N05AX	49,99 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6760918	SEROQUEL PROLONG 50 MG 10 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (ASTRAZENECA FARMACEUTICA SPAIN)	N05AH	15,30 €	R	AR CPD75
350		6709238	SUMATRIPTAN BLUEFISH EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	N02CC	12,29 €	R	EFG
350		6756058	TACROLIMUS STADA EFG 1 MG 60 CAPSULAS (STADA S.L)	L04AD	88,06 €	R	CPD AR EFG
350		6754948	TACROLIMUS STADA EFG 0.5 MG 30 CAPSULAS (STADA S.L)	L04AD	28,26 €	R	CPD AR EFG
350		6812914	TAMSULOSINA CINFA EFG 0.4 MG 30 COMPR LIB MODIFICADA (PA/AL/PVC-AL) (CINFA)	G04CA	12,18 €	R	EFG
350	NP	6811993	TAMSULOSINA QUALIGEN EFG 0.4 MG 30 COMP LIB PROL (BLISTER OPA/AL/PVC/AL) (QUALIGEN S.L.)	G04CA	12,18 €	R	EFG
350	NP	6738511	THERVAN EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C10AA	37,61 €	R	EFG
350	N	6840474	TRAJENTA 5 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA)	A10BH	59,95 €	R	AR
350	NP	6659557	TYVERB 250 MG 140 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS FRASCO PEAD (GLAXO SMITHKLINE)	L01XE	2167,89 €	R	CPD AR
350		6824443	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	11,46 €	R	EFG
350		6824467	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG 160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	17,33 €	R	EFG
350		6824474	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG 160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	17,69 €	R	EFG
350		6791059	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CANTABRIA PHARMA)	C09DA	11,46 €	R	EFG
350		6704707	VENLAFAXINA BLUEFISH EFG 75 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	N06AX	10,23 €	R	AR EFG
350		6704776	VENLAFAXINA BLUEFISH EFG 150 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)	N06AX	20,58 €	R	AR EFG
350	NP	6777152	XERISTAR 30 MG 7 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (ESTEVE)	N06AX	7,74 €	R	AR
350	NP	6846094	ZOLAFREN EFG 10 MG 28 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	57,68 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6846100	ZOLAFREN EFG 10 MG 56 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	113,88 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6846223	ZOLAFREN EFG 15 MG 28 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	91,20 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6846278	ZOLAFREN EFG 20 MG 28 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	118,14 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6845790	ZOLAFREN EFG 2.5 MG 28 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	13,25 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6845820	ZOLAFREN EFG 5 MG 28 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	28,02 €	R	AR EFG CPD75
350	NP	6845837	ZOLAFREN EFG 7.5 MG 56 CAPSULAS (ADAMED)	N05AH	88,90 €	R	AR EFG CPD75
350	N	6837597	ZYTIGA 250 MG 120 COMPRIMIDOS (JANSSEN-CILAG)	L02BX	3594,15 €	R	

SIGLAS EMPLEADAS

N:	Medicamentos con principio activo nuevo.	EXO:	Excluida Oferta Seguridad Social.
NP:	Nueva presentación.	EXOI:	Excluida, con cupón precinto diferenciado.
R:	Receta.	H:	Medicamento Hospitalario.
P:	Psicótopo (Anexo I del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).	DH:	Medicamento de Diagnóstico Hospitalario.
A:	Psicótopo (Anexo II del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).	DiHSC:	Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.
E:	Estupefaciente.	ECM:	Medicamento Control Médico.
FR:	Medicamentos que precisan conservación en frigorífico.	AR:	Aportación Reducida.
CPD:	Cupón precinto diferenciado.	TLD:	Medicamento de dispensación renovable.
CPD75:	Visado de inspección >75 años.	ST:	Suspensión temporal de comercialización.
EFG:	Medicamento Farmacéutico Genérico.		

MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (ENERO 2012)

CÓDIGO		NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
7488712		BUSPAR 10 MG 30 COMPRIMIDOS (BRISTOL MYERS SQUIBB)	2-2012
6836125	ST	CANDESARTAN STADA EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	2-2012
6835937	ST	CANDESARTAN STADA EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	2-2012
6835821	ST	CANDESARTAN STADA EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	2-2012
6835630	ST	CANDESARTAN STADA EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	2-2012
6836323	ST	CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA STADA EFG 16/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	2-2012
6725207		CLOPIDOGREL ESP PHARMA EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESP PHARMA)	2-2012
6589878		ENALAPRIL+HCTZ ANGENERICO EFG 20/12.5 MG 28 COMPR (ANGENERICO S.L.)	2-2012
6533413	ST	EPILEXTER 60 MG/ML SUSPENSION ORAL 250 ML (ESTEVE)	2-2012
6383049		FELDENE 20 MG 500 COMPR DISPERS (NEFOX FARMA)	2-2012
6632772		LETROZOL CINFAMED EFG 2.5 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR (CINFA)	1-2012
6888469		MAXIPIME 500 MG IM/IV 1 VIAL 5 ML (BRISTOL MYERS SQUIBB)	2-2012
6658772		MERIGEST SEQUI "1 MG" 28 COMPRIMIDOS (NOVARTIS FARMACEUTICA)	1-2012
9289034		MYCOSTATIN TOPICO 100000 U POMADA 30 G (BRISTOL MYERS SQUIBB)	2-2012
8018291		NECOPEN 100 MG/5 ML SUSP 100 ML (ESTEVE)	2-2012
6435281		NECOPEN 100 MG/5 ML SUSP 100 ML 20 FRAS (ESTEVE)	2-2012
8033874		NECOPEN 100 MG/5 ML SUSP 50 ML (ESTEVE)	2-2012
6435106		NECOPEN 100 MG/5 ML SUSP 50ML 20FRAS (ESTEVE)	2-2012
6618783		PERINDOPRIL ACTAVIS 2 MG 30 COMPRIMIDOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	2-2012
6637463		QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA MITHRIDATUM 20/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	2-2012
		(MITHRIDATUM)	
6637456		QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA MITHRIDATUM EFG 20/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	2-2012
		(MITHRIDATUM)	
6832721	ST	RILUZOL SPI EFG 50 MG 56 COMPRIMIDOS (BLISTER AL/AL) (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED)	1-2012
6832738	ST	RILUZOL SPI EFG 50 MG 56 COMPRIMIDOS (BLISTER PVC/AL) (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED)	1-2012
6832707	ST	RILUZOL SWANPOND INVESTMENT EFG 50 MG 56 COMPRIMIDOS (BLISTER AL/AL) (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED)	1-2012
6832714	ST	RILUZOL SWANPOND INVESTMENT EFG 50 MG 56 COMPRIMIDOS (BLISTER PVC/AL) (SWAN POND INVESTMENTS LIMITED)	1-2012
7427421		ROZEX 0.75% CREMA 30 G (GALDERMA)	2-2012
7845874	ST	TADEGAN 10 MG 30 COMPRIMIDOS (TARBIS FARMA, S.L.)	2-2012
7845799	ST	TADEGAN 5 MG 30 COMPRIMIDOS (TARBIS FARMA, S.L.)	2-2012
6612583		VENLAFAXINA FARMAPROJECTS 25 MG 30 COMPRIMIDOS (FARMAPROJECTS S.A.)	2-2012
6612590		VENLAFAXINA FARMAPROJECTS EFG 37.5 MG 30 COMPRIMIDOS (FARMAPROJECTS S.A.)	2-2012
6612613		VENLAFAXINA FARMAPROJECTS EFG 50 MG 30 COMPRIMIDOS (FARMAPROJECTS S.A.)	2-2012
6612620		VENLAFAXINA FARMAPROJECTS EFG 75 MG 30 COMPRIMIDOS (FARMAPROJECTS S.A.)	2-2012
6612637		VENLAFAXINA FARMAPROJECTS EFG 75 MG 60 COMPRIMIDOS (FARMAPROJECTS S.A.)	2-2012

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS FEBRERO 2012

CAMBIO DE CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antiguo
652777	36,37	IGANTIBE 200UI/ML 0,5ML CON 100UI INYECTABLE	738088
652778	193,14	IGANTIBE 200UI/ML 3ML CON 600UI INYECTABLE	709238
652785	295,27	IGANTIBE 200UI/ML 5ML CON 1000UI INYECTABLE	708958
653643	51,16	INNOHEP 10.000 UI/ml EN, 10 jer 0,45 ml	814970
653635	10,24	INNOHEP 10.000 UI/ml EN 2 jer 0,45 ml	814905
653684	114,68	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 10 jer 0,5 ml	745216
653660	23,54	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 2 jer 0,5 ml	745190
653676	36,79	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 2 jer 0,9 ml	746107
653710	245,61	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 30 jer 0,5 ml	659742
653721	363,19	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 30 jeringas 0,9 ml	659744
653718	298,20	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 30 jer 0,7 ml	659743
653692	167,53	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 10 jer 0,9 ml	746461
653668	29,13	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 2 jer de 0,7 ml	745422
653726	142,14	INNOHEP 20.000 UI ANTI-XA/ml 10 jer de 0,7 ml	745869
652769	3386,90	SPRYCEL 50MG 56COMPRIMIDOS	656419
652751	3386,90	SPRYCEL 50MG 56COMPRIMIDOS	656420

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFFERTA AL SNS (Acumulado desde enero 2012)

MEDICAMENTO	ACTUAL
664397 ACENAM 1250MG 2x15 COMPR EFERV.....	No facturable 1 febrero 2012
664396 ACENAM 1250MG 15 COMPR EFERV.....	No facturable 1 febrero 2012
692681 ALQUEN 150 MG 20 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
687152 CECLOR 250MG SUSPENS 100ML.....	Supresión PVP ref
655654 CEMALIT CREMA 30 G.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
830588 CITALOPRAM MYLAN 20 MG 14 COMPRIMIDOS..	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
672841 CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 MG 50 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
663714 DONEPEZILO APOTEX 10MG 28 EFG.....	Inclusión SNS
663702 DONEPEZILO APOTEX 5 MG 28 EFG.....	Inclusión SNS
662297 DONEPEZILO MYLAN 10 MG 28 COMPRIMIDOS	Inclusión SNS
662295 DONEPEZILO MYLAN 5 MG 28 COMPRIMIDOS .	Inclusión SNS
875039 EPISTAXOL 10 ML.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
666693 FLUOROURACILO FERRER FARMA 250 MG 10 VIALES.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
667743 IRBESARTAN/HTZ BEXAL 150/12.5 MG 28 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
667746 IRBESARTAN/HTZ BEXAL 300/25 MG 28 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
689257 KLACID 250 MG/5 ML SUSPENSION 100 ML.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
756783 KLACID 125 MG/5 ML SUSPENSION 100 ML.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
916361 KLACID UNIDIA 6 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
670240 KLACID UNIDIA 20 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
830166 KLACID UNIDIA 14 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
658336 MADOPAR RETARD 100/25MG 100 CAPSULAS..	Supresión PVP ref
684308 MINOTON GEL.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
669960 NEOBRUFEN 600 MG 40 SOBRES.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
656437 ONDANSETRON MERCK 8 MG 6 COMPR EFG...	Excluida SNS
656450 ONDANSETRON MERCK 4 MG 6 COMPR EFG...	Excluida SNS
997908 PERTIL RETARD 60 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
817502 PIPROL 500MG 20 SOBRES.....	Supresión PVP ref
915124 PIPROL 250 20 SOBRES.....	Supresión PVP ref
660531 PRADAXA 110 MG 30 CAPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012..
660792 PRADAXA 110 MG 10 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660532 PRADAXA 110 MG 60 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660791 PRADAXA 75 MG 10 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660528 PRADAXA 75 MG 30 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660529 PRADAXA 75 MG 60 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
665148 RIVASTIGMINA QUALIGEN 120 ML.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
665804 RIVASTIGMINA SANDOZ 120 ML.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
656864 SUTENT 12.5 MG 30 CAPSULAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de marzo 2012
656863 SUTENT 25 MG 30 CAPSULAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de marzo 2012
656865 SUTENT 50 MG 30 CAPSULAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de marzo 2012
668442 TESLASCAN 0,01MMOL/ML 1 VI 50ML SOL INY IV.	Paso a Hospitalario
665815 TEMOMEDAC 5MG 5 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665816 TEMOMEDAC 20MG 5 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665817 TEMOMEDAC 20 MG 20 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665818 TEMOMEDAC 100 MG 5 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665819 TEMOMEDAC 100 MG 20 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665820 TEMOMEDAC 140 MG 5 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665821 TEMOMEDAC 140 MG 20 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665822 TEMOMEDAC 180 MG 5 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
665823 TEMOMEDAC 250 MG 5 CAPSULAS EFG.....	Sin cupón dispensación Hospital
811539 TICLOPIDINA MYLAN 250MG 20 COMPRIMIDOS EFG.....	Excluida SNS
661886 VENLAFAXINA RETARD MYLAN 75 MG 14 CAPS EFG.....	Excluida SNS
661893 VENLAFAXINA RETARD MYLAN 150 MG 14 CAPS EFG.....	Excluida SNS
661373 VIMPAT 15MG/ML 1 200ML JARABE.....	BAJA no facturable 1 febrero 2012
815514 WETIRIN 0.2 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
650123 WETIRIN 0.1 MG 100 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
661608 XARELTO 10 MG 10 COMPRIMIDOS.....	Cupón precinto diferenciado.
661609 XARELTO 10 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Cupón precinto diferenciado.

SJC: Suspensión Judicial de Comercialización.

ST: Suspensión temporal de comercialización.

MODIFICACIONES DE NOMBRE O DE NOMBRE Y LABORATORIO (Acumulado desde Enero 2012)

NOMBRE ACTUAL	NOMBRE ANTERIOR
ANASTROZOL ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	ANASTROZOL WINTHROP EFG
CLARITROMICINA VIR(VIR)	CLARITROMICINA UR EFG (USO RACIONAL)
DOXAZOSINA NEO ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	DOXAZOSINA NEO WINTHROP EFG
FENTANILO MATRIX ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	FENTANILO MATRIX WINTHROP EFG
GABAPENTINA ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	GABAPENTINA WINTHROP EFG
ITRACONAZOL (TARBIS)	ITRACONAZOL UNISENS EFG (UNIVERSAL FARMA)
LERCANIDIPINO ZENTIVA	LERCANIDIPINO WINTHROP EFG
LOSARTAN ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	LOSARTAN SYNTHELABO EFG
METFORMINA ALMUS (ALMUS)	METFORMINA BEXAL EFG (BEXAL)
NEBIVOLOL ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	NEBIVOLOL WINTHROP EFG
PAROXETINA ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	PAROXETINA WINTHROP EFG
ZOLPIDEM BEXALABS (BEXAL)	ZOLPIDEM ACOST EFG (ACOST)

MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
ABENTIFEN 0,25mg/ml COLIRIO	THEA
CARVEDILOL ZENTIVA COMPRIMIDOS	SANOFI AVENTIS
CETIRIZINA COMPRIMIDOS	BEXAL
DIERTINE FORTE	THEA
DOLORAC	FERRER
EBASTINA ACOST	BEXAL
EMPORTAL POLVO	ANGELINI
ENALAPRIL HTZ ACOST	BEXAL
FORMODUAL 100/6	PFIZER
IBUPROFENO ACOST COMPR	BEXAL
LOSARTAN UR	GERMED
LOSARTAN HTZ UR	GERMED
MELOXICAM UR	GERMED
METAMIZOL UR 575 mg CAPSULAS	GERMED
MIRTAZAPINA UR	GERMED
NEBIVOLOL ACOST	BEXAL
NORFLOXACINO ACOST	BEXAL
OMEPRAZOL UR	GERMED
PANTOPRAZOL ACOSTLABS	BEXAL
PANTOPRAZOL ACOST	BEXAL
PAROXETINA UR	GERMED
PERIFEN	ORION
PROGYLUTON COMPRIMIDO	BYER HISPANIA
RAMIPRIL UR COMPRIMIDOS	GERMED
RISPERIDONA UR	GERMED
SERTRALINA ACOS COMPRIMIDOS	BEXAL
SERTRALINA UR	GERMED
SIMVASTATINA UR	GERMED
TAMSULOSINA ACOST	BEXAL
VOLTAREN	THEA
VOLTAREN 1 mg/ml COLIRIO	GERMED
XARELTO	BAYER HISPANIA
ZADITEN	THEA

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012

PRINCIPIO ACTIVORIO	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
ESOMEPRAZOL	Axiago	Beta	Uso en niños y adolescentes con úlcera duodenal por H. pylori.
INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B	Igantibe	Instituto Grifols	Prevención, durante la fase de mantenimiento después de un año de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B, de la reinfección por virus de la hepatitis B en pacientes ADN-VHB negativos, junto con el tratamiento de análogos de nucleósido.
IVABRADINA	Corlenter Procoralan	Rovi Servier	Tto de la insuficiencia cardíaca crónica de clase NYHA II-IV con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es ≥ 75 lpm, en combinación con el tratamiento estándar incluyendo beta-bloqueantes o cuando el tratamiento betabloqueante está contraindicado o no se tolera.
LATANOPROST	Xalatan	Pfizer	Tto del glaucoma en población pediátrica
VILDAGLIP-TINA	Galvus, Jalra y Xiliarx	Varios	Como monoterapia: en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados adecuadamente solo con dieta y ejercicio o para quienes sean intolerantes o tengan contraindicada la metformina.

PRINCIPIOS ACTIVOS

<p>Δ BIRATERONA (1) ZYTIGA (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p> <p>ALENDRONICO, ACIDO (1) ACIDO ALENDRONICO SEMANAL EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>AMAPOLA DE CALIFORNIA (1) ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>AMLODIPINO (1) AMLODIPINO BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>AMOXICILINA (2) AMOXICILINA CLAV BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>ATORVASTATINA (1) ATORVASTATINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 350)</p> <p>BETAHISTINA (1) BETAHISTINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>BICALUTAMIDA (1) BICALUTAMIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p>	<p>(1) PROBIC EFG (Q PHARMA, PAM 350)</p> <p>BISOPROLOL (1) BISOPROLOL COR MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350) (1) BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>BREZO (ERICA CINEREA) (1) ARKOCAPSULAS BREZO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>BRIMONIDINA (1) ALFADINA (BAUSCH & LOMB, PAM 350)</p> <p>BUPRENORFINA (1) FELIBEN (GEBRO PHARMA, PAM 350)</p> <p>CASCARA SAGRADA (1) ARKOCAPSULAS CASCARA SAGRADA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>CLAVULANICO, ACIDO (2) AMOXICILINA CLAV BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>CLOPIDOGREL (1) CLOPIDOGREL KORHISPANA EFG (KORHISPANA, PAM 350)</p>	<p>CLORMADINONA (2) BELARA BCNFARMA (BCNFARMA, PAM 350)</p> <p>DESLOORATADINA (1) AERIUS GERVASI (GERVASI FARMACIA S.L., PAM 350)</p> <p>DROSPIRENONA (2) DROSIANE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350) (2) DROSIANE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350) (2) DROSIANELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350) (2) DROSIANELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350)</p> <p>ESCITALOPRAM (1) ESCITALOPRAM UR EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>ESOMEPRAZOL (1) ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 350) (1) ESOMEPRAZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 350)</p>
---	--	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

() : El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>ETINILESTRADIOL</p> <p>(2) BELARA BCFARMA (BCNFARMA, PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350)</p> <p>FINASTERIDA (DERMO)</p> <p>(1) FINASTERIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p> <p>(1) MAXPIL EFG (VIÑAS, PAM 350)</p> <p>FUCUS</p> <p>(3) FARMASUL TISANA (RINTER CORONA, PAM 350)</p> <p>GINKGO</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS GINKGO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>HARPAGOFITO</p> <p>(1) HARPAGOMED (FLOR DE LOTO S.A., PAM 350)</p> <p>HIDROCLOROTIAZIDA</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>HIDROXOCOBALAMINA (ANTIDOTO)</p> <p>(1) CYANOKIT (MERCK S.L., PAM 350)</p> <p>IBANDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>KETOTIFENO (OFTAL)</p> <p>(1) BENTIFEN (THEA, PAM 350)</p> <p>LACIDIPINO</p> <p>(1) LACIDIPINO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>LATANOPROST</p> <p>(1) LATANOPROST QUALIGEN (QUALIGEN S.L., PAM 350)</p> <p>(1) LATANOPROST TEVA (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>LERCANIDIPINO</p> <p>(1) LERCANIDIPINO NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p>	<p>LETROZOL</p> <p>(1) LETROZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 350)</p> <p>LEVETIRACETAM</p> <p>(1) LEVETIRACETAM ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 350)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM MABO EFG (MABO FARMA, PAM 350)</p> <p>Δ LINAGLIPTINA</p> <p>(1) TRAJENTA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 350)</p> <p>METFORMINA</p> <p>(1) METFORMINA MYLAN (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>MICOFENOLICO, ACIDO</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 350)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>OLANZAPINA</p> <p>(1) OLANZAPINA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(1) OLANZAPINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 350)</p> <p>OMEPRAZOL</p> <p>(1) OMEPRAZOL NUPRAL (NUPEL, PAM 350)</p> <p>(1) OMEPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 350)</p> <p>OXCARBAZEPINA</p> <p>(1) OXCARBAZEPINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>PANTOPRAZOL</p> <p>(1) PANTOPRAZOL BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>PAROXETINA</p> <p>(1) PAROXETINA AUROBINDO (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 350)</p> <p>(1) PAROXETINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 350)</p> <p>(1) PAROXETINA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>RALOXIFENO</p> <p>(1) RALOXIFENO CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>RAMIPRIL</p> <p>(1) RAMIPRIL PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p>	<p>RIBAVIRINA</p> <p>(1) RIBAVIRINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 350)</p> <p>RISEDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 350)</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>RISPERIDONA</p> <p>(1) RISPERIDONA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>SEN</p> <p>(3) FARMASUL TISANA (RINTER CORONA, PAM 350)</p> <p>SUMATRIPTAN</p> <p>(1) SUMATRIPTAN BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>TACROLIMUS</p> <p>(1) TACROLIMUS STADA EFG (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>TAMSULOSINA</p> <p>(1) TAMSULOSINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>Δ TELAPREVIR</p> <p>(1) INCIVO (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p> <p>TIMOLOL (OFTALMICO)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>VALSARTAN</p> <p>(1) ARALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>VENLAFAXINA</p> <p>(1) VENLAFAXINA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p>
---	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

() : El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

ALERTAS RIESGOS AEMPS

RESUMEN DEL AÑO 2011

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
24 Enero	01/2011	Dronedarona (△Multaq): Riesgo de alteraciones hepáticas	△Multaq	Dronedarona	Monitorizar función hepática antes y durante el tratamiento. Interrumpir el tratamiento si los niveles de ALT son ≥ 3 veces el límite normal superior.	Riesgo de alteraciones hepáticas asociado al uso de dronedarona.	-
25 Enero	02/2011	Sitaxentan (△Theclin): Suspensión de comercialización el 26 de enero de 2011	△Theclin	Sitaxentan	No deberá administrarse a ningún paciente a partir del 26 de enero.	Riesgo de de daño hepático agudo con desenlace mortal.	2010/16, 2010/15
18 Febrero	03/2011	Pandemrix (vacuna frente a la gripe A/H1N1 pandémica) y casos de narcolepsia	Pandemrix	Vacuna antigripal (H1N1)v (virus fraccionados, inactivados)	Estar alerta ante posible aparición de casos de narcolepsia.	Se esta llevando a cabo una revisión de la posible relación ente el uso de Pandemrix y la aparición de casos de narcolepsia.	-
15 Abril	04/2011	Bisfosfonatos y Riesgo de Fracturas Atípicas de Fémur	Aquellos medicamentos que contengan bisfosfonatos	alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato	Estar alerta ante la posible aparición de fracturas atípicas de fémur, reevaluando periódicamente la necesidad de continuar tratamiento, examinando ambas extremidades y suspendiendo el tratamiento en caso de sospecha de fractura atípica.	Posible incremento del riesgo de aparición de fracturas atípicas de fémur.	--
15 Abril	05/2011	Pandemrix (vacuna frente a la gripe A/H1N1 pandémica) y narcolepsia: actualización de la información	Pandemrix	Vacuna antigripal (H1N1)v (virus fraccionados, inactivados)	Evaluar beneficio/riesgo individual teniendo en cuenta el posible incremento de riesgo de narcolepsia en niños y adolescentes.	Resultados preliminares de estudios epidemiológicos en Suecia y Finlandia sugieren un incremento de riesgo de narcolepsia en niños y adolescentes, sin que se haya concluido la investigación sobre la relación entre narcolepsia y Pandemrix	03/2011
18 Mayo	07/2011	Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml: actualización de la información del 24 de septiembre de 2010	Octagamocta	Inmunoglobulina humana	Puesta en el mercado de lotes que cumplan requisitos del CHMP.	Implementación de mejoras en estándares de calidad, medidas preventivas y estudios de farmacovigilancia en relación a las posibles causas del incremento de eventos tromboembólicos.	2010/13 y Alerta Calidad 26/10 y dos ampliaciones

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
20 Mayo	06/2011	Buflomedil (Lofton): suspensión de comercialización	Lofton	Buflomedil	Próxima suspensión de comercialización (15/07/11). No iniciar nuevos tratamientos; revisar y valorar el cambio de aquellos en curso.	Riesgo de sobredosis con reacciones adversas neurológicas y cardiovasculares graves (casos mortales). Relación beneficio-riesgo desfavorable.	--
25 Mayo	08/2011	Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación, asociadas a la exposición ocupacional prolongada	Plantago Ovata: Cinfa, Davur, Madaus, Normon, Rimafar. Agiolax Biolid Cenat Laxabene Metamucil Plantaben Plantax	Plantago ovata (Ispagula)	Estar alerta ante la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad en personas en contacto ocupacional prolongado con el polvo de estos medicamentos. Evitar la manipulación e ingestión en pacientes sensibilizados.	Riesgo de reacciones de hipersensibilidad por inhalación del polvo de estos medicamentos por exposición ocupacional.	--
25 Mayo	09/2011	Cilostazol (Ekistol, Pletal): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo	Ekistol Pletal	Cilostazol	Seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas. Prestar especial atención a las interacciones potenciales.	Riesgo de reacciones cardiovasculares y hemorrágicas. Esta pendiente una revisión del balance beneficio-riesgo.	--
09 Junio	Actualización de 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	Están disponibles materiales informativos sobre recomendaciones de prevención de reacciones de fotosensibilidad, para profesionales sanitarios y para pacientes.	Riesgo de reacciones de fotosensibilidad	2010/06
22 Junio	Comunicación Seguridad	Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor. Año 2011	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.	--
27 Junio	10/2011	Pioglitazona: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga	Actos Glustin Competact Glubrava Tandemact	Pioglitazona	Esperar a la próxima conclusión sobre relación beneficio-riesgo.	Posible asociación con aparición de cáncer de vejiga.	--
13 Julio	11/2011	Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada	Metotrexato WYETH comprimidos	Metotrexato oral	Prestar especial atención al prescribir, dispensar y administrar metotrexato oral en las indicaciones de artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter. Asegurarse de que la pauta de administración seguida es la semanal.	Riesgo de sobredosis graves si se administra diariamente la dosis semanal.	2004/04

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
21 Julio	13/2011	Pioglitazona: resultado de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga	Actos Glustin Competact Glubrava Tandemact	Pioglitazona	No prescribir si se ha padecido o padece cáncer de vejiga, ni en casos de hematuria macroscópica no filiada. Evaluar factores de riesgo para desarrollar cáncer de vejiga antes del inicio del tratamiento. Reevaluar después de 3 - 6 meses del inicio el balance beneficio-riesgo. Especial precaución en ancianos.	Ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga.	10/2011
21 Julio	14/2011	Dronedarona (Δ Multaq): Revaluación de su relación beneficio-riesgo	Δ Multaq	Dronedarona	Comprobar que los pacientes en tratamiento continúan siendo candidatos al mismo. Valorar otras alternativas terapéuticas antes de iniciar un nuevo tratamiento.	Se esta llevando a cabo una revaluación de beneficio-riesgo con nuevos datos de seguridad cardiovascular	01/2011
22 Julio	15/2011	Vareniciclina (Δ Champix): evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares	Δ Champix	Vareniciclina	Seguir utilizando vareniciclina de acuerdo a la información recogida en ficha técnica.	Los beneficios siguen compensando el ligero aumento observado de reacciones adversas cardiovasculares.	--
22 Septiembre	16/2011	Dronedarona (Δ Multaq): Conclusiones de la revaluación de su relación beneficio-riesgo	Δ Multaq	Dronedarona	Seguir nuevas restricciones de uso, contraindicaciones y recomendaciones sobre vigilancia y monitorización para reducir riesgo de reacciones adversas hepáticas, pulmonares o cardiovasculares.	Publicación de las conclusiones finales de la revaluación de beneficio-riesgo.	14/2011, 01/2011
23 Septiembre	17/2011	Derivados terpénicos en supositorios: restricciones de uso en niños.	Pilka supositorios Niños, y Lactantes, Brota rectal supositorios niños, Diminex Antitusígeno Lactantes y Niños	Alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpinina, tomillo, trementina	No utilizar en niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o epilepsia.	Riesgo de alteraciones neurológicas (convulsiones).	--
21 Octubre	18/2011	Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II): los datos disponibles no apoyan su asociación con el riesgo de cáncer	Aquellos medicamentos que contengan candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan o valsartan	Candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan y valsartan	No es necesario tomar ninguna medida	La evidencia disponible no apoya la asociación del uso de ARA II y la aparición de casos de cáncer.	--

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
27 Octubre	19/2011	Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	Todos los medicamentos que contengan citalopram o escitalopram en su composición.	Citalopram, escitalopram	Reducción de la dosis máxima recomendada a 40 mg/día. En pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, la dosis máxima será 20 mg/día. Contraindicación en: antecedentes de intervalo QT alargado, síndrome congénito del segmento QT largo, medicamentos concomitantes con capacidad para prolongar el intervalo QT.	Citalopram puede provocar prolongación del intervalo QT. El riesgo aumenta al incrementar la dosis.	23/2011
27 Octubre	20/2011	Metoclopramida: restricciones de uso en niños y adolescentes	Primperán, Metoclopramida EFG, Aeroflat, Antianorex, triple, Suxidina	Metoclopramida	Uso contraindicado en niños menores de 1 año. Uso no recomendado en niños y adolescentes entre 1 y 18 años.	Riesgo de reacciones extrapiramidales es mayor en la población pediátrica.	--
27 Octubre	21/2011	Dabigatrán (Δ Pradaxa) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal	Δ Pradaxa	Dabigatrán	Nuevas recomendaciones de control de la función renal: Antes de iniciar el tratamiento evaluar la función renal en todos los pacientes. No debe utilizarse en insuficiencia renal grave. Durante el tratamiento, evaluar la función renal cuando se sospeche que podría disminuir o deteriorarse. En pacientes mayores de 75 años o con insuficiencia renal, evaluar la función renal al menos una vez al año.	La eliminación de dabigatrán se realiza mayoritariamente por vía renal. Por ello, la insuficiencia renal, constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos.	--
4 Noviembre	22/2011	Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia	Aldactone, Espironolactona EFG	Espironolactona	Se recuerda que la dosis recomendada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva es de 25 a 50 mg/ día. Realizar mediciones periódicas de potasio sérico a lo largo del tratamiento.	Se sigue recibiendo notificaciones de casos graves de hiperpotasemia asociadas al uso de espironolactona.	--
2 Diciembre	23/2011	Escitalopram: Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	Todos los medicamentos que contengan escitalopram en su composición.	Escitalopram	Reducción de la dosis máxima recomendada a 10 mg/día en pacientes mayores de 65 años. Contraindicación en: antecedentes de intervalo QT alargado, síndrome congénito del segmento QT largo, medicamentos concomitantes con capacidad para prolongar el intervalo QT.	Escitalopram puede producir una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. El riesgo es dosis dependiente	19/2011

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
2 Diciembre	24/2011	Domperidona y riesgo cardiaco	Domperidona Gamir, Motilium, Domperidona Pensa EFG	Domperidona	Utilizar la menor dosis eficaz posible. Valorar los antecedentes de patología cardiaca. Precaución en pacientes de edad avanzada y uso de dosis altas.	Domperidona puede asociarse con un aumento de riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardiaco.	--
5 Diciembre	25/2011	Atomoxetina (Strattera) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardiaca: nuevas recomendaciones	Strattera	Atomoxetina	Uso contraindicado en trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves. Antes de iniciar el tratamiento, evaluar presencia/antecedentes de patología cardiaca. Monitorizar presión arterial y frecuencia cardiaca durante el tratamiento.	Atomoxetina puede producir cambios clínicamente importantes en presión arterial y frecuencia cardiaca.	--
16 Diciembre	26/2011	La evaluación europea de la confirma la relación beneficio-riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas	Genotonom, Humatrope, Norditropin, NutropinAq, Omnitrope, Saizen, Zomacton	Somatropina	Seguir indicaciones y posología autorizadas sin excederse dosis máximas. No administrar si existe evidencia de actividad tumoral.	Finalización de evaluación europea que confirma que relación beneficio/riesgo permanece favorable para indicaciones y dosis autorizadas.	2010/17
23 Diciembre	27/2011	Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Todos los medicamentos que contengan un IBP en su composición.	Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol	Considerar la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de magnesio en tratamientos prolongados con IBP y en pacientes en tratamiento concomitante de digoxina o diuréticos.	Riesgo de hipomagnesemia (poco frecuente, pero potencialmente grave)	--
23 Diciembre	28/2011	Aliskireno (Δ Rasilez, Δ Riprazo, Δ Rasilez HTC): reevaluación del balance beneficio-riesgo	Δ Rasilez, Δ Riprazo, Δ Rasilez HTC, Δ Riprazo HTC, Δ Rasilamlo. Y todos los que contienen IECA o ARAII	Aliskireno, IECA, ARAII	No prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento con IECA o ARAII. Revisar en la próxima visita rutinaria a este tipo de pacientes, utilizando una alternativa terapéutica.	Revaluación de balance beneficio-riesgo depuse de la interrupción del ensayo clínico ALTI-TUDE.	--

AÑO 2012

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
20 Enero	01/2012	Fingolimod (Δ Gilenya): inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo	Δ Gilenya	Fingolimod	Seguir estrictamente las recomendaciones de monitorización de los pacientes durante las 6 horas posteriores a recibir la primera dosis.	Inicio de revisión del balance beneficio-riesgo ante varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves.	--

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga@aemps.es

ATOMOXETINA (STRATTERA®) Y AUMENTO DE EFECTOS CARDIOVASCULARES: NUEVAS RECOMENDACIONES

*La AEMPS informa a los profesionales sanitarios que se ha iniciado la revisión sobre los datos disponibles en relación con la posible asociación entre el uso de **atomoxetina (Strattera®)** y efectos cardiovasculares. La revisión de los datos procedentes de ensayos clínicos ha mostrado que **atomoxetina** puede producir cambios clínicamente importantes en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca. **Atomoxetina** está contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular graves. Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la presencia o antecedentes de patología cardíaca. Se debe llevar a cabo una monitorización de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca durante el tratamiento.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa¹ del análisis reciente de los datos combinados de ensayos clínicos controlados y no controlados con **atomoxetina (Strattera®)** en niños y adultos, ha mostrado que una proporción de pacientes tratados con **atomoxetina** (aproximadamente 6-12% de niños y adultos) experimentaron cambios clínicamente relevantes en la frecuencia cardíaca (20 lpm o más) o en la presión arterial (15-20 mm Hg o más).

Adicionalmente, en un número reducido (15-32%) de los pacientes que experimentaron cambios clínicamente relevantes en la presión arterial y frecuencia cardíaca, éstos se mantuvieron en el tiempo o progresaron.

No es posible identificar factores de riesgo o grupos específicos de pacientes de especial riesgo, por lo que se considera necesario una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con **atomoxetina**, especialmente en aquellos pacientes que pueden ser susceptibles de

un empeoramiento de su situación clínica por este motivo.

Recomendaciones

La AEMPS, ha establecido las siguientes recomendaciones para los profesionales sanitarios en cuanto a la utilización de **atomoxetina (Strattera®)**:

- **El uso de atomoxetina está contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves** en los que se puede esperar un deterioro con un incremento en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca clínicamente importante.
- **En aquellos pacientes en los que se esté considerando el tratamiento, se recomienda realizar un minucioso examen físico e historia clínica para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.**
- **Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes que pudiesen empeorar por un aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, tales como pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.**

La frecuencia cardíaca y la presión arterial se deben medir y registrar en todos los pacientes antes de que comiencen el tratamiento con atomoxetina, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, debe ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones. Nota Informativa, referencia MUH (FV) 25/2011, 5 de diciembre de 2011. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_25-2011.htm (consultado 6 febrero 2012).

DOMPERIDONA Y RIESGO CARDIACO

Algunos estudios epidemiológicos muestran que domperidona puede asociarse con un aumento de riesgo de arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco. Este riesgo parece ser superior en pacientes mayores de 60 años o en aquellos que toman dosis diarias superiores a 30 mg. Se recomienda utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) ha informado¹ a los profesionales sanitarios, al igual que otras agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea, de los resultados de la revisión de la información disponible relativa a la seguridad cardíaca de **domperidona**, en particular la procedente de los estudios epidemiológicos disponibles y los datos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

La conclusión de esta evaluación indica que domperidona puede estar asociada con un ligero aumento del riesgo de sufrir arritmias ventriculares graves o muerte súbita de origen cardíaco, en particular en pacientes mayores de 60 años o en pacientes que utilizan una dosis diaria mayor de 30 mg. El balance beneficio-riesgo de domperidona en sus indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

Recomendaciones

De acuerdo con estas conclusiones, la AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios:

- **Valorar si el paciente tiene antecedentes de patología cardíaca a la hora de prescribir domperidona, teniendo especial precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalos de la conducción cardíaca, particularmente QTc, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva.**
- **Utilizar la menor dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.**
- **Tener especial precaución en el uso de domperidona en pacientes de edad avan-**

zada, o en aquellos que utilizan dosis altas de domperidona.

Nota: En España se encuentran actualmente autorizados los siguientes medicamentos con domperidona: Motilium®, Domperidona Gamir® y Domperidona Pensa®.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Domperidona y riesgo cardíaco. Nota Informativa, referencia MUH (FV) 24/2011, 2 de diciembre de 2011 (corrección de errores de 14 diciembre). Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_24-2011.htm (consultado 6 febrero 2012).

ESCITALOPRAM Y RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT DEL ELECTROCARDIOGRAMA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha comunicado los resultados de la revisión de los datos sobre el riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco asociadas al uso de escitalopram: puede producir una prolongación dosis dependiente del intervalo QT del electrocardiograma. Por ello, la dosis máxima recomendada de escitalopram en pacientes mayores de 65 años se reduce a 10 mg diarios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado¹ los resultados una vez finalizada la evaluación de citalopram y su relación con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) (ver Nota informativa 19/2011 de la AEMPS²), se ha revisado la información disponible a este respecto para escitalopram, enantiómero de citalopram con indicaciones similares.

En base a los resultados de la evaluación realizada, la AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- **Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG a dosis altas, en pacientes mayores de 65 años, la dosis máxima recomendada de escitalopram pasa a ser de 10 mg al día.**

- **Se contraindica el uso de escitalopram en las siguientes situaciones:**
 - **Pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo.**
 - **Uso concomitante con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT del electrocardiograma.**
- **Escitalopram se debe utilizar con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar torsade de pointes, por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto de miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante.**

Recomendaciones

La AEMPS ha establecido las siguientes recomendaciones:

- Los médicos deberán reevaluar a los **pacientes mayores de 65 años** tratados con una **dosis superior a la que acaba de ser establecida**, e iniciar la reducción de la misma de modo gradual con el objeto de **evitar la aparición de síntomas de retirada**.
- **Se debe informar a los pacientes para que:**
 - **Contacten con su médico inmediatamente**, si durante el tratamiento con **escitalopram experimentan signos y/o síntomas relacionados con alteración de la frecuencia o el ritmo cardíaco**.
 - **No interrumpan, modifiquen o reduzcan la dosis de escitalopram** por su cuenta, **sin consultar previamente a un médico**.

En España se encuentran actualmente autorizados los siguientes medicamentos con escitalopram: Cipralex®, Escilan®, Esertia®, Heipram®, Mozarin®, Escitalopram EFG.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Nota Informativa, ref-

erencia MUH (FV) 23/2011, 2 de diciembre de 2011. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm (consultado 6 febrero 2012).

2. **Madurga M.** Citalopram: riesgo de arritmias por prolongación del intervalo QT. *Panorama Actual Med* 2011; 35(349): 1228-9.

ESPIRONOLACTONA (ALDACTONE®, Y EFG): RIESGO DE HIPERPOTASEMIA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda a los profesionales sanitarios que para prevenir la aparición de hiperpotasemia durante el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con espironolactona se deben utilizar las dosis recomendadas para esta indicación, de 25 mg diarios, o 50mg en algunos casos, y llevar a cabo determinaciones periódicas de los niveles séricos de potasio para prevenir hiperpotasemias.

La AEMPS ha informado¹ a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de hiperpotasemia asociado al uso de **espironolactona (Aldactone® y EFG)**, diurético ahorrador de potasio.

Su indicación en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se fundamenta en los resultados del ensayo clínico RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), publicado en 1999² en el que la adición de 25 mg de espironolactona al tratamiento con enalapril, en pacientes con ICC de clase funcional III o IV, durante más de 24 meses, redujo en un 30% el riesgo de muerte y en un 35% las hospitalizaciones por empeoramiento de la ICC.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) ha seguido recibiendo notificaciones de casos de hiperpotasemia asociados al uso de espironolactona. En algunos casos³⁻⁴, los pacientes recibían dosis inadecuadas (100 a 300 mg diarios) de espironolactona, o junto con más de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con otros ahorradores de potasio, o incluso manteniendo suplementos de potasio.

Recomendaciones

A la vista de la situación, similar a la de otros países desde la publicación del ensayo clínico

RALES, la AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios las siguientes medidas:

- Es crítico vigilar y controlar los niveles séricos de potasio en pacientes con insuficiencia cardiaca clases III y IV de la NYHA que reciben espironolactona.
- La dosis para el tratamiento de la ICC no debe ser superior a 50 mg diarios. Por tanto, las presentaciones de 100 mg de espironolactona por comprimido no deben utilizarse en estos pacientes.
- Debe evitarse el uso concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) o antagonistas de la aldosterona (eplerenona, drospirenona).
- Debe evitarse el uso de suplementos de potasio orales en pacientes con niveles séricos de potasio > 3,5 mmol/L.
- Debe recordarse que el uso simultáneo con IECA, ARA-II, beta-bloqueantes, heparinas, AINE y sal de mesa para hipertensos facilita la aparición de hiperpotasemia.
- Los controles de potasio y creatinina séricos deben realizarse en la semana siguiente al inicio del tratamiento o cuando se aumente la dosis de espironolactona, posteriormente cada mes durante los 3 primeros meses, luego cada trimestre durante un año y tras el año de tratamiento, cada seis meses.
- En pacientes de más de 80 años debe valorarse la filtración glomerular y una posible insuficiencia renal oculta.
- Interrumpir transitoria o definitivamente el tratamiento si los niveles séricos de potasio son > 5 mmol/L o de creatinina son >4 mg/dL.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia. Nota informativa de seguridad, referencia MUH (FV) 22/2011, 4 de noviembre de 2011. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_22-2011.htm (consultado 6 febrero 2012).
2. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709-17.
3. **Tato A, Merino JL, Liaño F, Tenório MT, Arambarri M, Cano MT et al.** Hiperpotasemia yatrogénica: un problema de salud pública. *Nefrología Extrahospitalaria* 2002; 2: 21-4
4. **Pereira E, Carreño A, Bennouna M, Ferreras I.** La sombra del RALES es alargada. *Atención Primaria* 2010; 42: 487-8

ROSUVASTATINA Y RIESGO DE GINECOMASTIA

No se puede descartar la asociación del uso de rosuvastatina (Crestor®) y ginecomastia, teniendo en cuenta la información procedente de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de los casos publicados en la literatura. Se incorporará ginecomastia como posible reacción adversa de frecuencia muy rara en las fichas técnicas de los medicamentos con rosuvastatina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha informado¹ que tras la identificación de una señal de farmacovigilancia de ginecomastia con **rosuvastatina (Crestor®)**, las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea, han revisado la información aportada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización, procedente de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de casos publicados en la literatura. Por otra parte, ginecomastia se ha identificado como posible reacción adversa de atorvastatina.

Se han comunicado diversos casos en estas fuentes de información. En un ensayo clínico frente a placebo, la frecuencia de casos de ginecomastia fue superior en el grupo tratado con **rosuvastatina (Crestor®)** que en el grupo que recibió placebo (1,6% vs. 1,1%). También se han comunicado algunos casos en la bibliografía y por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Entre los casos notificados después de la comercialización, en algunos de ellos se observó la resolución del problema después de la retirada del fármaco, en un caso se notificó la reexposición positiva con la aparición de ginecomastia de nuevo tras la retirada y posterior reintroducción del tratamiento con rosuvastatina.

Tomando como base esta información, se ha concluido que la asociación de rosuvastatina y gi-

necomastia no se puede descartar. Rosuvastatina podría contribuir a la aparición de ginecomastia en pacientes susceptibles para ello (p. ej. pacientes obesos o de edad avanzada).

Se incorporará ginecomastia como posible reacción adversa en la ficha técnica de los medicamentos con **rosuvastatina (Crestor®)**, con una frecuencia de aparición muy rara.

Referencias:

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Rosuvastatina y riesgo de ginecomastia. Informe Mensual, Noviembre 2011, 12 de diciembre de 2011. Disponible en la web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/noviembre/informe-medicamentos.htm#p3> (consultado 6 febrero 2012).

TIBOLONA Y RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO, TROMBOEMBOLISMO VENOSO, CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE OVARIO.

*La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las actuaciones para actualizar la información de la ficha técnica y prospecto de los medicamentos compuestos por **tibolona** con el fin de incorporar la nueva información disponible sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), infarto de miocardio, cáncer de mama y cáncer de ovario.*

Tibolona es una hormona sintética con propiedades estrogénicas, progestéricas y androgénicas que en España se encuentra autorizada, a dosis de 2,5 mg, para el tratamiento de los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (más de 1 año). La AEMPS ha informado¹ también que en algunos otros estados miembros de la Unión Europea, tibolona se encuentra autorizada además, para prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo de padecer fracturas y que no toleran o bien tienen contraindicado el uso de otros medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis.

Durante el proceso de evaluación que se ha llevado a cabo, el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) fue valorado conjuntamente a partir de las notificaciones espontáneas de sos-

pechas de reacciones adversas que se habían recibido, de los datos procedentes de ensayos clínicos y de un estudio de casos y controles realizado sobre la base de datos inglesa GPRD² diseñado para investigar el efecto de **tibolona** y otras terapias hormonales sobre la incidencia del TEV. Los resultados de este último estudio muestran que el riesgo de TEV asociado al uso de **tibolona** es inferior al que se asocia a la terapia hormonal sustitutiva convencional. En cualquier caso, estos datos son tan limitados que no permiten excluir la existencia de un pequeño riesgo de TEV entre los pacientes que toman tibolona en comparación con los pacientes que no toman este medicamento.

El riesgo de infarto agudo de miocardio se evaluó a partir de otro estudio epidemiológico llevado a cabo con la misma base de datos³. En este caso, el número de pacientes que se encontraban en tratamiento con **tibolona** era demasiado pequeño como para poder detectar diferencias con respecto al grupo de pacientes no tratados. Aunque los datos resultan insuficientes para calcular la magnitud exacta del posible riesgo, sugieren que **tibolona** no protege a las mujeres postmenopáusicas frente al infarto agudo de miocardio.

El riesgo de cáncer de mama y ovario, fue evaluado a partir del estudio denominado *The Million Women*⁴, a partir del cual se concluyó que el riesgo relativo de cáncer de ovario asociado al uso de tibolona resulta similar al que se asocia con otros tipos de tratamiento hormonal sustitutivo.

Se incluirá información detallada sobre todos estos aspectos en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen tibolona. El re-análisis de los datos de otro de los estudios evaluados⁵ no justifica sin embargo modificar la información que actualmente figura sobre el riesgo de accidente cerebro-vascular y que se encuentra basada en el estudio LIFT⁶.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Tibolona: riesgo de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, cáncer de mama y cáncer de ovario. Informe Mensual, Noviembre 2011, 12 de diciembre de 2011. Disponible en la web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/noviembre/informe-medicamentos.htm#p3> (consultado 6 febrero 2012).
2. **Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S**. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism:

- a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 979-986.
3. **de Vries CS, Bromley SE, Farmer RDT.** Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas.* 2006; 53: 343-350.
 4. **Million Women Study Collaborators, eds.** Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
 5. **Rossouw, JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML.** Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
 6. **Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators.** The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.

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 Productos 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 en el material informativo),
- las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente,
- 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 en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.

9ª ACCIÓN CENTRADA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS; SERVICIOS DE DISPENSACIÓN Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Vamos a cumplir diez años desde la presentación del **Plan Estratégico de Atención Farmacéutica (PEAF) como proyecto profesional que a nivel nacional promueve a modo de ejemplos concretos, Acciones específicas, el procedimiento de actuación consensuado en cada uno de los Servicios de Atención Farmacéutica en la farmacia comunitaria; Dispensación, Indicación Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico.**

Hasta el momento es evidente el interés suscitado por este proyecto cuyo objetivo es lograr la máxima difusión de la práctica asistencial en la farmacia comunitaria. En este periodo hemos logrado que más del 11% de los farmacéuticos, de farmacia comunitaria pertenecientes a todas las provincias españolas, se inscriban y participen activamente, registrando su actuación en Bot PLUS para su posterior análisis y obteniendo resultados de interés.

NUEVA ACCIÓN



En la 9ª Acción del PEAF seguimos contando con la colaboración del **laboratorio Cinfa** y los Colegios de Farmacéuticos y proporcionando las pautas necesarias para homogeneizar y generalizar dos de los **Servicios de Atención Farmacéutica (AF)** a pacientes con osteoporosis.

En esta ocasión mantenemos el **Servicio de AF** esencial y el que más valor social y profesional tiene en el quehacer cotidiano de la farmacia actual: la **Dispensación de medicamentos, específicamente los bifosfonatos**. Y además mantenemos la opción formativa para el **Servicio de AF más innovador** en la farmacia comunitaria; el **Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes polimedicados con osteoporosis**.

LA 9ª Acción puede ponerse en práctica conjunta o individualmente, ya que para cada uno de los Servicios facilitaremos de forma independiente la formación, la metodología y la acreditación correspondiente para el farmacéutico participante. Contaremos con la plataforma de formación *on*

line de este Consejo General y de un material didáctico impreso para el farmacéutico y los pacientes que será distribuido desde los Colegios al iniciarse la Acción.

Por otro lado y dentro de una **práctica profesional colaborativa** estamos contando con la participación de otros agentes sanitarios y sociales:

- **AECOS**- Asociación española contra la osteoporosis
- **Phemo**- Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas
- **AEEM**- Asociación Española para el estudio de la menopausia
- **GEIOS**- Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología –SECO

¿POR QUÉ PACIENTES CON OSTEOPOROSIS?

La osteoporosis **es un importante problema de salud pública**, se la ha denominado **"la epidemia silenciosa del siglo XXI"**. En cifras reales, tan sólo en España se aproxima a tres millones el número de personas afectadas por osteoporosis, de las cuales, 2,5 millones son mujeres aunque como aseguran los expertos, únicamente el 18% de los pacientes se encuentran diagnosticados. Es una enfermedad que afecta claramente a la población femenina, aunque también afecta a la población masculina, y lo que es aún más importante, muchas enfermedades pueden originar una alteración en el metabolismo óseo que precipite su aparición¹.

La osteoporosis es una enfermedad grave, crónica, progresiva y clínicamente silente, y la más frecuente de las enfermedades metabólicas óseas. Se incluye en el grupo de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto, en el que también se

¹ Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis (GEIOS). 2009. <http://www.geios.es/noticias/?imr=10&p=5.10&pesquisa=1&fmo=ver¬icia=26>.

encuentran las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias malignas y las respiratorias.

Además, sus consecuencias clínicas y morbimortalidad son muy importantes. La osteoporosis causa más de 1,3 millones de fracturas vertebrales, de muñeca o cadera en el mundo. **Un 50% de las personas que sufren fracturas osteoporóticas de cadera, se quedan imposibilitadas para caminar de forma independiente.** En cambio, las fracturas osteoporóticas vertebrales pueden pasar inadvertidas, a no ser que produzcan dolor vertebral y encorvamiento de la columna.

En los últimos 60 años se le ha conferido especial importancia por la elevada magnitud del problema a nivel poblacional: hoy se estima que es la enfermedad crónica más prevalente en todo el mundo, especialmente en mujeres mayores de 65 años.

El envejecimiento de la población, junto con el efecto de los nuevos estilos de vida (sedentarismo, dietas, tóxicos) y otros factores genéticos y no modificables, han hecho aumentar progresivamente la incidencia de la osteoporosis y su impacto sanitario y económico.

La intervención profesional del **farmacéutico en los Servicios de Dispensación y Seguimiento Farmacoterapéutico de los tratamientos prescritos es una garantía esencial** para optimizar el conocimiento del uso de los medicamentos, maximizar la adherencia y garantizar la máxima efectividad y seguridad minimizando los resultados negativos asociados a los medicamentos, especialmente con los bifosfonatos.

PLAZO DE INSCRIPCIÓN

El plazo de inscripción estará abierto hasta el 15 de febrero en los Colegios de Farmacéuticos. La Acción se iniciará en el mes de marzo y finalizará el 31 de julio de 2012.



- **Servicio de Dispensación de bifosfonatos.**
- **Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes polimedcados con osteoporosis.**

CRONOGRAMA DE LA ACCIÓN

Noviembre 2011	Apertura plazo de inscripción
Febrero 2012	Finaliza plazo de inscripción. Remisión listado definitivo de inscritos al Consejo General
Marzo 2012	<i>Inicio de la Acción</i> Distribución del material y claves de acceso a la plataforma de formación on line
Marzo - Julio 2012	<i>Organización de Talleres prácticos AF y de comunicación</i> Superación de cuestionarios y remisión casos desde Bot PLUS, a través de la plataforma on line
31 Julio 2012	<i>Finaliza la Acción</i>
30 Septiembre 2012	Remisión listado de farmacéuticos a acreditar al Consejo General
Noviembre 2012	Envío de Diplomas a COF Publicación de resultados iniciales

CARTERA DE SERVICIOS FARMACÉUTICOS EN LA FARMACIA COMUNITARIA (FORO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN FARMACIA COMUNITARIA)

En la actualidad **“Cartera de Servicios Farmacéuticos”** es un término frecuentemente utilizado por todos los farmacéuticos comunitarios que se preocupan o tienen algo que decir sobre el presente y futuro de su profesión. Sin embargo, es preciso concretar qué se entiende por Servicio Farmacéutico y si “todo lo que se realiza en la farmacia” lo es, o debe ser entendido como tal.

La misión del farmacéutico consiste en atender las necesidades de los pacientes en relación con su medicación¹. Por tanto, los Servicios de Atención Farmacéutica (Dispensación, Indicación Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico), es decir, los que relacionan pacientes y medicamentos, forman una parte esencial de la Cartera de Servicios Farmacéuticos.

Junto a estos, también pueden formar parte de esta Cartera todos aquellos que puedan ser percibidos como un valor adicional en atención a la salud de los ciudadanos, contribuyendo a la prevención y promoción de la salud pública, como la realización de cribados, determinación de parámetros clínicos, campañas organizadas entre Autoridades Sanitarias y la Organización Farmacéutica Colegial, etc.

Foro AF FC entiende como Cartera de Servicios Farmacéuticos las diferentes actividades sanitarias, independientes entre sí, con estructura, definición, objetivos, procedimientos consensuados y sistemas de documentación, que se desarrollan en el interior de la farmacia comunitaria por parte del personal que realiza su trabajo en la misma. Estas actividades se deben prestar de manera integrada en el sistema sanitario y de forma coordinada con otros profesionales de la salud para contribuir a la mejora de la salud de los ciudadanos.

Así, por ejemplo, la determinación de parámetros clínicos (como colesterolemia, glucemia...), la colaboración en la determinación y control de la medida para la realización de la

Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA), la participación en programas de Metadona, en cribados de VIH, de sífilis, de estreptococo, de cáncer de colon, de diabéticos, de hipertensos, la utilización de SPD, etc., son **Servicios que generan una imagen profesional de la farmacia a la vez que, cuando son remunerados, generan ingresos adicionales** a los que provienen de la dispensación de medicamentos y productos sanitarios.

Hay otras actividades que aun pudiendo estar relacionadas con el concepto de salud y bienestar en su sentido más amplio, **no son Servicios Farmacéuticos**, aunque en la actualidad se tiende a incluirlos como “servicios de las farmacias”. Se trata de la utilización de cabinas de cosmética, visitas de esteticistas, realización de depilaciones, gabinetes de podólogos, de higienistas dentales, etc. Este tipo de servicios, junto a la venta indiscriminada de productos que carecen de una función sanitaria, alejados de los medicamentos y productos sanitarios, pueden generar una imagen exterior de la farmacia poco relacionada con los valores que justifican la existencia de esta profesión¹.

En estos momentos, en casi todos los países del mundo los ingresos que provienen de la dispensación van disminuyendo inexorablemente por diferentes motivos; como consecuencia se están diseñando e implantando nuevos servicios, a la vez que se trata de integrarlos en la actividad de la farmacia comunitaria.

La FIP y la OMS han manifestado que no existe un futuro para la farmacia comunitaria basado exclusivamente en la dispensación². Prestar Servicios Farmacéuticos es una oportunidad para desarrollar una farmacia centrada en el paciente, al que además de proveer de medicamentos se le proporcionan cuidados específicos para su salud.

Por tanto, desarrollar la “Cartera de Servicios Farmacéuticos” constituye una opción de futuro,

¹ FORO de AF, farmacia comunitaria. La Misión del farmacéutico. “Dispensar y Seguir al paciente”. AULA de la Farmacia. 2009; Noviembre: 61-62

² Wiedenmayer K, Summers RS, Macjic CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Developing a Pharmacy practice. A focus on patient care. The Hague: Ed. WHO and FIP; 2006

que ayudará a la necesaria evolución profesional centrada en la asistencia al paciente.

Ejemplos de servicios que pueden formar parte de una Cartera de Servicios Farmacéuticos en la farmacia comunitaria:

- Dispensación
- Indicación Farmacéutica
- Seguimiento Farmacoterapéutico
- Formulación Magistral
- Revisión de la Medicación
- Programa de mantenimiento y dispensación de Metadona
- Tratamiento directamente observado (TOD) en terapias concretas como por ejemplo, Metadona, medicamentos anti tuberculosos, etc.
- Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD)
- Programa de adherencia al tratamiento
- Servicio a pacientes adscritos a Servicios de Atención Domiciliaria dependientes de los Servicios Sociales Municipales
- Deshabituación tabáquica
- Atención Farmacéutica a pacientes institucionalizados en instituciones cerradas
- Medida del pulso , presión arterial y MAPA
- Peso y talla en adultos y bebés
- Pruebas bioquímicas realizadas con química seca como por ejemplo, glucemia, colesterol, hemoglobina o enzimas hepáticos

- Cribados de enfermedades ocultas (VIH, estreptococo, sífilis, cáncer de colon, diabetes, hipertensión, etc.)
- Campañas sanitarias dirigidas a la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud Programa de intercambio de jeringuillas (PIJ)
- Recomendaciones dietéticas
- Servicios que precisan de una titulación específica adicional (Análisis Clínicos, Ortopedia, Óptica, elaboración de dietas)

En resumen, la implantación de Servicios Farmacéuticos que puedan ser remunerados, así como integrados en el sistema sanitario, formando parte de una "Cartera de Servicios Farmacéuticos en la farmacia comunitaria", debe verse como una inversión, una oportunidad para desarrollar la farmacia centrada en el paciente, y puede entenderse como una alternativa que permita la sostenibilidad de una farmacia que no sólo provea el medicamento, sino que colabore en la obtención de resultados en salud de la población.

FORO AF FC apuesta por el desarrollo de la Cartera de Servicios Farmacéuticos y por el compromiso de una Farmacia Comunitaria decididamente asistencial.

Madrid, 21 de diciembre de 2011



**FORO DE
ATENCIÓN
FARMACÉUTICA**
Farmacia Comunitaria



Reducción de peso

CONCEPTO

Según la Organización Mundial de la Salud, el **sobrepeso** y la **obesidad** se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Con el fin de estandarizar el diagnóstico de obesidad y de sobrepeso, se suele recurrir a un indicador sencillo, como el denominado **índice de masa corporal** (IMC), que relaciona el peso y la talla de los individuos adultos (este índice no se utiliza para población pediátrica). El IMC, BMI (*Body Mass Index*) o Índice de Quetelet, definido por la fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$.

Es preciso, no obstante, utilizar dicho índice como una referencia más y, en ningún caso, como un indicador irrefutable, habida cuenta de la diferente constitución que presentan muchas personas. En adultos de 25-64 años, se establecen distintos grados de obesidad en función del IMC:

- Normal: 18,5-24,9
- Sobrepeso: 25,0-29,9
- Obesidad (grado I): 30,0-34,9
- Obesidad (grado II): 35,0-39,9
- Obesidad (grado III o mórbida): 40,0-49,9
- Obesidad (grado IV o extrema): >49,9

El intervalo de valores del IMC comprendido en 25-26,9 kg/m² podría coincidir con una prolongación de la tipificación como normopeso en aquellas personas en las que no coexisten otros factores de riesgo. Dicho índice es poco fiable en la infancia, en la adolescencia, en ancianos y en personas muy musculosas.

En determinados casos es preferible y recomendable recurrir al estudio de la distribución del peso. Así se hallarían los porcentajes respectivos de peso magro, peso óseo, peso grasa, y peso residual, con lo que se tendría una visión mucho más exacta de la cantidad de grasa del individuo.

Un IMC elevado es un importante factor de riesgo de enfermedades graves, como las cardiovasculares (cardiopatía y accidentes cerebrovasculares), que en 2008 fueron la causa principal de defunción; la diabetes, los trastor-

nos del aparato locomotor (osteoartritis) y algunos cánceres (endometrio, mama y colon). Por otro lado, la obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Pero además de estos mayores riesgos futuros, los niños obesos sufren dificultad respiratoria, mayor riesgo de fracturas e hipertensión, y presentan marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y efectos psicológicos.

Pero no sólo la obesidad plantea problemas sanitarios de gran importancia. Las repercusiones económicas de la obesidad son también notables, estimándose que representan entre un 2% y un 7% del total del gasto sanitario (con tendencia creciente), así como un porcentaje nada desdeñable de pensiones de invalidez.

Existe una relación claramente contrastada entre la obesidad de tipo central, androide, y determinadas enfermedades metabólicas y vasculares. La distribución central de la grasa se halla relacionada con factores genéticos y hormonales; y existe un incremento de la resistencia insulínica asociado a la presencia de grasa abdominal. El **síndrome metabólico** (síndrome X, síndrome de Raven), asocia la presencia de intolerancia a la glucosa o diabetes, hipertrigliceridemia y disminución del coesterol-HDL e hipertensión arterial en presencia de **obesidad central**. La presencia de este síndrome implica un notable incremento del riesgo cardiovascular.

Hay obesidad central cuando se demuestra la existencia de un índice cintura/cadera > 1 en varones y >0,90 en mujeres. Más sencillo y quizás más útil es la medida de la **circunferencia de la cintura**. Valores superiores a 90 en mujeres y a 102 en varones son indicadores de riesgo elevado, aún sin una clara elevación del IMC. Dada la importancia del cociente cintura/cadera como indicador pronóstico de riesgo cardiovascular, es importante en el caso de la obesidad realizar las medidas adecuadamente lo que resulta difícil si no se toman referencias óseas, se recomienda medirlas teniendo en cuenta lo siguiente:

- Circunferencia de la cintura. Medida en la línea media entre el margen costal inferior

y la cresta ilíaca (espinas ilíacas anteriores) en bipedestación.

- Circunferencia de la cadera. La mayor circunferencia sobre las nalgas a nivel de los trocánteres mayores.
- Cociente cintura/cadera.

La **obesidad androide o abdominal** se caracteriza por una excesiva acumulación de grasa en la región abdominal. Desde un punto de vista antropométrico consideramos que una obesidad es de tipo androide cuando el cociente cintura/cadera es superior a 1 en el varón y a 0,90 en la mujer. Hay que distinguir 2 subgrupos:

- Obesidad subcutánea. El exceso de tejido adiposo se localiza en la zona subcutánea abdominal.
- Obesidad visceral. Existe un exceso de grasa abdominal perivisceral. Para su evaluación se requieren técnicas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética) y se utiliza el índice área grasa visceral/área grasa subcutánea (AGV/AGSc). Un índice superior a 0,4 define la obesidad visceral. Sólo tiene utilidad en protocolos de investigación.

Por su parte, en la **obesidad ginecoide o gluteofemoral** existe un exceso de grasa subcutánea a nivel gluteofemoral. La relación cintura/cadera es inferior a 1 en el varón y a 0,90 en la mujer. Un índice cintura/muslo inferior a 1,6 en el varón o a 1,4 en la mujer, refuerza el diagnóstico de obesidad gluteofemoral en los casos dudosos.

La **obesidad de distribución homogénea** se caracteriza por un exceso de grasa corporal, sin que ésta predomine en ningún área anatómica concreta.

Las **necesidades nutricionales mínimas** son los aportes de nutrientes que permiten al individuo sobrevivir, mientras que las **necesidades óptimas** son aquellas que le permiten un adecuado desarrollo psico-físico. En términos metabólicos:

- 1 g de glúcidos (hidratos de carbono) genera 4 kcal.
- 1 g de lípidos genera 9 kcal
- 1 g de proteínas genera 4 kcal
- 1 g de etanol genera 7 kcal

El término de metabolismo basal, tasa metabólica basal o **Gasto Energético Basal** (GEB)

se utiliza para referirse a la cantidad de energía que permite a un individuo asumir sus consumos vitales. Depende de la masa magra, masa grasa, de la edad y del sexo. Su cálculo responde a complicadas fórmulas matemáticas, pero se pueden simplificar en la de Harris y Benedict:

$$\begin{aligned} \text{Varones: GEB} &= 66,5 + (13,75 \times P) + \\ & (5,003 \times A) - (6,775 \times E) \text{ }^1 \\ \text{Mujeres: GEB} &= 65,51 + (9,563 \times P) + \\ & (1,85 \times A) - (4,676 \times E) \end{aligned}$$

Por ejemplo, un varón de 48 años con 183 cm de altura y un peso de 95 kg, tendría un GEB de 1963 kcal/día; por su parte, una mujer de 35 años con 170 cm de altura y un peso de 60 kg, tendría un GEB de 1.380 kcal/día.

Una vez calculado el gasto basal y las necesidades en función del ejercicio físico realizado, se pueden calcular las necesidades de ingesta calórica. Ésta se calcula multiplicando el GEB por un factor proveniente de la suma de dos parámetros: actividad física y estrés fisiológico (cirugía, infecciones, quemaduras, traumatismos, cáncer, etc.). Este factor se sitúa entre 1,2 y 2 habitualmente.

Utilizando los mismos ejemplos anteriores, el varón requeriría 2.356 kcal/día en estado de completamente sano y con hábitos sedentarios, mientras que en un proceso postoperatorio requeriría 2.454 kcal/día. En el caso de la mujer, sana y sedentaria, requeriría 1.656 kcal/día, mientras que con hábitos de una cierta actividad física y afectada por cáncer, las necesidades calóricas óptimas serían de 1.932 kcal/día.

EPIDEMIOLOGÍA

La obesidad constituye actualmente uno de los problemas de salud pública más importantes, que mayores y más nefastas consecuencias trae consigo para aquellos sujetos que la padecen, y que acarrea un importantísimo gasto sanitario, debido a las implicaciones y las enfermedades con las que se asocia y a las que acompaña. La OMS describe a la obesidad como una auténtica epidemia global (pandemia), ya que la prevalencia de la obesidad está aumentando de forma

¹ Siendo P el peso (kg), A la altura (cm) y E la edad (años). El GEB se expresa en kcal/día.

muy alarmante, con especial énfasis en los países desarrollados de Occidente. Concretamente, desde 1980 la obesidad se ha duplicado en todo el mundo y en 2008 había alrededor de 1500 millones de adultos (de 20 y más años) con sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. En general, más de una de cada 10 personas de la población adulta mundial eran obesas. Si bien el sobrepeso y la obesidad tiempo atrás eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En los países en desarrollo están viviendo cerca de 35 millones de niños con sobrepeso, mientras que en los países desarrollados esa cifra es de 8 millones.

El sobrepeso y la obesidad son el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo y cada año fallecen por lo menos 2,8 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso o la obesidad. Además, el 44% de la carga de diabetes, el 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7% y el 41% de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.

En España dos de cada tres hombres tienen sobrepeso y una de cada seis personas es obesa², mientras que las últimas estadísticas señalan que esta enfermedad afecta a entre el 10 y el 27% de los hombres y al 38% de las mujeres en Europa. Se calcula que más de 200 millones de adultos de toda la Unión Europea pueden tener sobrepeso o estar obesos³. Más de la mitad de la población española de 18 y más años está por encima del peso considerado como normal. El 45,5% de los varones y el 29,9% de las mujeres tienen sobrepeso, mientras que el 17,3% de los varones y el 14,7% de las mujeres presentan obesidad. El 52,1% de los varones y el 43,6% de las mujeres de 65 a 74 años tienen sobrepeso, mientras que el 23,9% de los varones y el 27,4% de las mujeres mayores padecen obesidad⁴.

Más estadísticas preocupantes: uno de cada 3 españoles padece obesidad abdominal⁵ y más de dos millones de personas en España pade-

cen obesidad severa, de los que menos del 1 por ciento se han sometido a cirugía de la obesidad o bariátrica⁶. Ni siquiera nos debería consolar el hecho de que tres de cada cuatro estadounidenses tendrán sobrepeso en los próximos diez años, mientras que en Japón y Corea es donde se han registrado las tasas de obesidad más bajas⁷.

Pero si preocupante es la obesidad en los adultos, aun lo es más la tendencia creciente a la obesidad que se observa en niños y en jóvenes en España. En este sentido, el estudio *Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad Infantil en España*, llevado a cabo en nuestro país entre octubre de 2010 y mayo de 2011 sobre niños de 6 a 10 años, encontró que el 26,1% presentaba sobrepeso y un 19,1% obesidad; es decir, **un 45,2% de los niños españoles presentan exceso de peso**. Además, existe una clara diferencia entre niños y niñas; entre los primeros hay un 22% de obesidad, mientras que entre las niñas, la tasa es menor: 16,2%.

Al comparar estos datos con el estudio *enKid* (1998-2000) se observa una disminución de 1,3 puntos en la tasa de sobrepeso, pero a costa de un aumento de 1,7 en la de obesidad.

ETIOLOGÍA

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. Ello es debido fundamentalmente a dos razones, casi siempre superpuestas:

- un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos (ricos en grasa y azúcares simples) y sal, pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes,
- un descenso en la actividad física, como resultado de la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, de los nuevos modos de desplazamiento y de una creciente urbanización.

Sólo un pequeño porcentaje de obesidades se asocian a defectos hormonales (hipotiroidismo,

² Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE).

³ Instituto Nacional de Estadística (INE, 2009).

⁴ Encuesta Europea de Salud.

⁵ Estudio Enrica

⁶ Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO).

⁷ Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE): "Obesidad y economía de la prevención: en forma, no gordo"

hipercortisolismo, hiperinsulinismo primario, pseudohipoparatiroidismo) o genéticos (Síndromes de Prader-Willi, Laurence Moon Biedl, Alstrom, Cohen, Turner; lipodistrofia familiar, etc.).

Los niños que presentan un defecto hormonal o genético suelen ser de escasa estatura (por debajo del percentil 5) mientras que los niños con obesidad idiopática suelen estar por encima del percentil 50 de talla. El niño "gordito" tiene muchas más posibilidades de convertirse en el adulto "obeso", con todas las implicaciones que ello conlleva. Inicialmente, la persistencia de la obesidad en la edad adulta va a estar fuertemente influenciada por la edad de inicio de la misma, así como por la existencia de al menos un progenitor obeso. En niños obesos mayores de 6 años, existe una probabilidad del 50% de seguir siendo obesos en la edad adulta. El 70-80% de los adolescentes obesos serán adultos obesos.

TRATAMIENTO

Las primeras herramientas terapéuticas en la obesidad utilizadas son de tipo psicosocial e implican **cambios en el estilo de vida** de la persona obesa. Consisten en dietas específicas, ejercicio físico moderado y, eventualmente, apoyo psicológico especializado. Suelen funcionar bien durante periodos de hasta seis meses, permitiendo reducir una media de 8 a 10 kg de peso. Sin embargo, los pacientes acaban recuperando paulatinamente el peso perdido, al cabo de uno a tres años.

Últimamente se está dando una especial importancia a la realización de ejercicio físico por parte de los obesos. Dado que la actividad física regular se asocia con una reducción de la comorbilidad asociada a la obesidad, puede ser un buen predictor de la capacidad para mantener el peso e incluso reducir la mortalidad general.

La llamada **dieta mediterránea** en una forma un tanto ambigua de referirse a una "actitud" ante la alimentación que no solo incluye una determinada composición de la dieta, sino también otros aspectos de difícil cuantificación pero unánimemente considerados por los expertos, como el tiempo dedicado a la comida y la actitud psicológica ante ella, incluyendo la relación social que habitualmente está implícita en la cultura mediterránea.

En cualquier caso, la dieta mediterránea se caracteriza, entre otros aspectos, por un alto contenido en frutas y verduras, utilización de grasas de origen vegetal (sobre todo, monoinsaturada como el aceite de oliva), abundante uso de pescados (incluyendo pescados grasos o azules), consumo de glúcidos complejos (pan, pasta, legumbres, etc.) y uso moderado de vino y otras bebidas alcohólicas de baja graduación. Obviamente, ésta es una definición ideal que no siempre se ajusta a la realidad personal.

Las investigaciones clínicas, epidemiológicas y bioquímicas han aportado unas bases científicas rigurosas sobre los beneficios de la dieta mediterránea para la salud, hasta el punto de que hoy podemos afirmar con rotundidad que seguir a una dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de mortalidad global y un descenso de mortalidad similar en las enfermedades coronaria y cardiovascular y en el cáncer, en la población sana mayor de 70 años. En este sentido, el consumo de una dieta tipo mediterránea, rica en ácido alfa-linolénico, produce una reducción del riesgo cardiovascular del 50 al 70%, disminuye el riesgo relativo de reinfarcto y mantiene su efecto protector hasta 4 años después de haber sufrido el primer infarcto de miocardio, sin alterar el poder predictor independiente de recurrencia que tienen los factores de riesgo tradicionales, como la hipercolesterolemia y la hipertensión. Adicionalmente, las personas con un consumo relativamente alto de alimentos de la dieta mediterránea tienen menor mortalidad prematura tras un primer infarcto de miocardio y reduce específicamente el riesgo de enfermedad coronaria entre un 8 y un 45%.

Por otro lado, la dieta mediterránea podría reducir la prevalencia de síndrome metabólico y su riesgo vascular asociado, posiblemente por una disminución de la inflamación asociada con dicho síndrome, reduciendo la concentración de marcadores proinflamatorios y procoagulantes en personas sin antecedentes cardiovasculares. Aunque con un nivel bajo de calidad de la evidencia científica, se considera que el seguimiento de una dieta mediterránea se relaciona inversamente con la presión arterial. Finalmente, los enfermos con coronariopatía que siguen una alimentación mediterránea podrían estar protegidos frente al desarrollo de determinados tumores, especialmente los urinarios, digestivos y de garganta.

No obstante, no todos los componentes del patrón alimentario mediterráneo tienen por qué

ser protectores, o al menos no tienen por qué proporcionar el mismo nivel de protección. Con todo, hay varios componentes de la dieta mediterránea que parecen relacionarse de forma particularmente precisa con la protección y conservación de la salud. Entre ellos merece la pena destacar al aceite de oliva, y los ácidos grasos omega-3 (típicos de la grasa procedente del pescado).

La utilización de **medicamentos** para tratar la obesidad es capaz de provocar una reducción temporal de peso. Hasta ahora, prácticamente los únicos medicamentos útiles en el tratamiento de la obesidad eran aquellos capaces de reducir la sensación de hambre; es decir, los anorexígenos de acción central, que ya no están disponibles.

Las **hormonas tiroideas** también se han usado, aunque producen excesiva descalcificación ósea y destrucción de proteínas y aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Su uso sólo se justifica en obesidad asociada a hipotiroidismo.

Las inyecciones de **gonadotropina coriónica humana** se han venido usando durante más de treinta años, sin que los ensayos clínicos efectuados hayan evidenciado disminución de peso superior al que se obtiene sólo con la dieta.

En cambio el efecto de los **anorexígenos centrales** es ligero pero significativo. Estos medicamentos producen una pérdida de peso entre 2 y 10 kg en los primeros seis meses de tratamiento, a partir de este momento el peso se mantiene o sube ligeramente, pero vuelve rápidamente a los valores iniciales al suspender la medicación. Se supone que el efecto de mantenimiento es indefinido, pero apenas hay estudios de tratamientos continuados de más de un año de duración.

Los anorexígenos de acción central son, salvo raras excepciones, variaciones de la estructura molecular de la anfetamina, hechas con la intención de conservar la acción anorexígena pero evitando la acción estimulante central y el consiguiente riesgo de adicción anfetamínica. Fueron desarrollados en los 60 y 70. De esta línea de investigación surgieron dos grupos de compuestos, los agonistas adrenérgicos (noradrenérgicos) y los serotoninérgicos. Estos últimos carecen de acción estimulante (por el contrario, pueden producir somnolencia) y no son susceptibles de abuso o adicción. De todas formas, los dos medicamentos de este grupo que estaban comercializados (fenfluramina y su isómero óp-

tico, dexfenfluramina) se retiraron del mercado por debido a la aparición de algunos casos de hipertensión pulmonar primaria y patología valvular cardíaca.

Los adrenérgicos, de los que en España estuvieron comercializados anfetamina, anfepromona (dietilpropión), clobenzorex y fenproporex, actúan estimulando las vías nerviosas noradrenérgicas en el cerebro. Todos ellos producen, en mayor o menor grado, efectos de tipo anfetamínico (insomnio, nerviosismo, irritabilidad), amén de incrementar el riesgo de hipertensión y precipitar ataques de angina de pecho.

En la reunión del 31 de agosto de 1999, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF, o Committe for Proprietary Medicinal Products, CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos tomó el acuerdo de transmitir a la Comisión Europea la recomendación de retirar del mercado de cada país de la Unión Europea todos los preparados que contuviesen anorexígenos de acción central⁸.

La correspondiente decisión de la Comisión Europea, como órgano ejecutivo europeo, fue tomada basándose en que la evaluación beneficio/riesgo de los anorexígenos había resultado desfavorable, tras llevar a cabo una evaluación global de toda la información existente de todos ellos, tanto de su eficacia como de su seguridad.

Los anorexígenos serotoninérgicos tienen el mismo mecanismo de acción que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina. La **fluoxetina** ha sido ensayada en la obesidad mostrando eficacia en tratamiento de 8 semanas de duración. Al prolongar el tratamiento más de 16-20 semanas, la mayoría de los pacientes (pero no todos) vuelven a ganar peso a pesar de la medicación. En cualquier caso, esta indicación no está autorizada en España, ni en la mayoría de los restantes países.

La **sibutramina** es otro inhibidor de la recaptación de serotonina, que registrada en España en 2001 específicamente para el tratamiento de la obesidad. Actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, de noradrenalina y, en menor medida, de dopamina. En términos farmacológicos, este bloqueo de la recaptación de monoaminas se traduce en un conjunto complejo de efectos que, básicamente, pueden resumirse en una sensación precoz de saciedad (que reduce el consumo de alimentos),

⁸ www.eudra.org/humandocs/PDFs/PR/232599en.pdf

así como en un incremento del gasto de energía (termogénesis).

Estos efectos están relacionados con el incremento de los niveles sinápticos de noradrenalina y de serotonina a nivel central, lo que permite la activación de los receptores $\alpha 1$ y $\beta 1$ adrenérgicos (por la noradrenalina) y los receptores 5-HT_{2A/2C} serotoninérgicos, por lo que se refiere a la activación precoz de los mecanismos de saciedad. Los efectos termogénicos (gasto de energía) parecen estar relacionados más específicamente con la activación de los receptores $\beta 3$ adrenérgicos.

En los seres humanos la sibutramina facilita la reducción del consumo de alimentos, al aumentar la sensación de saciedad. Parece que colabora de forma significativa a la pérdida de peso el efecto termogénico del fármaco, que atenúa la disminución adaptativa del metabolismo basal que normalmente se observa durante el proceso de adelgazamiento.

Era una molécula con una larga relación de contraindicaciones, desde los antecedentes de cardiopatía isquémica y otros trastornos cardiovasculares, hasta la hiperplasia prostática benigna, pasando por hipertiroidismo, glaucoma en ángulo estrecho o la hipertensión arterial no controlada, entre otras. En este sentido, la hipertensión asociada a la sibutramina es la causa de la suspensión del tratamiento en un cierto porcentaje (2-4%) de pacientes. En buena medida, todo ello acabó originando la **suspensión de comercialización**⁹, promovida tras la revisión de los resultados preliminares del estudio SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome trial*) y los datos disponibles sobre la eficacia de sibutramina, a partir de los cuales el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluyó que, con la información disponible, el balance beneficio-riesgo de sibutramina era desfavorable. El mencionado estudio SCOUT se diseñó para conocer el impacto de la pérdida de peso obtenida con el tratamiento con sibutramina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Este estudio incluyó aproximadamente 10.000 pacientes, con una duración de tratamiento de hasta 6 años.

⁹ **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Nota informativa: Sibutramina (Reductil®) suspensión cautelar de comercialización. *Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios*; 2010/01, 21 de enero de 2010.

El beneficio a largo plazo observado en estudio SCOUT para sibutramina en términos de pérdida media de peso fue muy modesto en relación a placebo (3,6 kg vs 1,6 kg). Por otra parte, los resultados mostraron un incremento del riesgo cardiovascular de sibutramina (561/4906, 11,4%) en comparación con placebo (490/4898, 10%) en la variable principal (infarto de miocardio, ictus, o parada cardíaca no mortal y muerte de origen cardiovascular) con un incremento de riesgo del 16% (Hazard Ratio 1,161; IC 95% 1,029-1,311), a expensas de un aumento de la incidencia de infarto de miocardio e ictus no mortales. No se observaron diferencias significativas entre sibutramina y placebo en cuanto a mortalidad global.

Por último, cabe destacar la estrategia terapéutica de limitar selectivamente la absorción digestiva de determinados nutrientes que, como la grasa, parecen resultar determinantes en el desarrollo de la obesidad. Este es el caso del **orlistat**, que abrió una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la obesidad, al reducir de forma selectiva la absorción digestiva de las grasas contenidas en los alimentos.

Concretamente, el orlistat es un inhibidor potente y específico de las lipasas gástricas y pancreáticas, enzimas encargadas de la hidrólisis de los triglicéridos. Actúa en la luz del tubo digestivo, uniéndose lentamente a residuos de serina del centro activo de la enzima, mediante una unión covalente reversible. Al inhibir a la enzima, impide la formación de ácidos grasos y monoglicéridos, y la absorción de los mismos. El orlistat puede reducir la absorción de hasta el 30% de los lípidos contenidos en los alimentos, lo que pueden suponer hasta una reducción de la ingesta energética de 200-300 kilocalorías diarias. Además de actuar sobre los lípidos, el orlistat impide también la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Está disponible en Europa desde 1998 en forma de cápsulas de 120 mg, bajo el nombre comercial de **Xenical**®, bajo prescripción médica, y también en forma de cápsulas de 27 y de 60 mg, con el nombre comercial de **Alli**®, con la indicación de pérdida de peso en combinación de una dieta baja en grasas y reducida en calorías. En la Unión Europea, en enero de 2009, se autorizó **Alli**® para su dispensación sin receta médica, bajo la supervisión de un farmacéutico.

Sin embargo, los resultados del uso de orlistat son modestos y dependen en buena parte del

grado de cumplimiento de la dieta impuesta a cada paciente, requiriéndose períodos prolongados de tratamiento y dieta. Se trata de un producto relativamente inocuo, pero que es capaz de producir molestos efectos adversos con bastante frecuencia, en especial esteatorrea (diarrea grasa).

VALORACIÓN POR EL FARMACÉUTICO

Antes de cualquier otra consideración, debe diferenciarse claramente los tratamientos destinados a producir una reducción permanente (al menos cinco años) y sustancial del peso (al menos un 10%), de aquellos que persiguen la eliminación de unos pocos kilos de peso con una finalidad meramente estética (cosmética). Los primeros requieren un estudio pormenorizado por parte de un endocrinólogo, y requieren períodos prolongados de tratamiento y de seguimiento. Los otros producen la pérdida de 2 a 4 kg de peso en un período relativamente corto de tiempo, periodo que está en proporción al que se tarda en volver, inevitablemente, a recuperarlos.

Para la determinación ponderaldoméstica se debe utilizar una balanza electrónica o de balancín que tenga intervalos como mínimo de 100 en 100 gramos, adecuadamente testada. Sólo se debe llevar ropa interior, sin zapatos, y sería deseable que el registro se efectúe siempre a la misma hora y temperatura, con la vejiga y recto evacuados.

La utilización de productos encuadrados en los llamados "complementos de la dieta" tienen como función **prevenir la aparición de déficit de vitaminas y minerales**, como consecuencia de una dieta hipocalórica empleada para el descenso leve y temporal de peso. Tampoco en la reducción de peso existen "milagros", aunque es un sector extremadamente proclive a la publicidad excesiva, con abundancia de eslóganes sin fundamento científico ni clínico por parte de algunas empresas.

Por ello, no puede esperarse que el consumo de complementos de la dieta sirva para reducir peso, sino solo para prevenir posibles trastornos nutricionales por dietas excesivamente estrictas o desequilibradas.

Sin duda, la labor de prevención es fundamental y la oficina de farmacia constituye un centro de relevancia a la hora de hacer educa-

ción sanitaria sobre nutrición. Ejemplo de ello son las tres campañas de "Plenufar" organizadas hasta la fecha. En este sentido, debe recordarse que los niños obesos que llegan a ser adultos obesos presentan un elevado riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas. La identificación de los niños obesos y su control para que no lleguen a ser adultos obesos constituye por tanto el primer paso a dar en la prevención del síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular.

La mejor manera de evitar una obesidad adulta, es prevenir desde la más tierna infancia. Tanto los niños alimentados con leche materna como con biberón pueden padecerla, aunque parece que aquellos alimentados al pecho la presentan de manera más infrecuente. Los padres deben entender que no es necesario terminar hasta la última gota del biberón o de la tetada (agotar los dos senos maternos). Debe evitarse ofrecer alimentos al niño, sólo para tenerlo ocupado, o para distraerlo, así como no premiarle con golosinas como recompensa por comer toda la comida.

Es importante desarraigar ideas como la de que niño sano = niño gordo, así como evitar el exceso de horas delante de la televisión, las comidas ricas en grasas animales, o la disminución en la práctica de ejercicio físico.

Las recomendaciones sobre la dieta deben ser sopesadas, a fin de evitar mensajes ambiguos o erróneos. En el caso de una obesidad leve, se debe reorganizar la dieta, sin llegar a un nivel restrictivo. Para ello, suele ser útil llevar un diario de comidas. No sólo de lo que come o cuánto come, sino también de cuándo lo come. Esto permitirá incidir en los hábitos alimentarios familiares y en ocasiones se pueden retirar hasta 3.500 kcal diarias innecesarias.

En cualquier caso, es el endocrinólogo el profesional que debe establecer el plan terapéutico en las personas con obesidad. En los cuadros de mayor severidad se requiere una restricción energética que no comporte riesgos, de manera que se consiga una disminución del peso progresiva, no traumática, lenta, y siempre con un buen control de la función renal.

Para ello, se recomienda una distribución de los nutrientes del 50% en glúcidos de absorción lenta (pan, pasta, legumbres, etc), grasas el 30% y proteínas el 20%, con un aporte de energía de 80 kcal/kg/día para niños de 6-10 años.

Una forma didáctica de acostumbrar al niño a una dieta sana consiste en asociar los alimentos

que puede tomar con los colores de un semáforo:

- **Alimentos verdes** (menos de 40 kcal/100 g). SE PUEDEN COMER LIBREMENTE: Acelgas, alcachofas, calabacín, puerro, col, coliflor, champiñón, espárragos, espinacas, judías verdes, lechuga, tomates, zanahorias, sandía, melón, mandarina, naranja, melocotón, fresa, albaricoque, leche desnatada.
- **Alimentos amarillos** (tienen menos de 300 kcal/100 g). COMER SÓLO LO INDICADO EN LA DIETA: Pan blanco o integral, leche entera, queso de Burgos, yogourt, huevos, carne magra de cerdo, vaca o pollo, jamón serrano, todos los pescados y mariscos, guisantes, patatas, tomate frito, cerezas, ciruelas, chirimoyas, zumos de fruta.
- **Alimentos rojos** (tienen más de 300 kcal/100 g): PROHIBIDOS: Arroz, bollos, galletas, pastas, leche condensada, nata, quesos, azúcar, miel, fritos, mantequilla, margarina, todos los frutos secos, alimentos muy grasos (derivados o no del cerdo), todos los embutidos, chocolates, bombones, cacao, helados, salsas y mayonesas, fritos industriales. MÁXIMO 4 POR SEMANA: Garbanzos, judías, lentejas

En cualquier caso, no debe olvidarse que el ejercicio físico es el segundo pilar del tratamiento, siendo aconsejable al menos 20–30 minutos de actividad física moderada diaria, además del ejercicio que el niño desarrolle en el centro escolar.

Los farmacéuticos deben informar a los consumidores de **Alli**® para asegurar su uso más adecuado que aquellos con enfermedad renal deben consultar con su médico antes de iniciar la utilización del fármaco, ya que su uso podría ocasionar raramente (menos de 1 de cada 1.000 a igual o más de 1 de cada 10.000 usuarios) una hiperoxaluria y nefropatía por oxalatos. Asimismo, los pacientes que toman levotiroxina deben consultar con el médico, ya que se puede producir una reducción del control de hipotiroidismo, debido a un descenso de la absorción de sales de yodo o de levotiroxina (o de ambas). Puede ser necesario que las tomas se separen en diferentes momentos, para reducir el riesgo de interacción, y puede necesitarse un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Por otro lado, los pacientes en tratamiento con antiepilépticos deben consultar a su médico ya

que se han notificado casos de pérdida de control de las convulsiones durante el tratamiento concomitante con orlistat y fármacos antiepilépticos como el ácido valproico y la lamotrigina.

En Europa, en julio 2009, se inició una revisión de la posible asociación entre orlistat y reacciones adversas hepáticas graves. La revisión se hizo con los datos de seguridad posautorización, ensayos clínicos y datos preclínicos, proporcionados por el laboratorio titular, y las sospechas de reacciones adversas notificadas a la agencia británica MHRA. También se recibieron datos que los titulares fabricantes habían enviado a la FDA (de EEUU) que simultáneamente estaba analizando la información. La evaluación europea concluyó que hay pruebas insuficientes que demuestren una asociación entre **Xenical**® o **Alli**® y alteraciones hepáticas más graves que las que se describen en la ficha técnica y, por lo tanto, que no son necesarias más acciones que las recomendadas en este momento¹⁰.

Como recordatorio de las condiciones autorizadas de uso de **Alli**®, podemos indicar:

- Solo para adultos y mayores de 18 años (atención, con menores de edad, que presenten trastornos de la alimentación),
- Personas con un índice de masa corporal (IMC) de 28 kg/m² o superior,
- Se debe tomar siempre con una dieta hipocalórica y baja en grasa, para evitar diarreas oleosas y flatulencia y meteorismo,
- Se recomienda simultáneamente tomar un complemento multivitamínico al acostarse,
- Si es diabético, hipertenso o hipercolesterolémico, o está en tratamiento con amiodarona, debe consultar al médico antes de iniciar el tratamiento,
- Si toma ciclosporina o anticoagulantes orales, está contraindicado,
- La pérdida de peso es lenta (400-900 gramos a la semana) si se cumplen las recomendaciones,
- El tratamiento no debe durar más de 6 meses,
- Al finalizar, se debe continuar con dieta hipocalórica y baja en grasa para evitar recuperar la pérdida de peso.

¹⁰ EMA. Committee for Medicinal Product for Human Use, October 2009, Plenary Meeting, Monthly Report, London October 30, 2009. Doc Ref.: EMEA/CHMP/674356/2009. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/67435609en.pdf>

Estudios de farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda

E-mail: angel.s.granda@terra.es

URL: <http://www.e-faeco.8m.net>

CONSECUENCIAS EN EL USO DE RECURSOS SANITARIOS POR INCREMENTO DEL COPAGO DE FÁRMACOS EN ASMA

Es ya clásico el debate acerca de que aumentar la coparticipación del paciente en el coste de los diferentes recursos sanitarios, teniendo tanto detractores como gente que apoya la medida. Ahora bien, según la definición clásica de tecnologías sanitarias de la O.T.A., la forma de organización de los servicios de salud forma parte de dicho concepto, por lo que el cambio en la organización debería realizarse después de evaluar tanto los costes como los resultados de tal acción.

Las aseguradoras de salud privadas han analizado en muchas ocasiones las repercusiones sanitarias y económicas que un cambio organizacional realizado en un ámbito concreto del sistema de salud podría conllevar en otros ámbitos diferentes. Uno de estos tipos de estudios realizados ha sido el de la influencia del copago en la utilización posterior de recursos sanitarios, dado que de una reducción en la adherencia al tratamiento farmacológico cabe esperarse un detrimento del grado de control de las patologías crónicas y, por ende, un aumento de los recursos hospitalarios asociados a dicha falta de control.

El asma es una patología crónica que no sólo altera sustancialmente la calidad de vida de la persona que la padece sino que supone un importante consumo de recursos sanitarios. Los fármacos que se utilizan no suelen ser baratos, por lo que en la mente de los responsables de las compañías privadas de seguros de salud se ha planteado incrementar la coparticipación, o copago, del paciente en la financiación de los medicamentos. Por estos motivos, los autores¹ han investigado si de un incremento en el copago medio mensual de los medicamentos controladores del asma a largo plazo (CALP) podría derivarse una reducción en la

utilización de los mismos y/o una mayor utilización de recursos sanitarios.

Para realizar el estudio, se analizaron de forma retrospectiva, los datos de una cohorte extraída de una base de datos que cubre a 29 millones de personas, de donde se extraen datos sobre cargos médicos y farmacéuticos, entre otros. La muestra se extrajo de los pacientes que poseían un diagnóstico de asma, pero no de EPOC entre otras enfermedades, y que tenían prescripciones de los fármacos CALP a estudiar, principalmente corticoides inhalados (CI) solos o con beta 2 agonistas broncodilatadores de acción larga (BAL) y antagonistas de receptores de leucotrienos (ARL).

La variable principal fue el cambio medio en el copago mensual de los pacientes entre 2005 y 2006 para cada subgrupo terapéutico utilizado. Asimismo, otras variables fueron la utilización del tratamiento farmacológico, los días de tratamiento recogidos en la farmacia, las consultas ambulatorias y las visitas a urgencias y hospitalizaciones asociadas al asma.

Los resultados se analizaron dividiendo a los pacientes en dos grandes grupos, en función de que tuvieran un incremento medio mensual del copago de $\geq 5\$$ o $< 5\$$. La muestra extraída de la base de datos agrupaba más de 40.000 pacientes, con un copago medio inicial, durante 2005, de 18,51\$ en el grupo de CI, 19,16\$ en el de CI+BAL y 16,46\$ en el de ARL. La proporción de pacientes que retiraron sus medicamentos de la farmacia fue diferente entre los que tuvieron un incremento mayor o menor de 5\$ para cada cohorte analizada, observándose una reducción de la cantidad de tratamiento retirada de la farmacia por los pacientes en las cohortes de mayor incremento del copago respecto de las de menor incremento. Asimismo, una vez ajustados los resultados por covariables, los pacientes que tuvieron un aumento del copago superior a 5\$ presentaron un incremento en la utilización de consultas médicas en las tres cohortes y de las visitas a urgencias en las cohortes CI+BAL y ARL; las hospitalizaciones sufrieron un aumento pero no fue estadísticamente significativo en ninguna cohorte analizada (Tabla 1).

Los autores concluyen que estos hallazgos muestran que un aumento en el copago medio de los fármacos utilizados para el control del

¹ Campbell J, Allen-Ramey F, Sajan S, Maiese E, Sullivan S. Increasing pharmaceutical copayments: impact on asthma medication utilization and outcomes. *Am J Manag Care*. 2011; 17(10): 703-10.

TABLA 1

	Cohorte CI		Cohorte CI+BAL		Cohorte ARL	
	<5\$	≥5\$	<5\$	≥5\$	<5\$	≥5\$
% tratamiento	66,7	37,3	70,8	58,3	77,3	59,8
Variación anual en nº de días de tratamiento		-47 (IC: -43;-51)		-35 (IC: -32;-38)		-47 (IC: -43;-52)

	Cohorte CI	Cohorte CI+BAL	Cohorte ARL
Consultas ambulatorias	1,03 IC: 1,00-1,06)	1,06 (IC: 1,03-1,08)	1,05 IC: 1,02-1,08)
Visitas a urgencias	1,02 (IC: 0,83-1,25)	1,48 (IC: 1,30-1,69)	1,19 (IC: 1,01-1,40)
Hospitalizaciones	1,00 (IC: 0,93-1,08)	1,01 (IC: 0,96-1,07)	1,02 (IC: 0,95-1,08)

asma pueden originar una significativa reducción del uso de los medicamentos, así como un incremento no intencionado de la utilización de recursos sanitarios.

Este estudio es uno más de los realizados a nivel internacional, y analizados en esta sección, que trae a colación la asociación entre variaciones en las tasas de copago y los resultados clínicos y económicos obtenidos. No quiere decir ello que no se deba incrementar la coparticipación del paciente en la adquisición de medicamentos o de cualquier recurso sanitario ni que sea conveniente su aumento, sino que existe una correlación entre ambos apartados y las acciones efectuadas en un sentido traen consecuencias en el otro. Por dicho motivo, antes de llevar a cabo cualquier medida de este tipo, debería ser analizada desde una perspectiva más amplia que la ofrecida desde una estrecha visión del coste aislado de los fármacos.

EFICIENCIA DE LA ADICIÓN DE RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

La leucemia linfática crónica (LLC) es la forma más frecuente de leucemia en nuestro país. Su curso clínico se caracteriza por una secuencia continua de respuestas y recaídas, con una disminución del tiempo libre de progresión en cada ciclo de tratamiento, lo que se traduce en un pobre pronóstico de su evolución, presentando los pacientes afectados un tiempo mediano de supervivencia de unos diez meses.

Las recomendaciones actuales de tratamiento en el caso de enfermedad activa en primera línea, indican la combinación de rituximab con fludarabina y ciclofosfamida (RFC) en menores de 70 años y con comorbilidad o sin rituximab (FC) en mayores de 70 años, sin comorbilidad. En el caso de segunda línea, es decir, en pacientes que ya han sido tratados previamente y que han recaído o son resistentes al tratamiento previo, se recomienda la combinación RFC. Por todo ello, los autores² llevaron a cabo un estudio coste efectividad para evaluar la eficiencia de la adición de rituximab a la combinación de fludarabina más ciclofosfamida en el tratamiento de primera y de segunda línea de la leucemia linfática crónica.

Se diseñó al efecto un modelo de Markov, similar para ambos escenarios (primera y segunda línea de tratamiento), en donde los pacientes iniciaban estando libres de progresión de la enfermedad y, en ciclos de un mes de duración, podían morir, permanecer en dicho estado o progresar en su enfermedad; una vez en ese estado de progresión, el paciente permanecía en el mismo o moría. Los datos utilizados en los modelos se tomaron de sendos ensayos clínicos de rituximab en primera y segunda línea.

Cada modelo analizó la supervivencia, tanto como años de vida ganados (AVG) como años de vida ajustados a calidad (AVAC), en este último

² Casado L, García J, Gilsanz F, González M, Ríos E, De la Serna J et al. Evaluación económica de rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en comparación con fludarabina y ciclofosfamida en el tratamiento de la leucemia linfática crónica. *Gac Sanit.* 2011; 25(4): 274-81.

caso, después de ajustar mediante las utilidades de los estados de salud descritos. El modelo también estimó el coste medio asociado al paciente, para finalmente establecer un ratio coste efectividad incremental (RCEI) de la adición de rituximab al tratamiento utilizado.

Después de desarrollar el modelo durante un horizonte temporal de diez años, desde la perspectiva del sistema de salud se obtuvieron los resultados deseados. El coste medio por paciente estuvo formado por una combinación del coste de adquisición de los fármacos, así como el de su administración, además de los costes de seguimiento de cada estado de salud y el del manejo de las reacciones adversas graves (grados 3 y 4).

Con los datos mencionados, y tras un desarrollo de tipo determinístico y probabilístico, se obtuvieron datos que mostraron unos parámetros de eficiencia mejores en primera línea (Tabla 2) que en segunda línea, como era de esperar. En este último escenario analizado, los ratios incrementales se situaron sobre los 24.000 euros por año de modo que unas tres cuartas partes de las simulaciones obtenidas mediante el método de Monte Carlo, se situaron por debajo del umbral de eficiencia de 30.000 euros por AVAC.

Los autores concluyen que, de acuerdo con los resultados obtenidos, la adición de rituximab al esquema de quimioterapia de fludarabina más ciclofosfamida en el tratamiento de primera y de segunda línea de la leucemia linfática crónica, aumenta la esperanza de vida ajustada o no a calidad y presenta un adecuado nivel de eficiencia, tanto en los pacientes que no han sido tratados nunca como en los que están en recidiva o presentan resistencia al tratamiento previo.

TABLA 2		
	Determinístico (RFC vs FC)	Probabilístico (RFC vs FC)
AVG	0,555	1,273
AVAC	0,594	1,077
Coste	11.490	11.814
RCEI (por AVG)	20.703	9.280
RCEI (por AVAC)	19.343	10.969

COSTE EFECTIVIDAD DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN METÁSTASIS ÓSEA SECUNDARIA A CARCINOMA RENAL AVANZADO

El paciente con carcinoma de células renales avanzado presenta un riesgo elevado de desarrollar eventos esqueléticos (EE), tales como fracturas óseas asociadas al cáncer o dolor óseo, por lo que una gran proporción de pacientes requiere radioterapia, cirugía ortopédica o desarrolla hipercalcemia, además de sufrir un deterioro de su calidad de vida. Los bifosfonatos se están utilizando frecuentemente para reducir la carga asociada a los EE en pacientes con metástasis óseas.

El ácido zoledrónico (AZ) es el único bifosfonato que ha demostrado eficacia en reducir los EE en pacientes con cáncer avanzado de células renales con metástasis óseas. Un análisis post hoc de un ensayo clínico puso de manifiesto una reducción del 50% en la incidencia de EE, aumentando asimismo el tiempo hasta que se producía un primer evento y retrasando el tiempo hasta que se observaba una primera fractura. Por otra parte, el perfil de seguridad de dicho bifosfonato fue similar al del placebo.

A la vista de los buenos datos ofrecidos, los autores³ analizan la eficiencia de AZ respecto de placebo en pacientes con cáncer avanzado de células renales con metástasis óseas, desde la perspectiva del agente financiador de los sistemas de salud de Francia, Alemania y Reino Unido. Para ello se diseñó un modelo para estimar el coste y la supervivencia ajustada a calidad (medida como años de vida ajustados a calidad, AVAC), así como el estimador de la eficiencia, el ratio coste utilidad incremental.

Dada la perspectiva del análisis, sólo se incluyeron los costes médicos directos (de adquisición y administración de los medicamentos, así como los del manejo de los eventos esqueléticos). Por su parte, los datos clínicos que alimentan el modelo se tomaron del ensayo clínico antes mencionado (supervivencia, tiempo hasta incidencia de fractura o incidencia media por paciente de eventos esqueléticos).

El análisis estimó el coste incremental de obtener un año de vida ajustado a calidad adicional;

³ **Botteman M, Meijboom M, Foley I, Stephens J, Chen Y, Kaura S.** Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2011; 12: 575-88.

asimismo, se estimó el beneficio neto monetario incremental (BNMI). Dicho parámetro ajusta los beneficios incrementales obtenidos en función de diferentes disposiciones a pagar, restando a continuación el coste incremental soportado, es decir, determinará eficiencia si dicha diferencia es mayor de 0, indicando entonces que el valor monetario del beneficio obtenido es superior al coste incurrido. Se efectuaron diversos análisis de sensibilidad de tipo univariante y multivariante para estimar la robustez de los resultados obtenidos.

Los resultados obtenidos mostraron que la cohorte de pacientes tratada con AZ presentó una media de eventos esqueléticos por persona inferior a la observada en el grupo control (placebo). Dado que la tasa de descuento empleada fue diferente en Francia y Alemania que en Reino Unido, indicaremos los resultados de los dos primeros. Así, el uso de AZ se asoció con un mayor número de AVAC que con placebo. Como los costes fueron obviamente diferentes en cada país, los ratios de eficiencia difirieron ligeramente (Tabla 3).

Los análisis de sensibilidad univariantes realizados no resaltaron diferencias significativas de

los resultados al modificar el valor de las variables analizadas. Cuando se efectuó un análisis multivariante probabilístico, mediante técnicas de bootstrapping, el medicamento investigado ahorró costes respecto de placebo en el 77 por ciento de las simulaciones efectuadas, de lo que se puede deducir que es altamente eficiente. No obstante, estos resultados deberían tomarse con cierto cuidado a la luz del pequeño tamaño de muestra analizado (19 pacientes en el grupo de placebo y 27 en el de ácido zoledrónico), lo cual supone un deterioro muy importante en la validez externa del estudio, siendo difícilmente extrapolables sus resultados.

Por todo ello, los autores concluyen que los resultados del análisis retrospectivo del subgrupo de estudio, con pacientes con carcinoma avanzado de células renales y metástasis óseas muestran beneficios clínicos significativos que pueden esperarse con la utilización de ácido zoledrónico. Ello sugiere que podrían esperarse resultados económicos favorables, lo cuales deberían ser confirmados a partir de ensayos clínicos experimentales de diseño prospectivo y con mayores tamaños de las muestras analizadas.

TABLA 3

	Placebo	Ác. Zoledrónico	Diferencias
Francia			
EE por persona	1,74	0,67	-1,07
AVAC	0,5075	0,6638	0,1563
Coste por paciente	6.414 €	5.056 €	.1.358 €
RCEI			-8.689 €/AVAC
BNMI			6.049 €
Alemania			
EE por persona	1,74	0,67	-1,07
AVAC	0,5075	0,6638	0,1563
Coste por paciente	6.347 €	5.125 €	-1.223 €
RCEI			-7.820 €
BNMI			5.913 €

Actualidad socioeconómica del medicamento

INTERNACIONAL: LOS ENSAYOS CLÍNICOS DESCUIDAN A LA “TERCERA EDAD”

El ensayo clínico aleatorio, considerado como el estándar en la investigación clínica, supuestamente proporciona los datos más fiables con respecto a la eficacia de los medicamentos, dispositivos y procedimientos. Pero cuando las personas involucradas en el ensayo son muy diferentes de las que en realidad van a utilizar el medicamento o dispositivo o se van a someter al procedimiento, los datos son mucho menos confiables.

Sin embargo, esto sucede con una frecuencia sorprendente en el caso de las personas mayores, que no están bien representados en los ensayos clínicos: los riesgos y los beneficios pueden ser muy diferentes para los pacientes mayores, pero no hay evidencia para decidir.

En una comunicación aparecida en el *Journal of General Internal Medicine*, un equipo de la Universidad de Michigan señaló algunos de los problemas sistémicos. Al analizar más de 100 estudios publicados durante el año 2007 en diversas revistas médicas, los investigadores encontraron que más del 20% de los estudios excluyeron a participantes que estaban por encima de una edad determinada. Lo que de alguna manera resulta un progreso, ya que en un estudio previo de ensayos publicados entre 1994 y 2006 se encontró que el 39% había excluido a las personas mayores de 65 años de edad, incluso cuando las personas mayores no se ven impedidas por su edad a participar. Más del 45% de los ensayos que no tenían límites de edad excluyeron a personas que adolecían de otras enfermedades o que presentaban trastornos cognitivos, que tenían una esperanza de vida reducida o que sufrían discapacidad física o limitaciones funcionales, incluso se excluyeron pacientes por residir en un hogar de ancianos o en una residencia para mayores. Todas estas restricciones tienden a eliminar a los ancianos de la muestra. Simplemente el requisito de que los participantes en el estudio se presenten en una oficina o clínica para monitoreo regular puede impedir la participación de ancianos frágiles o de aquellos que carecen de transporte.

Es realmente difícil hacer ensayos clínicos cuando los pacientes son complicados, o presentan múltiples problemas de salud, por lo que el proceso se simplifica si se excluye a ciertos pacientes. Sin embargo, la población del estudio debería reflejar la población que luego será tratada en el mundo real, sobre todo si se está estudiando un medicamento que será utilizado por adultos ancianos y con problemas de salud.

Los autores del estudio llaman la atención de los reguladores y de los investigadores para incluir a adultos mayores en los ensayos clínicos y poder analizar si los tratamientos afectan a las personas mayores de manera distinta que a los participantes más jóvenes.

<http://newoldage.blogs.nytimes.com/2011/08/19/clinical-trials-neglect-the-elderly/?pagemode=print>

INTERNACIONAL: LA DEPRESIÓN ES MÁS COMÚN EN MUJERES CON VIH

A tenor de los resultados de un estudio presentado en el II Taller Internacional sobre VIH y Mujeres, se observan tasas más elevadas de depresión y ansiedad en mujeres con VIH que reciben atención médica rutinaria que en hombres en las mismas condiciones, con independencia de si estas mujeres están tomando o no terapia antirretroviral (TARGA) de gran actividad. Este estudio, realizado en Europa Occidental y Canadá, también ha concluido que la población femenina sin experiencia previa en el uso de tratamientos antirretrovirales tuvo una tasa ligeramente más elevada de depresión y ansiedad combinadas que las pacientes con VIH pretratadas.

Es conocido que la incidencia de depresión y ansiedad es más alta en personas con VIH, hecho que a menudo se relaciona con el impacto psicológico de convivir con una enfermedad crónica todavía estigmatizada en el ámbito social. Si bien estudios anteriores apuntaban ya a una mayor prevalencia de depresión en mujeres seropositivas que en hombres seropositivos, de acuerdo con los investigadores del estudio, menos del

25% de los ensayos sobre depresión en personas con VIH presentaron sus resultados según el sexo de los participantes y solo el 7% de los estudios de depresión se basaron únicamente en mujeres.

Los investigadores del estudio consideran que sus hallazgos respaldan la necesidad de establecer una estrategia de cribado regular y manejo clínico de la ansiedad y la depresión para todas las pacientes con VIH.

– **Bayon C, Robertson K, Wolf E, et al.** *The prevalence of a positive screen for anxiety and/or depression in HIV-1 infected women across Western Europe and Canada: the CRANium study. 2nd International Workshop on HIV & Women. January 9-10, 2012, Bethesda, Maryland. Abstract O-01.*

BÉLGICA: EL PLAN NACIONAL PARA LAS ENFERMEDADES RARAS Y LA ATENCIÓN AL PACIENTE.

Tras casi dos años de trabajo, el comité de gestión creado por el Ministerio de Asuntos Sociales y Salud Pública belga, ha publicado el informe final que establece no menos de 42 recomendaciones para la adopción de un plan nacional para las enfermedades raras.

Titulado: *Un marco para las acciones políticas globales integradas sobre salud y bienestar para aquellos pacientes con enfermedades raras*, estas recomendaciones establecen claramente el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes de enfermedades raras mediante acciones médicas y sociales, y mediante la regulación de gobierno y la ética.

En Bélgica, la atención a las personas con enfermedades raras depende de la opinión de los asesores médicos. Reunirse con estos asesores médicos cada cinco años puede ser una experiencia traumática, difícil; e incluso humillante e inhumana que puede destruir psicológicamente al enfermo. Algunos pacientes llegan a dejar su tratamiento una semana antes solo para demostrar que están realmente enfermos. Esta es la clase de situación que proporcionan las bases del debate sobre la atención centrada en el paciente.

Según Claude Sterckx de *Muco Belgique* y presidente del grupo de trabajo sobre la atención centrada en el paciente, el sistema recomendado crearía una mejoría en la situación porque la atención centrada en el paciente proviene de

las necesidades causadas por la enfermedad. Se definiría una lista de necesidades para cada enfermedad y el paciente tendría progresivamente el derecho al acceso según esas necesidades, siguiendo ciertos criterios. Esto no eliminaría la noción de ser evaluado por un médico experto, pero se tenderían puentes por la distinta atención, evaluación y sistemas de financiación, mediante el uso de herramientas comunes. Los pacientes no pueden seguir a merced de distintos departamentos. Las recomendaciones finales están siendo revisadas por expertos del Servicio Federal Pública Salud pública.

<http://www.eurordis.org/es/content/el-plan-nacional-belga-para-las-enfermedades-raras>

INDIA: UN AÑO SIN CASOS DE POLIOMIELITIS

La India parece haber interrumpido la transmisión del poliovirus salvaje cumple un año sin poliomieltis desde su último caso, una niña de 2 años del estado de Bengala Occidental, que contrajo el virus el 13 de enero de 2011.

La India se consideraba en un tiempo como el epicentro mundial de la poliomieltis, pero si todas las investigaciones de laboratorio pendientes de devolución dan un resultado negativo, en las próximas semanas se considerará oficialmente que la India ha interrumpido la transmisión autóctona del poliovirus salvaje. Así, el número de países con poliomieltis endémica, que son aquellos que nunca han logrado interrumpir la transmisión autóctona del poliovirus salvaje, se reducirá a un mínimo histórico de tres: Pakistán, Afganistán y Nigeria.

Sin embargo, es preciso conducirse con cautela. La India debe mantener una vigilancia meticulosa y un alto grado de inmunización de la población infantil contra el poliovirus salvaje con el fin de protegerse contra cualquier importación de la poliomieltis hasta que se logre la erradicación mundial. En 2011, en Pakistán y Afganistán se han observado unos aumentos alarmantes en los casos de poliomieltis, y el poliovirus de Pakistán volvió producir infecciones en China (que no había registrado casos de poliomieltis desde 1999). En África, la transmisión de la poliomieltis sigue activa en Nigeria, Chad y la República

Democrática del Congo, con brotes en África occidental y central en los últimos 12 meses; esto debe recordar al mundo que mientras haya casos de poliomielitis en cualquier lugar, la enfermedad sigue siendo una amenaza en todas partes.

La escala de las actividades de la erradicación en la India es increíble: todos los años, más de 170 millones de niños menores de 5 años son vacunados en dos campañas nacionales de vacunación, y hasta 70 millones de niños son vacunados varias veces mediante campañas especiales en las zonas de mayor riesgo; todo el esfuerzo requiere cerca de 1.000 millones de dosis de vacuna oral contra la polio al año.

La India es uno de los principales donantes para la erradicación de la poliomielitis y cuenta en gran parte con financiación propia. Una vez tratadas todas las muestras pendientes (heces de niños con parálisis flácida aguda y muestras de aguas residuales) si no se detecta el poliovirus salvaje se considerará que la poliomielitis en la India ya no es endémica.

ESPAÑA: ESTUDIO SOBRE ADQUISICIÓN Y USO DE MEDICAMENTOS SIN RECETA

La consultora *Kantar Worldpanel* acaba de lanzar el primer estudio continuo sobre hábitos de adquisición y uso de medicamentos de venta libre y productos de parafarmacia, que permite ahondar en el conocimiento del consumidor sobre cuidado de la salud, así como medir la evolución y las tendencias del mercado a lo largo del tiempo.

El primer análisis extraído del estudio, y basado en los grupos terapéuticos definidos por el BOT+, destaca los medicamentos más presentes en los hogares españoles y que son los específicos para combatir los síntomas de la gripe y el resfriado como los antitusivos (39,6%), los preparados faríngeos (15,8%) o nasales (9,7%). El resto de productos más habituales son los analgésicos, (28,3%), los antisépticos (12%) y los laxantes (11%).

Sobre los hábitos generales de consumo de medicamentos, los datos reflejan que cuatro de cada diez hogares españoles han comprado algún medicamento de venta libre en el último año, y lo han hecho adquiriendo una media de cinco unidades. Sin embargo no todos gastan

por igual: solo un 20% de la población concentra el 60% de todo el gasto que se realiza en el mercado.

En cuanto a sus actitudes frente a la salud, en el 51% de los hogares reconoce que debería cuidar más su salud y dos de cada tres creen que es muy importante llevar una dieta sana. Sobre su opinión respecto a los medicamentos, dos de cada diez consumidores (17%) prefieren el medicamento a la prevención, y una tercera parte usa simultáneamente medicina tradicional y natural.

En base a estos resultados, *Kantar Worldpanel* ha clasificado los hogares según su forma de cuidarse en seis tipos: el grupo más amplio (representan al 20% de los hogares) es el de los "Health Basics" (*salud básica*), que se cuidan preocupándose únicamente por los males comunes de la sociedad actual, es decir, comen sin sal, sin cafeína y controlan su colesterol. Los "Health Balanced" (*salud equilibrada*), que representan el 18%, cuidan su salud con prevención y una dieta sana, mientras que los "Health Naturals" (*salud natural*) (17%), buscan la salud a través de hábitos 100% naturales. Con actitudes opuestas se encuentran los "Health Utopics" (*salud utópica*), que representan al 15% y a pesar de saber que deberían cuidar su salud, no lo hacen de manera activa; los "Not Concerned" (*no implicados*), con un 16%, que anteponen el placer a la prevención y prefieren acudir a los medicamentos cuando los necesitan. Por último se encuentran los "Health Innovators" (*innovadores en salud*), que prueban todos los productos lanzados al mercado para mejorar su salud y suponen el 14%.

<http://www.kantarworldpanel.com>

Plantas medicinales en el tratamiento de alteraciones hepatobiliares (VI): Achicoria y Milenrama

María Emilia Carretero-Accame

Se dedican éste y el próximo artículo, penúltimo y último respectivamente, de la serie dedicada a las plantas medicinales útiles en el tratamiento de afecciones hepatobiliares, a tres especies botánicas pertenecientes a la familia *Asteraceae* (Compuestas): milenrama y achicoria, y diente de león. A ellas se atribuyen, entre otros, efectos coleréticos y colagogos. Los considerados principios activos en las tres plantas son semejantes, lactonas sesquiterpénicas y polifenoles.

Achicoria

Cichorium intybus L. es una planta herbácea, perenne, de 50 a 120cm de altura, de la familia de las Compuestas, con tallos erectos, glabros o hispídicos, con ramificación muy irregular. Las hojas basales, en roseta, de 10 a 30 cm de largo, son dentadas a pinnatífidas. Las hojas caulinares sésiles, lanceoladas, íntegras o dentadas. Presenta capítulos axilares y terminales, peciolados o sésiles con flores azules todas liguladas. El fruto es un aquenio de 2-3 mm de largo e irregularmente anguloso. Se trata de una planta que crece espontáneamente junto a los caminos y carreteras, en terrenos secos.

Los órganos subterráneos de esta planta se emplean en alimentación como fuente de carbohidratos. Las raíces de especies mejoradas son to-

rrefactadas a 130-140°C para ser utilizadas como sucedáneos del café. La planta entera y las hojas se emplean en fresco.

Las raíces desecadas contienen un elevado porcentaje de inulina (50-60%) polisacárido constituido por unidades de fructosa en número variable, de 2 a 60, en uniones beta(2-1) y con una glucosa terminal. En este caso concreto de la achicoria, la cadena de fructosas presenta ramificaciones.

Se ha detectado además la presencia de lactonas sesquiterpénicas (lactucina y lactupicrina) a las que debe su amargor, ácidos fenólicos (ácidos clorogénico e isoclorogénico, cafeico), chalconas dihidroxiladas y tetrahidroxiladas, cumarinas (escopoletina, 6,7-dihidroxicumarina), esteroides (un heterósido de beta-sitosterol) y triterpenos (lupol). En las semillas se ha detectado la presencia de abundantes compuestos polifenólicos, principalmente derivados del **ácido dicafeoilquinico (ADCQ)**.

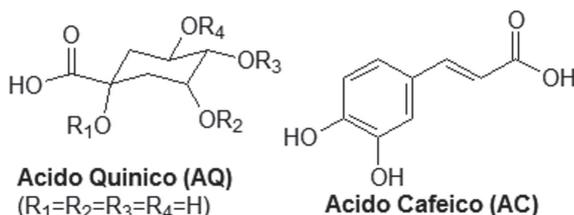
En medicina tradicional se ha empleado por vía oral para mejorar las funciones hepatobiliares por su acción colagoga y colerética, para facilitar la eliminación renal de agua, por sus propiedades digestivas para disminuir el hinchamiento epigástrico, digestiones lentas, eructos y flatulencias y en el tratamiento del sobrepeso.

Mediante ensayos experimentales la achicoria ha demostrado poseer actividad hepatoprotectora, antioxidante, hipoglucemiante, hipocolesterolemiante, diurética e inmunomoduladora.

Se pueden considerar dos tipos de acciones farmacológicas, unas debidas a su contenido en inulina y otras que son consecuencia de las actividades de los compuestos fenólicos, si bien en no pocas ocasiones ambas acciones confluyen en un mismo efecto final.

La inulina, tras su ingestión no es digerida en la parte superior del aparato digestivo (no es metabolizada por glucosidasas del intestino delgado) por lo que llega inalterada al intestino grueso. En la parte inicial del colon es metabolizada por la microflora intestinal transformándola en cadenas cortas de ácidos carboxílicos, L-lactato, CO₂, hidrógeno y otros metabolitos.

Algunos autores consideran a la inulina como prebiótico al actuar como sustrato que permite



Derivado	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Cinarina (1,3-ADCQ)	AC	AC	H	H
3,4-ADCQ	H	AC	AC	H
3,5-ADCQ	H	AC	H	AC
4,5-ADCQ	H	H	AC	AC

el crecimiento de diversos microorganismos en el intestino. La administración de preparados de raíz de achicoria enriquecidos con extractos de contenido polifenólico procedentes de otras partes de la planta, parece mejorar esta actividad y además contribuir a su potencial antioxidante. También parece mejorar la absorción mineral y disminuir los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado realizado con 20 voluntarios sanos se comprobó que la administración durante tres semanas de 20 g/día de inulina aislada de achicoria, incrementaba considerablemente el contenido total de anaerobios y de especies de *Lactobacillus*, disminuyendo considerablemente los niveles de amoniaco y de la actividad beta-glucuronidasa. El estudio confirmó que la achicoria no ejerce ningún efecto laxante aunque se apreció, en algunos de los voluntarios tratados, un incremento de la flatulencia.

En otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado sobre personas ancianas que padecían estreñimiento, la administración diaria de 15 g de inulina de achicoria incrementó el contenido total de bacterias fecales, así como de bifidobacterias, tras 28 días de tratamiento. En este caso, los pacientes tratados con el preparado de inulina (n=25), mostraron sentirse satisfechos con el tratamiento, tras la aplicación de escalas autorizadas de valoración de la calidad de vida, observando una reducción en las dificultades para defecar aunque, como en el caso anterior, se observó un incremento en la flatulencia que no fue motivo suficiente para suspender el tratamiento. Otros ensayos similares demuestran su buena tolerabilidad.

Por otra parte, la inulina presenta importantes propiedades desde el punto de vista de la alimentación. Su escaso poder edulcorante, bajo contenido en calorías y no cariogenicidad hace que pueda ser considerado una fibra soluble de elevado interés dietético.

Como ya se ha comentado, no solo es la inulina, abundante en las raíces, la responsable de los efectos beneficiosos de esta planta medicinal. Los componentes de tipo fenólico presentes en mayor concentración en la parte aérea de *Cichorium intybus*, contribuyen de manera significativa principalmente por sus propiedades antioxidantes.

El extracto metanólico de la raíz, administrado intragástricamente a ratas, en dosis de 250 a 500 mg/kg, demostró un efecto hepatoprotector

frente a la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono con una potencia mayor incluso a silimarina.

Ensayos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el extracto metanólico de las hojas y sus componentes fenólicos (derivados del ácido cafeico), podrían mejorar la homeostasis energética a través de la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) pues se ha observado que mejoran la captación de la glucosa por los adipocitos e inhiben la adipogénesis, a través de mecanismos que implican una mayor sensibilidad a la insulina.

En ratas, se ha comprobado que la planta entera, administrada junto a la dieta, puede proteger del estrés oxidativo y la toxicidad hepática inducida por precursores de nitrosaminas (nitrito sódico y clorpromazina). Las evaluaciones realizadas en los animales tratados confirmaron que es capaz de prevenir el incremento en transaminasas, colesterol y contenido total de lípidos, así como la disminución de enzimas antioxidantes.

Estudios recientes realizados también en ratas han demostrado que la administración junto a la dieta de un extracto etanólico de semillas de achicoria enriquecido en ácidos cafeoilquínicos, es capaz de normalizar la glucemia y el índice de aterogenicidad en animales tratados con una dieta rica en colesterol, fructosa y aceite de soja oxidado. Asimismo es capaz de incrementar el estatus antioxidante.

Por otra parte, extractos de raíz de achicoria han demostrado poseer actividad antiinflamatoria *in vitro* e *in vivo* en diferentes modelos de artrosis en animales. Recientemente se han publicado los primeros resultados de un ensayo clínico controlado frente a placebo cuyo objetivo era determinar la seguridad y tolerabilidad, así como la eficacia, de un preparado de raíz de achicoria en enfermos con artrosis de cadera o rodilla. Se administraron dosis de 600, 1200 y 1800 mg/día del extracto durante un mes, evaluando el resultado mediante la aplicación de escalas contrastadas de valoración al principio y al final del tratamiento. Los pacientes tratados con el preparado de achicoria mostraron mejoría en sus síntomas y una buena tolerabilidad.

La presencia en la raíz de achicoria de diferentes compuestos de naturaleza fenólica, incluidas cumarinas, parece ser responsable del efecto ligeramente antitrombótico y antiinflamatorio observado tras la administración de "café de achicoria" por 27 voluntarios sanos durante una semana.

Según la primera edición de 1998 de la Comisión E alemana, los preparados de achicoria pue-

den emplearse para estimular el apetito y en casos de dispepsia.

En cuanto a la posología se debe indicar que, salvo otra prescripción, la dosis media es de 3 g/día de raíz pulverizada.

El consumo de hasta 10 g/día de inulina de achicoria resulta bien tolerado en voluntarios sanos. No conviene administrar preparados de achicoria en caso de cálculos biliares sin consultar previamente al médico.

Milenrama o aquilea

La milenrama es una planta perteneciente a la familia de las Compuestas, originaria de Asia, Europa y Norte América. En la actualidad está ampliamente distribuida por todo el hemisferio Norte.

Linneo asignó a esta especie vegetal el nombre de *Aquillea millefolium* L. en alusión a sus propiedades farmacológicas como cicatrizante de las heridas del héroe troyano Aquiles "Achilles" y a su morfología, por la gran segmentación de sus hojas, "mille folium". Se trata de una especie herbácea, perenne, cuya taxonomía es sumamente compleja debido a su gran polimorfismo (poliploidia).

Las hojas, de color verde-grisáceo, son sésiles y muy vellosas especialmente en el envés. Están finamente divididas en lóbulos lineales que finalizan en una punta blanquecina. Las flores agrupadas en capítulos se sitúan en el extremo del tallo. Cada cabezuela consiste en un receptáculo que alberga de 4 a 5 flores liguladas, de color blanco en el caso de las subespecies medicinales.

En fitoterapia se emplean tanto las flores solas (*flos*) como toda la parte aérea en floración (*herba*). Su gran capacidad de adaptación al medio que la rodea incide de manera drástica no solo en su morfología sino también en su composición química que puede variar considerablemente de unas subespecies a otras, razón por la cual solo unos pocos taxones cumplen los requisitos exigibles por la Farmacopea.

Según Farmacopea Europea, la droga desecada debe contener al menos 2 ml/kg de aceite esencial y un contenido en proazulenos, expresados como camazuleno, no menor del 0,02%.

En el aceite esencial se han identificado los siguientes compuestos: cariofileno, azuleno y camazuleno, linalol, borneol, acetato de bornilo, alcanfor, limoneno, terpinen-4-ol, alfa-terpineol, beta-pineno, alfa-tuyona y 1,8 cineol entre otros. Se han identificado además en la droga lactonas sesquiterpénicas del tipo guayanólidos: aquili-

cina (proazuleno), aquilina, leucodina y del tipo germacranólidos: milefina, dihidropartenólido y aquilifolina; flavonoides (luteína, apigenina y sus glucósidos; flavonoles metoxilados y varios C-glicosilflavonas); taninos; ácidos fenólicos (cafeico y derivados dicafeoilquínicos, ácido clorogénico y ácido salicílico); vitaminas (ácidos ascórbico y fólico); cumarinas; saponinas; esteroides; aminoácidos; ácidos grasos y políinos.

Tradicionalmente se le atribuyen propiedades astringentes, antiespasmódicas y cicatrizantes. En algunas zonas de Europa se emplea en forma de infusión y tinturas para el tratamiento de afecciones hepato biliares y gastrointestinales debido a sus propiedades antiinflamatorias, espasmolíticas y antimicrobianas. Por su sabor amargo también se emplea como estimulante del apetito.



Aunque no existen datos clínicos con milenrama como monofármaco que avalen su utilización, diversos estudios realizados *in vitro* e *in vivo* con animales de experimentación han demostrado algunas de estas propiedades.

Parece probable que las propiedades antiflogísticas sean debidas a su contenido en sesquiterpe-

nos, sus efectos espasmolíticos a la presencia de flavonoides, sus propiedades antimicrobianas a la presencia del aceite esencial y a las lactonas sesquiterpénicas y sus efectos sobre la función hepato-biliar a la presencia de derivados del ácido cafeico (ácidos dicafeoilquínicos), de forma semejante a lo que ocurre en el caso de *Cynara scolymus*.

Una fracción del extracto metanólico de *A. millefolium* enriquecida en ácidos dicafeoilquínicos (48%) y un glucurónido de luteolina (3,4%) incrementó el flujo biliar de forma dosis dependiente en hígado perfundido de rata anestesiada. Este efecto resultó ser dos o tres veces más potente que el observado con cinarina a las mismas dosis.

En ratones con hepatitis inducida por D-galactosamina y lipopolisacárido, la administración intraperitoneal de un extracto metanólico seco a dosis de 150, 300 y 600 mg/kg de peso corporal, redujo significativamente los niveles de transaminasas en comparación con el grupo de animales control. El tratamiento previo disminuyó significativamente la mortalidad.

De igual forma, la administración intraperitoneal de diferentes extractos de la droga a ratas tratadas con tetracloruro de carbono o paracetamol, redujo de manera significativa las lesiones hepáticas inducidas por estos agentes hepatotóxicos.

Se han demostrado además sus propiedades antiinflamatorias por vía tópica que parecen ser consecuencia de la acción de los sesquiterpenos sobre los metabolitos del ácido araquidónico. También se han confirmado los efectos del extracto metanólico (20%) y de fracciones enriquecidas en ácidos dicafeoilquínicos (48,8%) o en flavonoides (11%: apigenina-7-O-glucosido, rutina y luteolina-7-O-glucosido), sobre enzimas que intervienen en la degradación del tejido conectivo. Mediante ensayos *in vitro* se ha comprobado que dichos extractos inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (ENH) y metaloproteasas (MMP-2 y -9) de forma dosis dependiente.

Al encontrarse estas proteasas implicadas en procesos de inflamación crónica de la piel como psoriasis y dermatitis atópica y, en procesos inflamatorios que afectan al aparato digestivo como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, la administración por vía oral de preparados de milenrama podría mejorar este tipo de patologías. Sin embargo no existen ensayos clínicos que avalen esta hipótesis.

Igualmente, mediante el test de la formalina en ratas, se ha evaluado el efecto analgésico dosis

dependiente inducido por el extracto acuoso de la planta al ser administrado oralmente. Por los resultados obtenidos parece ser una actividad de tipo central.

En animales con úlcera inducida por ácido acético, la administración oral de un extracto hidroalcohólico de esta droga consiguió regenerar la mucosa gástrica dañada. Los autores del trabajo relacionaron este efecto con la presencia de flavonoides en el extracto.

También se han verificado sus propiedades espasmolíticas en órgano aislado atribuyendo igualmente dicha actividad al contenido flavonoídico.

En otros ensayos se han demostrado sus propiedades antioxidantes que parecen estar relacionadas con su contenido en compuestos fenólicos. Por ejemplo, infusiones de capítulos florales pulverizados son capaces de proteger eritrocitos y leucocitos del daño oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno. Se observó que el preparado de milenrama incrementaba las actividades de enzimas antioxidantes como catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, reducía el contenido de glutatión y disminuía la peroxidación lipídica en las células tratadas. Igualmente se han demostrado actividades antiproliferativas sobre líneas celulares de cáncer. En cuanto a sus propiedades antimicrobianas diversos extractos obtenidos a partir de la droga y el aceite esencial han demostrado ser activos frente a diversas bacterias, hongos y protozoos.

Se utiliza por vía oral para el tratamiento sintomático de trastornos digestivos como flatulencias epigástricas, digestiones lentas, eructos y como coadyuvante en el tratamiento del dolor consecuencia de las alteraciones funcionales del aparato digestivo. Por vía tópica se emplea en afecciones dermatológicas y como trófico protector.

La EMA acepta el empleo tradicional de milenrama por vía oral en caso de pérdida temporal del apetito y en el tratamiento sintomático de espasmos gastrointestinales leves, distensión abdominal y flatulencia. También aprueba el uso de la infusión en caso de espasmos leves asociados a la menstruación. En aplicación tópica para tratar heridas superficiales pequeñas. ESCOP indica además su empleo por vía tópica en inflamaciones leves de piel y mucosas, como repelente de insectos y para baños de asiento en dolores pelvianos en la mujer. Por su parte la Comisión E alemana aprueba su empleo por vía oral para el tratamiento de trastornos digestivos, dolores abdominales de tipo calambre y pérdida de apetito.

En cuanto a la posología la EMA recomienda para adultos y ancianos:

- Para pérdida del apetito y trastornos gastro-intestinales leves:
 - 2-4 g de droga cortada, en infusión (250 ml de agua), tres o cuatro veces al día entre las comidas. De 1,5 a 2 g en el caso de las flores, 2 veces al día.
 - 5-10 ml de zumo obtenido por expresión de la droga fresca, dos o tres veces al día.
 - 2-4 ml de extracto líquido, tres veces al día.
 - 2-4 ml de tintura (etanol 45% V/V), tres veces al día.
 - 4,3 ml (= 4,2 g) de tintura (etanol 31,5% V/V), cuatro veces al día.
 - En el caso de pérdida de apetito los preparados deben administrarse 30 minutos antes de las comidas. Si los síntomas persisten mas de 2 semanas debe consultarse al médico.
- Para espasmos leves asociados a la menstruación: 1-2 g de droga en infusión (250 ml

de agua), 2-3 veces al día. Si los síntomas se mantienen mas de una semana debe consultarse al médico.

- Uso tópico: 3,5 g de droga cortada en infusión (1,5 g en caso de las flores) (250 ml de agua), 2-3 veces al día aplicado en forma de compresas. ESCOP recomienda además: 2-4 ml de tintura (1:5, etanol 45%), 2-4 ml de extracto fluido (1:1, etanol 25%), baño preparado con 100 g de droga en 20 l de agua.

Se trata de una planta muy bien tolerada y segura, sin embargo la presencia de lactonas sesquiterpénicas podría provocar alergias en personas sensibles a esta planta o a otras de la misma familia Compuestas. Se han escrito algunos casos de dermatitis de contacto.

Por falta de estudios, EMA desaconseja su empleo en niños menores de 12 años. En adolescentes menores de 18 años solo bajo supervisión médica. Tampoco se recomienda en embarazo y lactancia por falta de estudios que garanticen su seguridad.

Bibliografía

- **Atta AH, Elkoly TA, Mouneir SM et al.** Hepatoprotective effect of methanol extracts of *Zingiber officinale* and *Cichorium intybus*. *Indian J Pharm Sci* 2010, 72(5): 564-70.
- **Benedek B, Kopp B.** *Achillea millefolium* L. s.l. revisited: Recent findings confirm the traditional use. *Wien Med Wochenschr* 2007, 157 (13-14): 312-314.
- **Csupor-Löffler B, Hajdú Z, Zupkó I et al.** Antiproliferative effect of flavonoids and sesquiterpenoids from *Achillea millefolium* s.l. on cultured human tumour cell lines. *Phytother Res* 2009, 23(5): 672-6.
- **EMA:** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500115468.pdf [acceso 6-02-2012]
- **EMA:** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/09/WC500115470.pdf [acceso 6-02-2012]
- **Hassan HA, Yousef MI.** Ameliorating effect of chicory (*Cichorium intybus* L.)-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats. *Food Chem Toxicol* 2010, 48(8-9): 2163-9.
- **Jurgo ski A, Ju kiewicz J, Zdu czyk Z, Król B.** Caffeoyl-quinic acid-rich extract from chicory seeds improves glycemia, atherogenic index, and antioxidant status in rats. *Nutrition*. 2011 Oct 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID:22014632.
- **Lemmens-Gruber R, Marchart E, Rawnduzi P, et al.** Investigation of the spasmolytic activity of the flavonoid fraction of *wvw* s.l. on isolated guinea-pig ilea. *Arzneimittelforschung* 2006, 56(8): 582-8.
- **Marteau P, Jacobs H, Cazaubiel M et al.** Effects of chicory inulin in constipated elderly people: a double-blind controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2011, 62(2):164-70.
- **Muthusamy VS, Saravanababu C, Ramanathan M et al.** Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B and regulation of insulin signalling markers by caffeoyl derivatives of chicory (*Cichorium intybus*) salad leaves. *Br J Nutr* 2010, 104(6): 813-23.
- **Olsen NJ, Branch VK, Jonnala G et al.** Phase 1, placebo-controlled, dose escalation trial of chicory root extract in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord* 2010, 11: 156.
- **Saied S, Shah S, Ali Z et al.** Chemical constituents of *Cichorium intybus* and their inhibitory effects against urease and alpha-chymotrypsin enzymes. *Nat Prod Commun* 2011, 6(8): 1117-20.
- **Schumacher E, Vigh E, Molnár V et al.** Thrombosis preventive potential of chicory coffee consumption: a clinical study. *Phytother Res* 2011, 25(5): 744-8.
- **Slavin J, Feirtag J.** Chicory inulin does not increase stool weight or speed up intestinal transit time in healthy male subjects. *Food Funct* 2011, 2(1): 72-7.
- **Benedek B, Geisz N, Jager W et al.** Choleric effects of yarrow (s.l.) in the isolated perfused rat liver. *Phytomedicine* 2006, 13 (9-10): 702-706.
- **Benedek B, Kopp B, Melzig F.** *Achillea millefolium* L. s.l. – Is the anti-inflammatory activity mediated by protease inhibition?. *J Ethnopharmacol* 2007; 113 (2): 312-317
- **Thomé OW.** *Achillea millefolium*. Flora von Deutschland Österreich und der Schweiz. http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/thome/band4/tafel_121.html

Plan Nacional de Formación Continuada

CUESTIONES PARA RECORDAR

El **cáncer** es una enfermedad heterogénea, se han descrito alrededor de 200 tipos, aunque sólo cuatro de ellos (mama, pulmón, colorrectal y próstata) aglutinan la mitad de los casos. El cáncer es la segunda causa de muerte en los países industrializados. Un 30% de las muertes por cáncer se relacionan con el tabaco y otro 30% con la dieta y la obesidad. Los **factores de riesgo** descritos para algunos tumores son la edad (el riesgo se va incrementando progresivamente); el género (puede estar relacionado con la exposición a carcinógenos, pero también con la capacidad detoxificadora de cada sexo); la raza (que puede condicionar la diferente evolución de un mismo tipo de cáncer); el estilo de vida (actividad física, embarazos, lactancia, influyen en la incidencia del cáncer); la exposición a carcinógenos (destacando la profesional a sustancias químicas o radiaciones, el alcohol y el tabaco, elementos de la dieta –ya sea propios del alimento o relacionados con su elaboración–; ciertos grupos de medicamentos, algunos agentes infecciosos; y factores hereditarios)

Las alteraciones sobre el DNA que dan lugar a las neoplasias son **mutaciones de genes que activan o inhiben el crecimiento celular**. El desarrollo de una neoplasia está mediado por la acumulación de defectos en un número crítico de genes en el núcleo celular, que van a provocar la división descontrolada de la célula, la presencia de cambios en la diferenciación celular, resistencia a los mecanismos de apoptosis y capacidad para invadir el estroma tisular y los vasos linfáticos y sanguíneos, dando lugar a metástasis.

En el proceso de carcinogénesis se han descrito dos etapas:

- a) **Iniciación** que es usualmente rápida, irreversible y como resultado de una lesión en el DNA (usualmente mutaciones causadas por un carcinógeno: químico, viral, bacteriano, radiación, etc.)
- b) **Promoción**, corresponde a la etapa en la que se perpetua la proliferación y expansión clonal de las células que ya han sido iniciadas en la transformación maligna. En esta etapa se producen nuevas alteraciones en el genoma mediadas por algunos agentes promotores, si bien en algunos casos algunas de las lesiones producidas pueden ser reversibles. En esta etapa es

necesaria la repetición del efecto de los agentes promotores a lo largo del tiempo.

Cuando un grupo de células tumorales adquiere un cierto volumen se produce una situación de hipoxia tisular. Puesto que esta masa celular precisa garantizar la llegada de oxígeno y nutrientes, En respuesta a la hipoxia tisular se induce la síntesis de diferentes citocinas y factores de crecimiento entre ellos el VEGF que estimulan el reclutamiento de células endoteliales y la generación de una estructura nueva vascular. Este proceso se denomina **angiogénesis tumoral**.

Los **antitumorales** de que disponemos actualmente pueden:

- **actuar sobre el ADN**, como los *agentes electrofílicos* (mostazas nitrogenadas, azaridinas, metanosulfonatos, metilhidrazina, nitrosoureas y complejos de platino), *intercalantes* (antraciclina, isoquinolinas, inhibidores selectivos de topoisomerasas), que interfieren los procesos de transcripción y replicación del ADN (especialmente en células en rápida división o bien alteran de forma irreversible el ANN mediante la formación de radicales libres (*desnaturalizantes*).
- **bloquear de procesos celulares esenciales** por su similitud con elementos fisiológicos (*antimetabolitos*, análogos de bases nucleicas y análogos del ácido fólico), favoreciendo la inducción de la apoptosis.
- **actuar sobre los reguladores celulares**, *inhibiendo las tirosininasas* asociadas a los receptores de los factores de crecimiento, actuando sobre los receptores de retinoides, o alterando la dinámica de los microtúbulos (alcaloides de la Vinca, taxanos o eribulina).
- **actuar sobre factores hormonales** asociados a algunos tipos de cáncer, ya sea antagonizando dichos factores o bien bloqueando la síntesis hormonal mediante inhibición enzimática.
- El avance de la biotecnología farmacéutica ha facilitado la obtención de **fármacos biológicos** (anticuerpos monoclonales, citocinas) capaces de **interferir de forma específica con las vías de señalización tumoral** o actuar de forma igualmente específica sobre la respuesta inmune del sujeto.

	TELÉFONOS	HORARIO
Información e inscripciones (Centro de atención telefónica) cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
Línea Directa del PNFC ⁽¹⁾ pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
Secretaría Técnica Administrativa ⁽²⁾ secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h V: 9:00-14:00

DIRECCIONES DE INTERÉS	
Cuestionarios / Sugerencias	CGCOF / PNFC C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 MADRID
Sección de Formación en Portalfarma	http://cursos.portalfarma.com
Plataforma de formación on line	http://formacion.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	Distribución	Envío de cuestionarios
Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (8 cursos)			
<i>Curso 2.- Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos (2ª Ed)</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 01/2012	7/2012
<i>Curso 3.- Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 01/2012	7/2012

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA

(*) Créditos asignados

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA	
Curso: FUNDAMENTOS DE LA TERAPÉUTICA MEDICAMENTOSA	8,4
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS INFECCIOSOS Y PARASITARIOS SISTÉMICOS	13,8
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS NEOPLÁSICOS E INMUNOLÓGICOS	13,8
BÚSQUEDA Y MANEJO DE INFORMACIÓN EN BOT PLUS	3

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
XV CONGRESO DE OFIL <i>http://www.ofil2012.es/</i>	1-3 de marzo de 2012	Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos	Cádiz		
8TH WORLD MEETING ON PHARMACEUTICS, BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY <i>www.worldmeeting.org/</i>	19-22 de marzo de 2012		Estambul Turquia		it@apv-mainz.de Tel: ++49 /6131/976985
INFARMA 2012: CONGRESO EUROPEO DE FARMACIA, MEDICAMENTOS Y PARAFARMACIA <i>http://www.portalferias.com/infarma-2012-madrid_8804.htm</i>	20-22 de marzo de 2012		Madrid		
AAPS WORKSHOP ON LIPID-BASED DELIVERY FOR IMPROVING DRUG ABSORPTION: MECHANISTIC UNDERSTANDING AND PRACTICAL <i>http://www.aaps.org/Lipids/</i>	23-24 de abril de 2012		Baltimore Estados Unidos		DanielB@aaps.org
6TH EUROPEAN CONFERENCE ON RARE DISEASES AND ORPHAN PRODUCTS (ECRD 2012) <i>www.eurordis.org/es/rare-disease-news-events</i>	23-25 de mayo de 2012		Bruselas Bélgica		
CURSO DE POSTGRADO: ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD EN FORMULACIÓN OFICIAL Y MAGISTRAL <i>http://www.ub.edu/tecnofarm</i>	4-8 de junio de 2012	Facultad de Farmacia Universidad de Barcelona	Barcelona		iciriza@ub.edu / apoza@ub.edu Tel: 934024543 Fax: 934035936
IWPCPS-14 (INTERNATIONAL WORKSHOP ON PHYSICAL CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICAL SOLIDS) <i>http://www.assainternational.com/workshops/iwpcps_14/iwpcps_14.cfm</i>	25-28 de junio de 2012		Barcelona		workshops@assainternational.com
6TH EUROPEAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY Europharma2012	17-20 de julio de 2012		Granada		Tel: +34 93 510 10 05 Fax: +34 93 510 10 09 ephar2012@viajesiberia.com
10th International Nanomedicine and Drug Delivery Symposium (NanoDDS'12) <i>http://nanodds2012.com</i>	28-30 de octubre de 2012		Atlantic City New Jersey Estados Unidos		minko@rci.rutgers.edu

Una puerta abierta a la innovación y a la funcionalidad

con más servicios y prestaciones

La apuesta del **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** por la **innovación** y el **desarrollo**

mejoras técnicas

- **En el sistema de actualizaciones: ahora, más rápidas y configurables por el usuario.** BOT Plus 2.0 se actualiza cada 1-4 días por Internet, se puede comprobar de forma automática y visualizar en la pantalla inicial.
- **En compatibilidad:** con los sistemas operativos actuales (Window 7, Windows Server 2008).
- **En las mejoras para su uso en red:** multipuesto sin necesidad de instalación en el servidor.
- **En su adecuación** a la pantalla del usuario (ordenadores, tabletas, etc.).
- **En su rapidez de ejecución:** se ha mejorado la velocidad de las consultas, así como la exportación e impresión de listados.
- **En las actualizaciones configurables:** el usuario puede elegir cuándo y cómo actualizar.

ampliación de contenidos

- Sistema de **consulta de cambios de precios.** Consulta anticipada de los cambios de precios previstos.
- Sistema de **mensajes de advertencias:** mayor potencialidad, nueva estructura y más contenidos, con advertencias de tipo farmacológico y administrativo, también con mensajes para el paciente.
- **Pictogramas de advertencia:** de gran ayuda en el momento de aconsejar al paciente, o los relacionados con fotosensibilidad, conducción, farmacovigilancia, embarazo y dopaje.
- Actualización inmediata de los **precios de financiación**, tanto en el ámbito nacional como autonómico.
- **Búsquedas libres:** se añaden nuevos campos sobre los que buscar (fecha de inclusión en el SNS, PVP sin IVA, código ATC completo de principios activos).
- **Con capacidad para**
 - Realizar el **seguimiento de cambios** de código nacional y nombre de los medicamentos. BOT Plus 2.0 relaciona el código o nombre actual con el anterior.
 - **Control de la dosificación** con dosis máximas y mínimas diarias.
- Sistema documental con todas las **fichas técnicas permanentemente actualizadas.**
- Exhaustiva base de datos de **interacciones.**
- **Evolución de los servicios de Atención Farmacéutica**, con alta capacidad de explotación y exportación de los resultados.

Colección Consejo Digital: BOT Plus 2.0,
BOT Plus Web y la revista PAM
(en formato impreso y digital)

Colección Consejo Clásica: BOT Plus 2.0,
BOT Plus Web, Catálogo de Medicamentos,
Catálogo de Productos de Salud y la revista PAM
(en formato impreso y digital)



Atención al Colegiado
902 460 902
914 312 689



Para más información
www.portalfarma.com