



351

Panorama Actual Med. 2012;
36 (Marzo): 129-224

Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

**Telaprevir (Incivo®),
en hepatitis C**

**Abiraterona (Zytiga®),
en cáncer de próstata**

**Asenapina (Sycrest®),
en trastorno bipolar**

**Asesoramiento
farmacéutico en
dermatitis seborreica**

**Resultados
económicos de
un programa
para aumentar la
adherencia en el
tratamiento del VIH**



Infarto de miocardio

Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia

libro
on line



- Capítulo 1. Fármacos analgésicos
- Capítulo 2. Terapéutica del dolor
- Capítulo 3. Terapéutica de la migraña y otras cefaleas
- Capítulo 4. Antiparkinsonianos y otros fármacos en trastornos del movimiento
- Capítulo 5. Terapéutica de la enfermedad de Parkinson y otros movimientos anormales
- Capítulo 6. Fármacos antiepilépticos
- Capítulo 7. Terapéutica de las epilepsias
- Capítulo 8. Fármacos antipsicóticos
- Capítulo 9. Terapéutica de la esquizofrenia y otras formas de psicosis
- Capítulo 10. Fármacos contra el Alzheimer, otras demencias y otros trastornos neuropsiquiátricos
- Capítulo 11. Terapéutica de la demencia y de otros trastornos neuropsiquiátricos
- Capítulo 12. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos
- Capítulo 13. Terapéutica de la ansiedad y otras formas de neurosis. Insomnio y otros trastornos del sueño
- Capítulo 14. Fármacos antidepresivos
- Capítulo 15. Terapéutica de la depresión y otros trastornos afectivos
- Capítulo 16. Terapéutica de otros trastornos del sistema nervioso
- Capítulo 17. Aspectos galénicos de los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso

Este programa puede estar sujeto a leves modificaciones, en función de los requerimientos del propio curso

Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso

Curso 4

Y además...

2ª edición on line

Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos

Curso 3

Comienzo de los cursos
julio de 2012

Plazo de inscripción:
Del 20 de marzo hasta
el 1 de junio de 2012

Boletín de inscripción on line

en  portal.farma.com
organización farmacéutica colegial

En todos los cursos integrados en el Plan Nacional de Formación Continuada se solicita la acreditación oficial correspondiente

Información

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
c/ Villanueva 11, 7.ª planta. 28001 Madrid
Teléfono: 902 460 902 • 91 431 26 89
Correo-e: cac@redfarma.org

Para más
información |

 portal.farma.com
organización farmacéutica colegial

NÚM. 351 • MARZO 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	130
REVISIÓN	
– <i>Infarto de miocardio</i>	131
NUEVOS FÁRMACOS	
Nuevos principios activos	
<i>Nuevos principios activos en España</i>	
• Evaluados por AEMPS/EMA	139
• Comercializados	141
– <i>Telaprevir (Incivo®), en hepatitis C</i>	144
– <i>Abiraterona (Zytiga®), en cáncer de próstata</i>	154
– <i>Asenapina (Sycrest®), en trastorno bipolar</i>	164
<i>Nuevos fármacos en el mundo</i>	
• Nuevos principios activos	174
• Nuevas terapias avanzadas	175
– <i>Nuevos medicamentos huérfanos</i>	176
<i>Nuevos medicamentos en España</i>	
Estadísticas	183
Altas, bajas y modificaciones	184
Nuevas indicaciones terapéuticas	191
Alertas de la AEMPS	194
FARMACOVIGILANCIA	
– <i>Topiramato: malformaciones congénitas</i>	195
– <i>Somatropina: evaluación europea favorable</i>	195
– <i>Inhibidores de la bomba de protones: hipomagnesemia</i>	197
– <i>Aliskireno: reevaluación del balance beneficio-riesgo</i>	198
– <i>Instrucciones para la comunicación de incidencias con el etiquetado de los medicamentos que puedan provocar errores de medicación</i>	199
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	
– <i>9ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica (II): servicios de dispensación y seguimiento farmacoterapéutico</i>	203
ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE	
– <i>Dermatitis seborreica</i>	206
FARMACOECONOMÍA	
– <i>Influencia sobre resultados de las restricciones en el acceso a antipsicóticos</i>	210
– <i>Impacto económico de la combinación de rosiglitazona con metformina</i>	211
– <i>Resultados económicos de un programa para aumentar la adherencia en el tratamiento del VIH</i>	212
ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO	
– <i>Internacional: la anticoncepción hormonal es segura en mujeres con VIH</i>	214
– <i>Internacional: utilización de “líderes de opinión” por la industria farmacéutica</i>	214
– <i>Internacional: el ACTA pone en peligro el tratamiento con medicamentos genéricos</i>	215
– <i>Unión Europea: reducción del tiempo en el registro de medicamentos</i>	215
– <i>España: el entorno económico afecta negativamente a la creatividad</i>	216
PLANTAS MEDICINALES	
– <i>Plantas medicinales en el tratamiento de las alteraciones hepatobiliares (VII): diente de león</i>	217
FORMACIÓN CONTINUADA	222
CONGRESOS Y CURSOS	224

monodosis

• **Ansiolíticos; para no quedarse dormido.** La utilización de ansiolíticos ha aumentado durante los últimos años. Cada vez son más empleados para el tratamiento de las alteraciones del sueño. En España, alrededor de un 10% de las personas en edad adulta, recibe ansiolíticos. En las últimas décadas, se ha analizado en muchas ocasiones el perfil de efectos adversos de estos fármacos y posibles riesgos asociados a su utilización. Un reciente estudio ha analizado datos de 10.531 personas que recibieron ansiolíticos (mayoritariamente benzodiazepinas), durante una media de 2,5 años. Los investigadores concluyen que el riesgo de muerte por cualquier causa era 4,6 veces mayor cuando se recibían estos fármacos. El riesgo de cáncer se vio aumentado en un 35%. No obstante, se trata de un estudio con importantes limitaciones en su diseño, lo que no permite determinar la causalidad de las asociaciones establecidas. A pesar de ello, y tal y como recomiendan los autores, es fundamental valorar de forma adecuada los beneficios y riesgos de cualquier tratamiento farmacológico, y de este grupo terapéutico en particular, debiendo considerarse otras alternativas, como la terapia cognitiva-conductual para el insomnio crónico.

– **Kripke D, Langer R, Kline L.** Hypnotics association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;**2**:e000850doi:10.1136/bmjopen-2012-000850

• **Una vejez más ágil.** Según un reciente estudio publicado por investigadores japoneses, en el que participaron más de 14.000 personas de más de 65 años, los adultos que beben habitualmente té verde pueden permanecer, a edades avanzadas, más ágiles e independientes que quienes no lo hacen. El té verde contiene antioxidantes que ayudarían a evitar daños cerebrales que pueden conducir a enfermedades. Los autores analizaron los efectos del té verde en diferentes indicadores como los niveles de colesterol o el riesgo de cáncer y sobre la aparición de debilidad e incapacidad a medida que se produce el envejecimiento. Los resultados mostraron que quienes bebieron más té verde fueron menos propensos a desarrollar una incapacidad funcional o problemas con sus actividades diarias. No obstante, aunque el estudio tenía ciertos aspectos limitantes para las conclusiones, como la consideración del resto de hábitos de las personas analizadas (más sanos en aquellos que bebían más té), los autores apuntaron que, aun así, el riesgo se vio disminuido.

– **Tomata Y, Kakizaki M, Nakaya N, et al.** Green tea consumption and the risk of incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am J Clin Nutr* 2012;**95**:732-9

• **Buscando culpables de la crisis...de sobrepeso.** Durante los últimos años, han sido muchos los estudios que han analizado el papel de la fructosa en la alimentación. Las conclusiones han sido, en muchos casos, que su consumo excesivo, principalmente a través de refrescos que contienen este derivado de la fruta, acelera la aparición de la obesidad, entre otras alteraciones producidas, aunque este papel ha sido también discutido. Un reciente estudio, ha intentado revisar hasta qué punto, realmente, la fructosa es responsable del sobrepeso y la obesidad que vive el mundo occidental. La conclusión de los autores canadienses que han realizado el trabajo, apunta a la culpabilidad de la cantidad ingerida, más que al tipo de azúcar en concreto, tras analizar 41 estudios publicados. Sin embargo, este trabajo sí confirma un importante papel en las alteraciones metabólicas existentes en la actualidad con incremento del riesgo de padecer diabetes o dislipemia.

– **Sievenpiper J, Souza R, Mirrahimi A, et al.** Effect of Fructose on Body Weight in Controlled Feeding Trials. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;**156**:4291-304

• **Parches de nicotina en embarazo.** Hoy en día, la mayoría de las mujeres sabe que fumar durante el embarazo puede causar problemas importantes como aparición de abortos o partos prematuros, bajo peso al nacer, anomalías congénitas, etc. Por ello, actualmente se aconseja a la embarazada que abandone por completo el hábito de fumar antes del tercer trimestre del embarazo. En ocasiones, si se necesita la ayuda de terapias de sustitución de la nicotina, consideradas menos perjudiciales para la mujer embarazada, que el propio tabaco, cuando ésta no puede abandonar el hábito por sí misma. Un reciente estudio ha analizado la utilización de parches de nicotina, en un estudio con más de 1.000 mujeres participantes. Los resultados no fueron demasiado concluyentes sobre los efectos adversos con esta terapia. Otros estudios recientes han concluido, sin embargo, que los hijos de mujeres que utilizaron chicles o parches de nicotina durante el embarazo tenían mayor riesgo de sufrir cólicos de la lactancia. En cualquier caso, las recomendaciones de los autores apuntan a la revisión de las guías para dejar de fumar durante el embarazo, para utilizar sólo aquellas intervenciones que tienen una evidencia de seguridad, como la terapia conductual.

– **Coleman T, Cooper S, Thornton J, et al.** A Randomized Trial of Nicotine-Replacement Therapy Patches in Pregnancy. *N Engl J Med* 2012;**366**:808-18.

Infarto agudo de miocardio

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

El síndrome coronario agudo (SCA) es el término operativo que describe una constelación de síntomas clínicos compatibles con isquemia miocárdica aguda. La causa principal es la ruptura y posterior complicación de una placa de ateroma que da lugar a una obstrucción del flujo sanguíneo coronario.

Dentro de este síndrome se distinguen 4 entidades:

- Angor inestable
- Infarto de miocardio (IAM)
- Insuficiencia Cardíaca aguda
- Muerte Súbita.

El IAM es la situación en la que existe necrosis de las células del miocardio como consecuencia de una isquemia prolongada. La definición de IAM incluye diferentes perspectivas relativas a las características clínicas, electro-

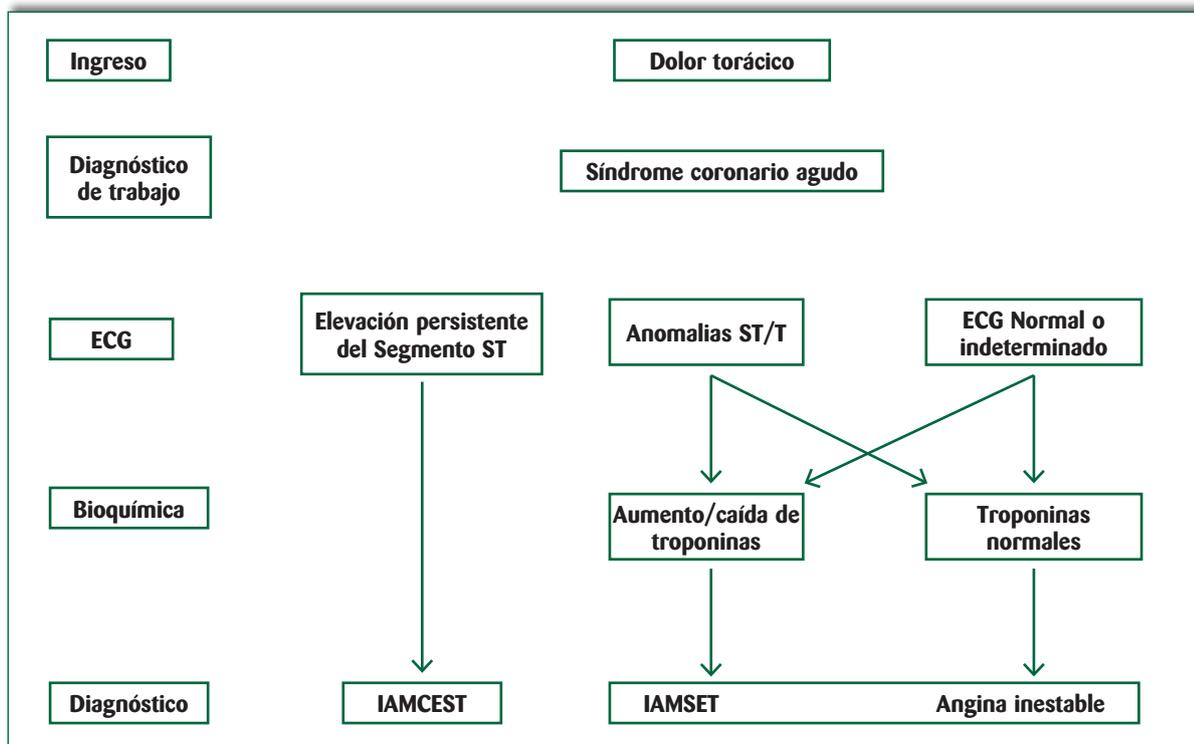
cardiográficas (ECG), bioquímicas y patológicas.

Se ha definido una clasificación más moderna y más operativa que tiene como objetivo orientar y agilizar el manejo inicial del paciente.

- SCA con elevación del ST (SCAcest)
- SCA sin elevación del ST (SCAsest)

La mayoría de los casos de SCA tienen su origen en la oclusión de una arteria coronaria importante. Las oclusiones coronarias y la reducción del flujo coronario suelen producirse por una alteración física de una placa aterosclerótica, con la consiguiente formación de un trombo oclusivo. La vasoconstricción y la microembolización coronaria concomitante también pueden ser su causa en cierta medida.

Existen multitud de situaciones, sin embargo, en las que se puede producir isquemia en ausencia de enfermedad coronaria arterioesclerótica, por disminución del aporte de oxígeno (espasmo coronario, disección aorta, etc...) o por aumento de las demandas (taquiarritmias por ejemplo).



Espectro de los síndromes coronarios agudos

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos de los registros coinciden en demostrar que el SCASEST es más frecuente que el SCACEST. La mortalidad hospitalaria es más elevada en los pacientes con IAM con elevación del ST. El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la tasa de muerte es 2 veces superior a los 4 años entre los pacientes con SCASEST que en los que tienen SCACEST.

Se ha observado que existen unos factores de riesgo predisponentes para tener un evento coronario agudo. Se describen factores de riesgo no modificables (edad, sexo, genética) y otros modificables, dentro de estos últimos están las dislipemias, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hipertensión arterial, obesidad y el estrés.

La variación circadiana, en el caso del SCACEST, existe una mayor incidencia en las primeras horas de la mañana. Este suceso puede explicarse por la combinación de la estimulación betaadrenérgica, la hipercoagulabilidad sanguínea y a la hiperreactividad plaquetaria.

Recientemente se han descrito nuevos marcadores de riesgo cardiovascular relacionados con estos procesos. Algunos ejemplos son la lipoproteína A, la hiperhomocisteinemia, el fibrinógeno o la Proteína C reactiva

FISIOPATOLOGÍA

El SCA es una manifestación de la arterioesclerosis en las arterias coronarias que pone en riesgo la vida de los pacientes. Normalmente se precipita por una trombosis aguda inducida por rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, lo que causa una reducción brusca y crítica del flujo sanguíneo. El riesgo de rotura de la placa depende de su composición y su vulnerabilidad (tipo de placa) y del grado de estenosis (tamaño de la placa).

En otros casos, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica por disminución del aporte sanguíneo (espasmo coronario o diseción de arteria coronaria) o por aumento de la demanda de oxígeno (taquiarritmias o enfermedades valvulares).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de estos eventos coronarios incluye una gran variedad de síntomas. Tradicionalmente se han distinguido varias presentaciones clínicas:

- Dolor anginoso de más de 20 minutos de duración
- Angina de nueva aparición.
- Desestabilización reciente de una angina previa estable
- Angina post-IAM.

La presentación clínica más característica es la angina de pecho. La angina típica se describe como un dolor opresivo, con sensación de aplastamiento y en menos ocasiones como un dolor quemante, que se localiza en la región retroesternal o precordial, y con frecuencia irradiado a la cara medial del brazo izquierdo o ambos brazos así como al cuello, mandíbula y/o región interescapular. En el SCACEST el dolor suele ser más intenso y con frecuencia con cortejo vegetativo asociado (náuseas, mareo, vómitos, palidez, frialdad cutánea, sudoración profusa, etc) y sensación de muerte inminente.

El dolor puede no ser intenso y, especialmente en pacientes ancianos, son frecuentes otras presentaciones como fatiga, disnea, mareos o síncope, con ausencia de dolor precordial.

Es importante identificar las circunstancias clínicas que pueden exacerbar o precipitar la aparición de estos eventos como anemia, infección, inflamación, fiebre o trastornos metabólicos o endocrinos.

Dentro de la exploración física del paciente se pueden encontrar distintos patrones. La exploración puede ser normal o auscultarse por ejemplo un 4º tono por disfunción diastólica isquémica. Si es una lesión importante se pueden encontrar datos de shock cardiogénico: hipoperfusión periférica, oliguria, hipotensión, disminución del nivel de conciencia.

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es la principal herramienta diagnóstica para la evaluación de pacientes con sospecha de SCASEST y SCACEST. Se debe realizar en los primeros 10 minutos tras el primer contacto médico y comparar este registro con ECG previos si es posible.

Las anomalías más frecuentes son las alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T. Los cambios en el segmento ST (ascenso o descenso) o en la onda T (negativización o pseudo-normalización de ondas T previamente negativas) durante las crisis de dolor son muy sugestivas de isquemia miocárdica.

La evolución clásica en SCACEST consiste en la aparición inicial de ondas T "picudas", seguidas tras unos minutos de supradesnivelación (ascenso) del segmento ST, pérdida de voltaje de la onda R con aparición de ondas Q "patológicas", con progresiva normalización del ST en horas/días e inversión progresiva y persistente de la onda T.

Biomarcadores

Las troponinas cardíacas desempeñan un papel central para establecer el diagnóstico, estratificar el riesgo y permitir diferenciar entre SCACEST y angina inestable.

Se realiza el diagnóstico de IAM cuando se elevan en sangre los marcadores más sensibles y específicos de necrosis: troponinas cardíacas y CPK-MB, que reflejan el daño en el miocardio pero no indican su mecanismo de aparición, de tal manera que un valor elevado sin evidencia clínica de isquemia obliga a buscar otras causas de lesión.

Como resultado de la necrosis miocárdica aparecen en el torrente circulatorio las proteínas: Mioglobina, Troponina T, Troponina I, Creatín Fosfo Kinasa (CK), Isoenzima MB (CK-MB) y Lactato deshidrogenasa (LDH).

En los pacientes con SCACEST se produce un aumento inicial de las troponinas dentro de las primeras 4 horas aproximadamente desde el inicio de los síntomas. La concentración de troponinas, en estos pacientes, puede permanecer elevada hasta 2 semanas. En los SCASEST, sin embargo, se produce una elevación menor de las troponinas, que suele desaparecer a las 48-72 horas.

También existen entidades clínicas que pueden elevar la concentración de troponinas entre las que se destacan los aneurismas aórticos con disección o la embolia pulmonar entre otras.

Técnicas de Imagen

- No invasivas: Entre las técnicas de imagen no invasivas, la ecografía es la modalidad más importante en el contexto agudo debido a su ra-

pidez y su disponibilidad. Con esta prueba se puede hacer un diagnóstico diferencial de una manera rápida con otras entidades que pueden tener la misma sintomatología (disección aórtica, embolia pulmonar) y nos permite calcular la función sistólica del ventrículo izquierdo, que es una variable pronóstica muy importante en pacientes con cardiopatía isquémica.

- Invasiva: La angiografía coronaria proporciona una información única en cuanto a la existencia de obstrucción del árbol coronario, y por tanto a la gravedad de la cardiopatía isquémica. De hecho sigue siendo la técnica de referencia. Esta prueba junto con los hallazgos del ECG y las anomalías regionales de la contractilidad de la pared, suelen permitir la identificación de la lesión causal. Las características angiografías típicas son excentricidad, bordes irregulares o borrosos, ulceración y defectos de llenado que indican la existencia de trombos intracoronarios.

Otras pruebas complementarias:

- Ergometría (Prueba de esfuerzo): El paciente es sometido a un esfuerzo progresivo mientras se monitoriza su frecuencia cardíaca, tensión arterial y registro electrocardiográfico. Las indicaciones generales de esta prueba incluyen la valoración diagnóstica- pronóstica de la cardiopatía isquémica, valoración de la capacidad funcional en otras enfermedades cardíacas, y la valoración terapéutica. Sobre todo en la enfermedad coronaria evidencia alteraciones cardiovasculares que no están presentes en reposo.
- Gammagrafía de perfusión miocárdica: Mediante la provocación de isquemia, con ejercicio o fármacos, y tras la infusión de isótopos se pueden analizar las alteraciones del flujo coronario.

Diagnóstico diferencial:

Existen diversas enfermedades cardíacas y no cardíacas que podrían simular estas entidades clínicas (SCACEST y SCASEST). Algunas enfermedades cardíacas crónicas subyacentes, como la miocardiopatía hipertrófica y las valvulopatías pueden asociarse a síntomas típicos de SCASEST, elevación de los biomarcadores cardíacos y cambios en el ECG.

ENTIDADES CLÍNICAS QUE SE ASEMEJAN A SCACEST					
Cardiaca	Pulmonar	Hematológica	Vascular	Gastrointestinal	Otras
Miocarditis	Embolia pulmonar	Crisis de anemia falciforme	Dissección aórtica	Espasmo esofágico	Discopatía cervical
Pericarditis	Infarto pulmonar	Anemia	Aneurisma aórtico	Esofagitis	Fractura costillas
Miocardiopatía	Neumonía, pleuritis		Enfermedad cerebrovascular	Úlcera péptica	Lesión muscular/inflamación
Valvulopatía	Neumotorax			Pancreatitis	Costocondritis
Traumatismo cardíaco				Colecistitis	Herpes Zóster

EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dado que el síndrome coronario agudo agrupa distintas entidades clínicas con sus correspondientes tratamientos, se han definido a lo largo de los años una guía de práctica clínica para el manejo de SCACEST y otra guía para el manejo de SCACEST.

Tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del ST

Un diagnóstico rápido y una estratificación temprana del riesgo en pacientes con SCACEST son importantes para identificar a aquellos en que una intervención temprana puede mejorar los resultados pronósticos.

Se ha identificado la edad avanzada, una clase Killip alta, la frecuencia cardíaca elevada, la presión sistólica baja y la localización anterior del infarto como los predictores independientes más importantes en cuanto al pronóstico de los pacientes.

En un primer momento el alivio del dolor es de suma importancia no sólo por razones humanitarias, sino también porque el dolor se asocia a la activación simpática, la cual causa vasoconstricción y aumenta la carga de trabajo del corazón. Los analgésicos más utilizados son los opiáceos intravenosos. Así mismo están contraindicados los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el alivio del dolor debido a su posible efecto pro-trombótico.

A) Restauración del flujo coronario:

La reperfusión farmacológica o mecánica (ICP) temprana debe practicarse durante las primeras 12 h de la aparición de los síntomas en pacientes con SCACEST.

- ICP primaria: Se define como angioplastia y/o implantación de *stents* sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante. Es la opción terapéutica de elección. Esta técnica es efectiva, ya que permite asegurar y mantener la permeabilidad coronaria, con lo que se evitan algunos riesgos de sangrado de la fibrinólisis. La ICP primaria también es el tratamiento de elección en pacientes en shock.
- ICP facilitada: Se define como el tratamiento de reperfusión farmacológico administrado antes de una ICP programada al objeto de acortar el retraso hasta la realización de la ICP. Para esta indicación se ha utilizado la dosis completa de tratamiento lítico con un inhibidor de glucoproteína (GP) IIb/IIIa.
- ICP de rescate: Se define como la ICP realizada en una arteria coronaria que sigue ocluida a pesar de tratamiento fibrinolítico.

Tratamiento antitrombótico adjunto a las ICP.

Aspirina: Una vez se considera probable el diagnóstico de SCACEST se deben administrar cuanto antes. Se iniciará con dosis de 150-325mg v.o. o si no es posible 250-500mg i.v. Después se prescribirá una dosis de mantenimiento de 75-160mg v.o.

Clopidrogel: Se administrará este medicamento lo antes posible a todos los pacientes con IAMCEST sometidos a una ICP. Dosis de carga de 600mg y dosis de mantenimiento de 75mg al día.

Antagonistas de la GP IIb/IIIa: Estos fármacos bloquean la fase final de la agregación plaquetaria. Se han realizado estudios de eficacia sobre todo con *abciximab* con distintos resultados.

Heparina: Es el tratamiento anticoagulante estándar durante los procedimientos de la ICP. Se administra en bolo i.v. comenzando, generalmente, con una dosis de carga de 100U/kg.

Otras moléculas: Se han empleado otras moléculas para el tratamiento antitrombótico como la *bivalirudina* o *Fondoparinax* con distintos resultados.

B) Tratamiento fibrinolítico:

La fibrinólisis reduce la mortalidad, mejora la función ventricular izquierda, reduce la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva y de shock cardiogénico y en general disminuye las complicaciones del infarto derivadas de un daño miocárdico extenso como la rotura cardiaca, la fibrilación auricular, la taquicardia o fibrilación ventricular y el bloqueo auriculo-ventricular.

Se ha observado un impacto significativo sobre la mortalidad sobre todo en los pacientes que reciben el tratamiento en las 12 primeras horas del inicio de los síntomas.

Los fibrinolíticos son fármacos que actúan activando el plasminógeno, este se transforma en plasmina, sustancia capaz de degradar la fibrina, principal componente del coágulo. Estos fármacos se administran por vía intravenosa.

Existen distintos fármacos fibrinolíticos entre los que destacan la *estreptoquinasa (sk)*, *alteplasa (t-pa)*, *reteplasa (rt-pa)* y *tecteplasa (tnk)*. Se ha de tener precaución con el uso de la *sk* ya que pueden aparecer reacciones alérgicas, que no suelen ser graves.

El principal riesgo de los fibrinolíticos es la aparición de Accidentes cerebrovasculares (ACV) en un pequeño pero significativo tanto por ciento.

Se ha discutido el uso de la fibrinólisis pre-hospitalaria solo en poblaciones en las que el retraso en el traslado a un centro con ICP esté justificado y sea mayor de una hora.

C) Tratamiento médico

Betabloqueantes: Las guías están de acuerdo en iniciar el betabloqueo i.v en paciente con taquicardia, hipertensión o dolor resistente a opiáceos tras el SCACEST. Se usan fármacos con vida media corta como el *esmolol* aunque también se han utilizado *propranolol*, *atenolol* o *metoprolol*. Los betabloqueantes disminuyen la extensión del IAM, la mortalidad a corto y largo plazo, la tasa de reinfarto y de isquemia recurrente.

Nitratos: La perfusión de nitroglicerina mejora el dolor y los síntomas de congestión pulmonar por su efecto vasodilatador venosos. Sin embargo no se ha demostrado un efecto beneficioso del uso sistemático de nitratos en la fase inicial del SCACEST por lo que se debe suspender cuando los síntomas han remitido.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina: El uso de IECAS iniciada, desde el primer día, reduce la mortalidad en las siguientes 4-6 semanas en un porcentaje significativo. El tratamiento se ha demostrado seguro y bien tolerado. Se debe iniciar en las primeras 24h y se prefieren fármacos con vida media corta como el *captopril* para ir elevando progresivamente.

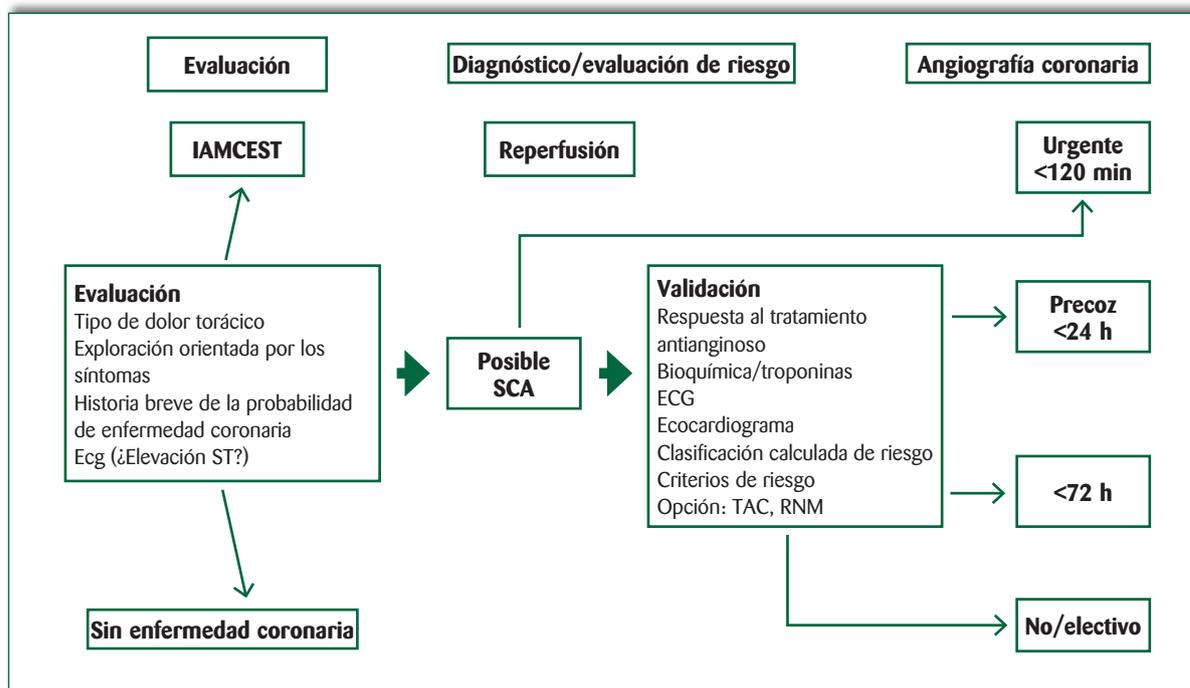
Antagonistas del calcio: El empleo de estos fármacos no ha demostrado mejorar el pronóstico y no se recomienda su uso en la fase aguda del SCACEST.

Tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST

El SCASEST es una enfermedad coronaria inestable propensa a las recurrencias isquémicas y otras complicaciones que pueden conducir a la muerte o al IAM a corto plazo. El manejo, que incluye tratamientos farmacológicos antiisquémicos y antitrombóticos y diversas estrategias de revascularización, se debe adaptar al riesgo de cada paciente individualmente.

A) Fármacos antiisquémicos

Este grupo de fármacos reduce el consumo miocárdico de oxígeno (disminuyendo la frecuencia cardiaca, la presión arterial o deprimiendo la contractilidad ventricular izda) o aumentan el aporte miocárdico de oxígeno.



Algoritmo de toma de decisiones en el SCA

Bloqueadores beta: Este grupo de fármacos al disminuir la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad del corazón reducen el consumo miocárdico del mismo. Aunque diversos estudios han demostrado que la administración de beta-bloqueantes no es beneficiosa en pacientes con SCASEST en las primeras 8h.

Nitratos: El efecto venodilatador de este grupo hace que exista una reducción en la precarga miocárdica y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a disminución del consumo miocárdico. El uso de estos medicamentos de forma intravenosa se ha demostrado más efectiva que de forma oral. Los nitratos están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, vardenafilo o tadalafilo).

Bloqueadores de canales de calcio: Estos medicamentos son fármacos vasodilatadores que dependiendo de la clase química al que pertenezcan, tienen más o menos efecto vasodilatador. Las tres subclases de bloqueadores de calcio son: dihidropiridinas (*nifedipino*), benzodiacepinas (*diltiazem*) y las fenilalquilaminas (*verapamilo*). Algunos de estos tienen además efectos directos en la conducción auriculoventricular (AV) y la frecuencia cardiaca.

B) Fármacos antiplaquetarios:

El tratamiento antiplaquetario debe instaurarse lo más precozmente posible después del diagnóstico de SCASEST, al objeto de reducir el riesgo de complicaciones isquémicas agudas y la recurrencia de episodios aterotrombóticos.

Ácido acetil salicílico (AAS): Reduce significativamente la incidencia de IAM recurrente o muerte. Se inicia con dosis de carga de 125-300mg y se prosigue con dosis de mantenimiento de 75-100mg diarios.

Inhibidores del receptor P2Y: La reducción del riesgo de IAM y ACV ha sido significativa desde el uso de estos fármacos junto con la AAS. Dentro de este grupo de fármacos están el *clopidogrel* con una dosis de carga de 600mg y una dosis de mantenimiento de 75mg diarios, *prasugrel* que produce una inhibición plaquetaria más rápida y constante que el *clopidogrel* y *Ticagrelor* que al igual que el *prasugrel* tiene un inicio de acción más rápido y constante que el *clopidogrel* y además tiene un final de acción más rápido, de forma que la recuperación plaquetaria es más rápida.

En los pacientes que vayan a ser sometidos a una intervención quirúrgica se ha de contemplar la posibilidad de cambiar este tipo de tratamientos

por heparina de bajo peso molecular según la cirugía a realizar y el protocolo de actuación existente.

Inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa: Existen en el mercado tres inhibidores de este receptor y son el *abciximab*, *eptifibatida* y el *tirofiban*. Se ha llegado al acuerdo que este grupo de medicamentos se debe utilizar hasta después de haberse realizado la angiografía, dado que se ha visto un aumento de tasa de sangrados y trombocitopenias.

C) Anticoagulantes:

Los anticoagulantes se utilizan en el tratamiento de los SCASEST para inhibir la formación de trombina o su actividad y, de esta forma, reducir los episodios tromboticos. Hay evidencias de que la anticoagulación es efectiva, de manera que debemos realizar ambos procesos: anticoagulación e inhibición plaquetaria. La combinación de ambas es más efectiva aún.

- Inhibidores indirectos de la coagulación
 - Inhibidores indirectos de la trombina: Heparina no fraccionada (HNF); Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).
 - Inhibidores indirectos del factor Xa: HBPM; Fondaparinux.
- Inhibidores directos de la coagulación:
 - Inhibidores directos del factor Xa: Apixabán, Rivaroxabán, Otamixabán.
 - Inhibidores directos de la trombina: bivalirudina, dabigatrán.

Se recomienda la anticoagulación y el doble tratamiento antiplaquetario con AAS y un inhibidor de P2Y, como tratamiento de primera línea en la fase inicial de los SCASEST. LA anticoagulación debe limitarse a la fase aguda, mientras que el tratamiento antiplaquetario doble se recomienda durante 12 meses. Un tanto por ciento importante de pacientes con SCASEST con patología asociada, como fibrilación auricular con riesgo embólico moderado, válvulas cardíacas mecánicas o tromboembolia venosa, tienen indicación de anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K.

Fondaparinux: Se ha observado en distintos estudios una reducción de tasa de muertes, IAM o isquemia refractaria con el uso de este medicamento con respecto al uso de las heparinas clásicas. Su principal indicación es prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores, tratamiento de trombosis venosas profundas y/o embolias pulmonares, tratamiento

del SCASEST en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tto, tratamiento de la angina inestable o SCASEST en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): Las HBPM tienen diferentes propiedades farmacocinéticas y actividades anticoagulantes, y por lo tanto no son intercambiables. La mayoría de las HBPM están contraindicadas en caso de insuficiencia renal con una ACr < 30 ml/min. Las dosis de HBPM usadas en los SCASEST están ajustadas al peso corporal y normalmente se administran 2 veces al día. Las HBPM se usan habitualmente en el contexto de la angioplastia coronaria. En general tienen las mismas indicaciones que el fondaparinux.

Heparinas no fraccionadas (HNF): La ventana terapéutica de estos medicamentos es estrecha por lo que debe monitorizarse frecuentemente el TTPA, con un nivel diana óptimo de 50-70s, que corresponde a 1.5-2.5 veces el límite superior normal. Si los valores están por encima aumenta el riesgo de hemorragias.

Inhibidores directos de la trombina (bivalirudina): Este medicamento está aprobado su uso en pacientes que requieran una angioplastia de urgencia. Se puede usar conjuntamente con inhibidores de la GP IIb/IIIa para protección de isquemias post ICP.

D) Revascularización coronaria.

Este procedimiento terapéutico en los SCASEST alivia los síntomas, acorta el ingreso hospitalario y mejora el pronóstico. La indicación de revascularización miocárdica y la elección del manejo más adecuado (angioplastia o cirugía) dependen de muchos factores entre los que se incluyen el estado del paciente, comorbilidad, extensión y gravedad de las lesiones. En general el beneficio de una revascularización coronaria frente a un enfoque conservador está bien definido por la disminución de IAM o muertes cardiovascular en pacientes con SCASEST.

El momento óptimo para realizar la técnica (angiografía y revascularización) viene definido sobre todo por la gravedad de los pacientes, en aquellos que sean de muy alto riesgo, la actuación debe ser lo más temprana posible (<2h). Esto implica un traslado rápido de los pacientes a hospitales con instalaciones adecuadas (cate-

terismos). En el caso de pacientes con un riesgo medio- alto se debe realizar la angiografía en un periodo no superior a 24h.

Otra técnica posible de revascularización coronaria es la cirugía. La proporción de pacientes sometidos a cirugía de revascularización supone un porcentaje muy pequeño. En general, se ha llegado al acuerdo de esperar 48-72 h con los pacientes que tienen angioplastia de la lesión causal y además enfermedad coronaria grave.

CONCLUSIONES

- El síndrome coronario agudo se describe como una constelación de síntomas clínicos compatibles con isquemia miocárdica aguda cuya causa principal es la rotura de una placa de ateroma que da lugar a una obstrucción coronaria.
- La clasificación más actual en cuanto a actuación terapéutica es la que divide estos procesos en síndromes coronarios agudos con o sin elevación del ST.
- Se ha observado que la prevalencia de SCASEST es mayor aunque la mortalidad a corto y largo plazo es mayor en los SCACEST.
- La clínica más frecuente es la angina de pecho que se describe como un dolor opresivo, con sensación de aplastamiento, que se localiza sobre todo en la región retroesternal o precordial. En el SCACEST el dolor suele ser más intenso y con frecuencia con cortejo vegetativo asociado y sensación de muerte inminente.
- Dentro de las pruebas complementarias que se disponen para el diagnóstico en medio extrahospitalario, una de las más importantes por su rapidez diagnóstica es el ECG. Las anomalías más frecuentes son las alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T.
- Dentro del ámbito hospitalario los biomarcadores cardíacos, como las troponinas cardíacas desempeñan un papel central para establecer el diagnóstico, estratificar el riesgo y permitir diferenciar entre SCACEST y angina inestable.
- Existen unos modelos de actuación terapéutica, en forma de guías clínicas, para los pacientes que presenten un SCASEST y otro modelo para los pacientes que presenten un SCACEST.
- En el caso de SCACEST el tratamiento se basa en la revascularización coronaria, fibrinólisis del trombo y tratamiento médico. Sin embargo el tratamiento del SCASEST se basa en el tratamiento médico con fármacos antiisquémicos, antiplaquetarios, anticoagulantes y revascularización coronaria.

Bibliografía

- **Sociedad Europea de Cardiología.** Guía de práctica clínica para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012; **65(2)**: 173.e1-e55.
- **Sociedad Europea de Cardiología.** Guía de práctica clínica de manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardio. 2009; **62(3)**: e1-e47.
- **Thygesen K, Alpert JS, White HD.** Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2007; **28**: 2525-38.
- **Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA.** Highsensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-STsegment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem. 2010; **56**: 642-50.
- **Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N.** A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. Health Technology Assess 2007; **11(14)**: 1-178 .
- **Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR.** Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease. A Systematic Review. JAMA. 2007; **297**: 2018-24.

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	

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	Indicación autorizada	Huérfano
Fidaxomicina	Dificlir	FGK	05/12/2011	Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	
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
Pasireotida	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	Brecon	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	Teysono	Taiho	14/03/2011	Cáncer de estómago	
Telaprevir	Incivo	Janssen Cilag	21/07/2011	Hepatitis C	
Telavancina	Vibativ	Astellas	19/05/2011	Neumonía nosocomial	
Ulipristal¹	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 pre pandémica 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
Abiraterona	Zytiga		↑	↑			♣♣	Cáncer de próstata	Janssen Cilag		351
Apixabán	<i>Eliquis</i>						♣	Profilaxis tromboembolismo venoso	Bristol Myers Squibb		350
Asenapina	Sycrest						♣	Trastorno bipolar	Lundbeck		351
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
Linagliptina	<i>Trajenta</i>						♣	Diabetes mellitus de tipo 2	Boehringer Ingelheim		350
Telaprevir	Incivo	↑	↑				♣♣♣	Hepatitis C	Janssen Cilag		351
Ticagrelor	<i>Brilique</i>	↑	↑				♣♣	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 han 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 TERAPEUTICOS

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
J. Terapia antiinfecciosa sistémica	Telaprevir	Incivo	Janssen Cilag
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	Abiraterona	Zytiga	Janssen Cilag
	Belimumab	Benlysta	Glaxo Smith Kline
N. Sistema nervioso	Asenapina	Sycrest	Lundbeck
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	¹⁸ F Fluorodopa	Dopacis
Janssen Cilag	Abiraterona	Zytiga
	Telaprevir	Incivo
Lundbeck	Asenapina	Sycrest
ScheringPlugh	Corifolitropina alfa	Elonva

TELAPREVIR

▶ INCIVO® (Janssen Cilag)

HEPATITIS C

La hepatitis es un cuadro inflamatorio del hígado cuyo origen puede ser infeccioso (tanto viral como bacteriano), inmunológico (hepatitis autoinmune) o tóxico (alcohol, setas venosas o fármacos). Entre los virus susceptibles de provocar hepatitis, los específicamente relacionados (virus de la hepatitis, VH) se pueden agrupar en 7 tipos: A, B, C, D, E, F y G, aunque desde un punto de vista patológico, los más relevantes son A, B y C.

El cuadro clínico producido por todos ellos es muy variable, yendo desde formas completamente asintomáticas hasta cuadros graves de hepatitis fulminante o, en su forma crónica, algunas hepatitis virales (en especial la B, pero también la C y la D) se han relacionado con el desarrollo de cáncer hepático (hepatocarcinoma).

El VHC, anteriormente denominado virus de la hepatitis no-A no-B, fue identificado en 1988 y se clasifica dentro de la familia *Flaviviridae* y, específicamente, en el género *Flavivirus*. Se trata de un pequeño virus (en torno a 50 nm) con una única cadena de ARN, del que se han identificado 5 genotipos distintos. En Europa y EEUU, el más frecuente es el 1 (70% de los casos), seguido por el 2 y 3 (25%). El 4 en África del Norte y Central, el 5 en Sudáfrica y el 6 en el Sureste Asiático. En concreto, en Norte América predomina el genotipo 1a, seguido de 1b, 2a, 2b y 3a. En Europa predomina el genotipo 1b seguido de 2a, 2b, 2c y 3a.

El VHC se replica principalmente en los hepatocitos, aunque se ha sugerido la posibilidad de que también pueda hacerlo en linfocitos y monocitos. Las partículas virales circulantes se unen a receptores específicos presentes en la superficie de los hepatocitos, que habilitan la penetración del virus en el interior de la célula. Se ha sugerido que estos receptores podrían ser el

CD81 y el *SR-BI*. Sin embargo, dado que estos receptores están presentes en otros muchos tipos de células humanas, parece razonable que deban existir otros cofactores o co-receptores que resulten indispensables para justificar el tropismo específico del VHC hacia los hepatocitos.

Una vez en el interior del hepatocito, el VHC utiliza la maquinaria celular para replicarse. La expresión del ARN viral conduce a la síntesis de una única proteína (poliproteína) de gran tamaño (3.011 aminoácidos), que requiere de la acción de varias proteasas para dar lugar a las formas activas de las proteínas virales, que incluyen a tres proteínas estructurales (E) y a siete no estructurales (NS).

Las proteínas NS toman el ARN viral formando un complejo de replicación – *sistema replicón* – que es asociado a membranas ciplasmáticas modificadas. Concretamente, la proteína NS5B es una ARN polimerasa ARN dependiente que es responsable de producir la hebra de ARN complementaria – ARN(-) – que servirá de molde para fabricar las auténticas hebras de ARN viral – ARN(+) –, que a su vez podrán ser de nuevo replicados y traducidos, o bien empaquetados en las proteínas estructurales para formar nuevas partículas virales de VHC, que son liberadas mediante un proceso de exocitosis. La capacidad de replicación del VHC es enorme, calculándose en un billón (10¹²) el número de nuevos virus que son capaces de ser producidos durante un día en una persona infectada.

El hecho de que se trate de un virus ARN implica que el material genético es más inestable que el de los virus con ADN, por lo que la tasa de mutaciones es, también, mucho mayor. Obviamente, eso se traduce en una mayor facilidad para desarrollar resistencias a fármacos antivirales.

La prevalencia de la hepatitis C a nivel mundial se estima alrededor del 3-4%, pero en poblaciones de riesgo (hemofílicos que recibieron factores de coagulación antes de 1992 y adictos a drogas

por vía parenteral) se alcanzan valores que llegan al 70-90% y es responsable del 20% de las hepatitis agudas y más del 70% de las hepatitis crónicas. En España la prevalencia general se sitúa en el 1,2-1,9%, lo que supondría un número de personas infectadas de entre 500.000 y 900.000. De hecho, la hepatitis C es la enfermedad hepática más común en nuestro país.

La mayor parte de las infecciones agudas son asintomáticas. Alrededor del 60-85% de las infecciones agudas se cronicizan, de éstas, el 20-30% pueden evolucionar a cirrosis al cabo de 20-25 años, con un riesgo de evolución a carcinoma hepatocelular del 10% al cabo de cinco años, aunque el paciente se mantenga clínicamente estable; un 4-8% de los pacientes habrá muerto en ese periodo debido a problemas hepáticos.

Todo ello indica la magnitud del problema de salud pública que esta infección ocasiona. Las formas más graves y progresivas de hepatitis C aguda acontecen en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB) o el de la inmunodeficiente humana (VIH)¹, así como en pacientes trasplantados.

La infección se transmite principalmente mediante el contacto con la sangre de una persona infectada (transfusiones no controladas de sangre y hemoderivados; uso compartido de agujas; realización de tatuajes, piercing, acupuntura, etc., siempre que el material no esté debidamente esterilizado). Se considera que es el agente causal de más del 90 % de las hepatitis postransfusionales. La transmisión por vía sexual y materno-fetal es rara, aunque posible; en concreto, la transmisión por vía sexual representa menos del 2% de los casos y se da especialmente cuando existe sangrado o erosión de las mucosas durante la relación sexual. La escasa eficacia de las vías de transmisión sexual y materno-filial sugieren que el virus de la hepatitis C (VHC) no tiene una gran capacidad infectante, a diferencia de lo que ocurre con la el VHA y, especialmente, el VHB y el VIH.

Como ya se ha indicado, tras una fase aguda inicial en la cual alrededor de un 20% de las in-

fecciones se resuelven (negativización del VHC en sangre durante un año) de forma espontánea, la enfermedad se cronifica. La fase aguda dura entre 3 y 6 meses y no parece haber casos de curación espontánea más allá del periodo inicial de un año.

Los síntomas físicos como ictericia son raros, y el cansancio asociado a las hepatitis puede pasar inadvertido. La fase crónica puede alargarse 20 y 30 años sin más síntomas que algunas alteraciones de los marcadores hepáticos, especialmente los enzimas funcionales (transaminasas, especialmente). En los cuadros que evolucionan negativamente, se desarrolla una fase de fibrosis hepática que puede llegar a desembocar en cirrosis en unos años y posteriormente en cáncer de hígado.

El pronóstico es mejor cuanto más tempranamente se haya contraído la enfermedad, y esto independientemente de la viremia, que tampoco parece afectar a la evolución de la enfermedad y, quizá, sólo modifique lo potencialmente contagioso que es cada paciente.

A diferencia de lo que sucede con las hepatitis A y B, no se dispone por el momento de una vacuna frente a la hepatitis C y no hay evidencias que avalen la utilidad de la inmunoglobulina inespecífica. La medida más eficaz para reducir la posibilidad de contraer hepatitis postransfusional por VHC es la detección sistemática del virus en la sangre de los donantes de sangre mediante la determinación de los anticuerpos anti-VHC.

Definiendo la eficacia clínica del tratamiento como la eliminación del virus en sangre mantenida hasta un año después de finalizado el tratamiento, los fármacos que hasta ahora han demostrado una eficacia relativa en el tratamiento de las formas crónicas de la hepatitis C:

- **Interferón alfa** como tal o pegilado permite normalizar las transaminasas y disminuir la inflamación hepática en el 50% de los pacientes. Sin embargo, sólo se observa una respuesta persistente en menos de una cuarta parte de los tratados. Los pacientes más jóvenes sin cirrosis hepática y con niveles de viremia bajos son los que presentan una respuesta más favorable.

¹ Entre el 30% y el 50% de los pacientes con VIH están coinfectados por VHC.

- **Ribavirina** es un peculiar fármaco que dispone probablemente del espectro antiviral más amplio de todos los conocidos hasta ahora. Actúa tanto sobre virus ARN como ADN, destacando los virus gripales (tipos A y B) y los virus sincitiales respiratorios. También ha mostrado actividad frente a herpesvirus, retrovirus, virus de la hepatitis C y virus de la fiebre Lassa (un arenavirus), entre otros. En general, la adición de ribavirina parece incrementar entre tres y diez veces la respuesta al interferón alfa en los pacientes afectados por hepatitis C crónica. De ahí que la combinación de ribavirina con peginterferón alfa 1a o 1b (que han desplazado a las formas no pegiladas, por su mayor comodidad de uso) se haya convertido en el tratamiento estándar. De hecho, es el único utilizado. La eficacia global de la combinación supera ligeramente el 50% dependiendo del tipo de virus. En general, el virus 1b es el más difícil de curar y requiere tratamientos prolongados, de hasta un año. La respuesta es aproximadamente 50% para el genotipo 1, mientras que llega al 80% para los genotipos 2 y 3; en estos últimos se realiza tratamiento durante 6 meses.
- **Boceprevir** es la cabeza de serie² 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. Concretamente, actúan selectivamente previniendo la replicación de los virus 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.

ACCIÓN Y MECANISMO

El telaprevir es un agente antiviral, que actúa selectivamente previniendo la replicación de los

² Se considera al **boceprevir** como cabeza de serie del grupo al ser autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dos meses antes (18 de julio vs. 19 de septiembre de 2011) que el siguiente de la serie, el **telaprevir**.

virus de la hepatitis C (VHC). 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 (incluyendo cirrosis) que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no) solo o en combinación con ribavirina, incluyendo pacientes recaedores, respondedores parciales o con respuesta nula.

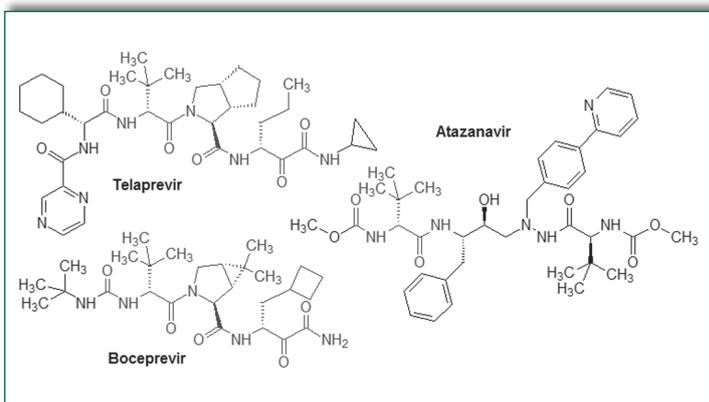
El fármaco actúa inhibiendo específicamente la proteasa NS3 implicada en el fraccionamiento de la poliproteína que es codificada por el ARN viral, impidiendo por tanto la replicación del VHC. Concretamente, el telaprevir se une de forma selectiva y reversible al sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139), bloqueándolo. La importancia que tiene este bloqueo enzimático viene determinada por el propio proceso de replicación del VHC en los hepatocitos humanos, ya que una vez en el interior estos, el VHC utiliza la maquinaria celular para replicarse. La NS3 es una de las tres proteasas no estructurales (NS) codificada por el ARN del VHC; su acción resulta trascendental para fragmentar la poliproteína formada por 3.011 aminoácidos que contiene las 10 proteínas – estructurales (S) o no (NS) – del VHC, para dar lugar a las formas funcionales de las proteínas virales y formar el complejo de replicación o *replicón*, implicado en la producción de nuevas hebras de ARN viral que serán encapsuladas en la cápside proteica.

El grado de capacidad inhibitoria del telaprevir sobre la proteasa NS3 no es igual para todos los genotipos de VHC. En este sentido, es máximo para el 1a, el 1b y el 2, pero es sustancialmente menor para el 3 y el 4.

La resistencia del VHC al telaprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones (V36, T54 y R155), que reducen entre 3 y 25 veces la sensibilidad al fármaco. Aún mayor resistencia confiere la mutación A156 y la doble sustitución V36+R155, asociada con una pérdida de la eficacia del telaprevir de más de 25 veces. En cualquier caso, todas las variantes resistentes al telaprevir mantienen su nivel de sensibilidad al interferón alfa y a la ribavirina.

ASPECTOS MOLECULARES

Telaprevir actúa como un falso sustrato para la proteasa NS3 del VHC. Emula la cadena peptídica que se une al sitio activo del enzima, formando un enlace covalente él y bloqueándolo. El fármaco está estrechamente relacionado con el boceprevir – tanto en términos moleculares como farmacológicos – y es conceptualmente próximo a otros inhibidores de proteasas virales, como la del VIH; en concreto, telaprevir y boceprevir guardan una evidente familiaridad química con los antirretrovirales saquinavir y, especialmente, atazanavir.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del telaprevir en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante tres ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doblemente ciegos³ y controlados con placebo, totalizando cerca de 2.300 pacientes con hepatitis C provocada por virus de la hepatitis C (VHC) de genotipo 1, diagnosticada clínica e histológicamente, tanto *naïve* (no tratados previamente con fármacos antivirales específicos) como tratados con anterioridad, pero con resultados no satisfactorios.

El estudio *ADVANCE (VX07-950-108; Jacobson, 2011)* comparó dos regímenes posológicos de tela-

³ Salvo en uno de ellos, en los que hubo una aleatorización parcial de los pacientes, con asignación específica de tratamiento a uno de los grupos.

previr en 1.088 pacientes *naïve* de Norte y Sudamérica, Europa e Israel, siendo un 58% varones, 88% de raza caucásica, de 47 años de media (39% \leq 45 años) y con un índice de masa corporal (IMC) medio de 27 kg/m², siendo en un 40% $<$ 25. Un 6,5% de los pacientes presentaban cirrosis hepática, las variedades de genotipos era 1a (58%) y 1b (42%); la mediana de la carga viral de partida o basal (antes del tratamiento) era de 2.000.000 (6,3 log₁₀) de copias de ARN viral/ml, estando un 23% por debajo de 800.000.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de las siguientes tres pautas posológicas:

- **TPR12/PR12:** 12 semanas con telaprevir (**T:** 750 mg/8 h; oral) más peginterferón alfa 2a (**P:** 180 µg/semana; SC) y ribavirina (**R:** 500 mg/12 h para pacientes de $<$ 75 kg y 600 mg/12 h para \geq 75 kg; oral), seguido de peginterferón alfa 2a y ribavirina durante otras 12 semanas adicionales (PR12), totalizando 24 semanas de tratamiento. El tratamiento con PR fue prolongado otras 24 semanas adicionales en los pacientes que no obtuvieron una respuesta viral rápida sostenida durante las primeras 4 y 12 semanas de tratamiento.
- **TPR8/PR16:** 8 semanas con telaprevir más peginterferón alfa 2a y ribavirina, seguido de peginterferón alfa 2a y ribavirina durante otras 16 semanas adicionales, totalizando 24 semanas de tratamiento. El tratamiento con PR fue prolongado otras 24 semanas adicionales en los pacientes que no obtuvieron una respuesta viral rápida sostenida durante las primeras 4 y 12 semanas de tratamiento.
- **PR48.** 48 semanas con peginterferón alfa 2a y ribavirina.

Como variable principal de eficacia se utilizó la *respuesta virológica sostenida*, definida como la inexistencia de carga viral detectable durante al menos 24 semanas tras el final del tratamiento (RVS24) planificado inicialmente. Como variables secundarias se establecieron la *respuesta virológica rápida* (RVR), definida como carga viral indetectable a la 4ª semana de tratamiento, y la *respuesta virológica rápida extendida* (RVRe), definida como una carga viral indetectable durante la 4ª y la 12ª semana. También se determinaron las tasas de recaída y los correspondientes valores de RVS24 en función de la carga viral basal, el estatus patológico hepático, la edad, el

IMC, la raza, la región geográfica del estudio y el estatus metabólico (diabetes o no).

Los resultados mostraron una RVS24 del 66,5% para TPR8/PR16, del 74,7% para TPR12/PR12 y del 43,8% para PR48. Por otro lado, la *respuesta viral rápida y generalizada* (RVRG), definida como la ausencia detectable de copias de ARN de VHC tras 24 semanas de tratamiento. Las correspondientes tasas de *respuesta viral rápida* (RVR) fueron del 66,5%, 67,8% y 9,4%, y las de *respuesta viral rápida extendida* (RVRe) fueron del 56,9%, 58,4% y 8,0%. Las tasas de *recaída* en los pacientes que experimentaron una respuesta viral rápida extendida (RVRe) fueron del 9,3%, 6,8% y 28,0%.

Considerando por subgrupos, los correspondientes valores de SVR24 para TPR8/PR16, TPR12/PR12 y PR48 fueron:

– Según carga viral basal:			
o <800.000 copias/ml ARN VHC:	78,8%	78,0%	69,5%.
o ≥800.000 copias/ml ARN VHC:	65,6%	73,7%	36,2%.
– Según estatus patológico hepático			
o Pacientes sin fibrosis:	78,9%	81,3%	51,7%
o Pacientes con cirrosis:	42,3%	61,9%	33,3%
– Según la edad del paciente:			
o ≤45 años:	73,4%	83,1%	51,7%
o >45 y ≤65 años:	65,3%	70,1%	38,0%
– Según índice de masa corporal (IMC)			
o IMC <25 kg/m ² :	71,7%	83,2%	43,8%
o ≥25 y <30 kg/m ² :	70,2%	67,4%	45,1%
o ≥30 kg/m ² :	61,6%	71,4%	41,4%
– Según la raza			
o Caucásica (blancos):	69,8%	75,1%	46,2%
o Afroamericanos (negros):	57,2%	61,5%	25,0%
– Región geográfica del estudio			
o Norteamérica:	66,5%	72,9%	41,6%
o Europa:	74,0%	76,9%	42,6%

– Estatus metabólico			
o Pacientes diabéticos:	47,8%	71,4%	28,6%
o Pacientes no diabéticos:	70,1%	74,9%	44,7%
– Polimorfismo genético IL28B			
o CC	84%	90%	64%
o CT	57%	71%	25%
o TT	59%	73%	23%

No se observaron diferencias por sexo.

El estudio *ILLUMINATE* (VX08-950-111A; *Sherman, 2011*) evaluó la eficacia de prolongar o no el tratamiento en pacientes *naïve* que habían experimentado una *respuesta viral rápida extendida* (RVRe). Para ello comparó dos regímenes posológicos de telaprevir en 540 pacientes que habían sido sometidos a 12 semanas de tratamiento con telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina y 8 adicionales de peginterferón y ribavirina. Los pacientes que alcanzaron una RVRe, fueron aleatoriamente asignados a continuar con peginterferón alfa y ribavirina durante 4 (TPR12/PR12) o 28 semanas adicionales (TPR12/PR36/RVRe+). Los que no alcanzaron una respuesta viral rápida extendida fueron directamente asignados a 28 semanas adicionales de tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina (TPR12/PR36/RVRe-).

El estudio fue desarrollado mayoritariamente (94%) en Norteamérica, siendo un 60% varones, 79% de raza caucásica, de 49 años de media (25% ≤ 45 años) y con un índice de masa corporal (IMC) medio de 28,1 kg/m², siendo en un 33% <25. Un 11,3% de los pacientes presentaban cirrosis hepática, las variedades de genotipos era 1a (72%) y 1b (28%); la mediana de la carga viral de partida o basal (antes del tratamiento) era de 3.200.000 (6,5 log₁₀) de copias de ARN viral/ml, estando un 38% por debajo de 800.000.

De los 540 pacientes, 352 (65%) alcanzaron una respuesta viral rápida extendida (RVRe) durante las 20 semanas de tratamiento inicial (12+8). Al final, las tasas de respuesta viral sostenida 24 semanas después del final tratamiento (RVS24) fueron del 92,0% (**TPR12/PR12**), 87,5% (**TPR12/PR36/RVRe+**) y 64,4 (**TPR12/PR36/RVRe-**)⁴,

⁴ La diferencia entre los resultados de TPR12/PR12 y de TPR12/PR36/RVRe+ no fue estadísticamente significativa, pero sí lo fueron las correspondientes entre aquellos y los de TPR12/PR36/RVRe-

mientras que las correspondientes tasas de recaída fueron del 5,7%, 2,6% y 11,3%. Considerando por subgrupos, los correspondientes valores de SVR24 para TPR12/PR12, TPR12/PR36RVR+ y TPR12/PR36RVR- fueron:

- Según carga viral basal:
 - o <800.000 copias/ml ARN VHC:

100,0%	79,4%	80,0%.
--------	-------	--------
 - o ≥800.000 copias/ml ARN VHC:

89,5%	89,7%	63,0%.
-------	-------	--------
- Según estatus patológico hepático
 - o Pacientes sin fibrosis:

95,7%	87,2%	66,7%
-------	-------	-------
 - o Pacientes con cirrosis:

66,7%	91,7%	33,3%
-------	-------	-------
- Según la edad del paciente:
 - o ≤45 años:

97,8%	91,3%	69,2%
-------	-------	-------
 - o >45 y ≤65 años:

90,3%	85,6%	63,0%
-------	-------	-------

No se observaron diferencias por sexo o IMC.

Por último, el estudio *REALIZE (VX-950-C216A; Zeuzen, 2011)* comparó dos regímenes posológicos de telaprevir en 663 pacientes con hepatitis C crónica insatisfactoriamente tratados anteriormente con interferón alfa y con ribavirina; los pacientes procedían de Norte y Sudamérica, Europa y Australia, siendo un 61% varones, 93% de raza caucásica, un 24% ≤ 45 años, con una mediana de peso de 82 kg y un 33% con IMC <25. Un 26% de los pacientes presentaban cirrosis hepática, las variedades de genotipos era 1a (54%) y 1b (48%); la mediana de la carga viral de partida o basal (antes del tratamiento) era de 4.000.000 (6,6 log₁₀) de copias de ARN viral/ml, estando un 11,5% por debajo de 800.000. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico era de 9,6 años y en cuanto al historial de respuesta al tratamiento previo, un 28% había obtenido una respuesta nula, otro 19% habían respondido parcialmente y otro 53% habían respondido bien inicialmente, pero habían recaído.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de las siguientes tres pautas posológicas:

- **TPR12/PR36:** 12 semanas con telaprevir más peginterferón alfa 2a y ribavirina, seguido de peginterferón alfa 2a y ribavirina durante otras 36 semanas adicionales, totalizando 48 semanas de tratamiento.

- **PR4/TPR12/PR32:** 4 semanas de peginterferón alfa y ribavirina, seguido de 12 semanas con telaprevir más peginterferón alfa 2a y ribavirina, seguido de peginterferón alfa 2a y ribavirina durante otras 32 semanas adicionales, totalizando 48 semanas de tratamiento.

- **PR48.** 48 semanas con peginterferón alfa 2a y ribavirina.

Los resultados mostraron una RVS24 del 64,3% para TPR12/PR36, del 66,3% para PR4/TPR12/PR32 y del 16,7% para PR48. Considerando por subgrupos, los correspondientes valores de SVR24 fueron:

- Según historial de respuesta previa⁵
 - o Respuesta nula:

25,2%	33,3%	5,4%.
-------	-------	-------
 - o Respuesta parcial:

59,2%	54,2%	14,8%.
-------	-------	--------
 - o Recaída:

83,4%	87,9%	23,5%.
-------	-------	--------
- *Con recaída previa:*
 - o Según carga viral basal:
 - <800.000 copias/ml ARN VHC:

95,2%	88,5%	25,0%.
-------	-------	--------
 - ≥800.000 copias/ml ARN VHC:

81,5%	87,9%	23,5%.
-------	-------	--------
 - o Según estatus patológico hepático
 - Pacientes sin fibrosis:

85,2%	87,5%	35,0%
-------	-------	-------
 - Pacientes con cirrosis:

82,1%	84,2%	13,5%
-------	-------	-------
 - o Según el genotipo del VHC:
 - 1a:

80,0%	87,0%	29,4%
-------	-------	-------
 - 1b:

87,0%	83,9%	19,4%
-------	-------	-------
- *Con respuesta previa nula:*
 - o Según carga viral basal:
 - <800.000 copias/ml ARN VHC:

66,7%	66,7%	50,0%.
-------	-------	--------
 - ≥800.000 copias/ml ARN VHC:

27,5%	31,9%	0,0%.
-------	-------	-------
 - o Según estatus patológico hepático
 - Pacientes sin fibrosis:

10,0%	66,7%	0,0%
-------	-------	------

⁵ La diferencia entre los resultados de TPR12/PR36 y de PR4/TPR12/PR32 no fue estadísticamente significativa, pero sí lo fueron las correspondientes entre aquellos y los de PR48.

• Pacientes con cirrosis:	19,2%	8,3%	10,0%
○ Según el genotipo del VHC:			
• 1a:	24,4%	30,2%	5,9%
• 1b:	37,0%	37,5%	5,0%
– Con respuesta previa parcial:			
○ Según carga viral basal:			
• <800.000 copias/ml ARN VHC:	50,0%	0,0%	0,0%.
• ≥800.000 copias/ml ARN VHC:	60,0%	55,5%	16,0%.
○ Según estatus patológico hepático			
• Pacientes sin fibrosis:	71,4%	54,5%	0,0%
• Pacientes con cirrosis:	33,3%	35,7%	20,0%
○ Según el genotipo del VHC:			
• 1a:	24,4%	30,2%	5,9%
• 1b:	37,0%	37,5%	5,0%
– Según polimorfismo genético IL28B (17,6% CC, 61,2% CT y 20,9% TT):			
○ Global:			
• CC:	75,6%	82,9%	29,4%
• CT:	62,7%	57,6%	15,5%
• TT:	53,8%	65,1%	13,3%
○ Con recaída previa:			
• CC:	84,8%	92,0%	33,3%
• CT:	84,7%	86,2%	20,0%
• TT:	86,7%	86,7%	30,0%
○ Con respuesta previa nula:			
• CC:	-	-	-
• CT:	31,1%	27,7%	5,6%
• TT:	25,0%	37,5%	6,7%
○ Con respuesta previa parcial:			
• CC:	66,7%	60,0%	20,0%

• CT: 66,7% 48,1% 20,0%

• TT: 66,7% 75,0% 0,0%

No se observaron diferencias por sexo, edad o IMC. Por otro lado, las tasas acumuladas de recaídas (recaída definida como un aumento de >1 log10 de carga viral desde el nivel más bajo detectado en el transcurso del estudio, o como un valor >100 copias/ml en aquellos que hubieran alcanzado valores <25 copias/ml) para los grupos de tratamiento TPR12/PR36, PR4/TPR12/PR32 y PR48, considerando el historial de respuesta previa, fueron:

– Respuesta nula: 51,4% 44,0% 10,8%.

– Respuesta parcial: 12,2% 20,8% 11,1%.

– Recaída: 1,4% 1,4% 5,9%.

Desde el punto de vista toxicológico, la incidencia de eventos adversos relacionados con el telaprevir fue del 94,7% vs. 92,5% con placebo (en ambos casos, asociados a peginterferón alfa y ribavirina); considerando exclusivamente los de grado ≥3 dicha incidencia fue del 23,8% vs. 12,3%, siendo valorados como graves en el 6,9 vs. 2,9%. El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento debido principalmente a eventos adversos fue del 14,2 vs. 4,1%. Los eventos adversos de grado ≥3 que se manifestaron con una frecuencia al menos un 1% mayor con telaprevir que con placebo fueron: anemia⁶ (4,8 vs. 0,8%), trombopenia (1,2 vs. 0,1%), erupciones exantemáticas (2,2 vs. 0,1%), prurito (1,3 vs. 0,1%) y linfopenia⁷ (4,5 vs. 0,9%). Adicionalmente, se registro hipopotasemia de grado ≥2 en el 1,6 vs. 0,3%, hiperuricemia de grado ≥2 en el 23,6 vs. 3,2%, aumento en los niveles de TSH por encima de los límites normales en el 8,1 vs. 5,8% e hipotiroidismo⁸ en el 1,5% vs. 0,1%.

Por otro lado, el grado de enfermedad hepática basal (previa al tratamiento con telaprevir) influyó signi-

⁶ Fue necesario reducir la dosis de ribavirina en un 21,6% de los pacientes durante el tratamiento conjunto con telaprevir, frenet a un 9,4% con placebo. Se requirió la realización de transfusiones sanguíneas en el 2,5 vs. 0,7% de los pacientes.

⁷ Grado 4.

⁸ La mayoría de los casos en pacientes con antecedentes previos.

ficativamente en la incidencia de eventos adversos graves, con 7,5 vs. 2,3% en pacientes sin fibrosis y 10,6 vs. 4,7% en pacientes con cirrosis. La correspondiente a eventos adversos de grado ≥ 3 fue del 23,2 vs. 12,6% en pacientes sin fibrosis y 35,2 vs. 10,9% en pacientes con cirrosis, en tanto que la frecuencia de suspensión de tratamiento por eventos adversos fue del 13,5 vs. 4,6% en pacientes sin fibrosis y 15,1 vs. 1,6% en pacientes con cirrosis.

ASPECTOS INNOVADORES

El telaprevir es un agente antiviral, que actúa selectivamente previniendo la replicación de los virus de la hepatitis C (VHC). 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 (incluyendo cirrosis) que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no) solo o en combinación con ribavirina, incluyendo pacientes recaedores, respondedores parciales o con respuesta nula. El telaprevir está estrechamente relacionado con el boceprevir.

El fármaco actúa inhibiendo específicamente la proteasa NS3 implicada en el fraccionamiento de la poliproteína que es codificada por el ARN viral, impidiendo por tanto la replicación del VHC. Concretamente, el telaprevir se une de forma selectiva y reversible al sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139), bloqueándolo. La importancia que tiene este bloqueo enzimático viene determinada por el propio proceso de replicación del VHC en los hepatocitos humanos, ya que una vez en el interior estos, el VHC utiliza la maquinaria celular para replicarse. La NS3 es una de las tres proteasas no estructurales (NS) codificada por el ARN del VHC; su acción resulta trascendental para fragmentar la poliproteína formada por 3.011 aminoácidos que contiene las 10 proteínas – estructurales (S) o no (NS) – del VHC, para dar lugar a las formas funcionales de las proteínas virales y formar el complejo de replicación o *replicón*, implicado en la producción de nuevas hebras de ARN viral que serán encapsuladas en la cápside

proteica. El grado de capacidad inhibitoria del telaprevir sobre la proteasa NS3 no es igual para todos los genotipos de VHC. En este sentido, es máximo para el 1a, el 1b y el 2, pero es sustancialmente menor para el 3 y el 4.

La resistencia del VHC al telaprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones (V36, T54 y R155), que reducen entre 3 y 25 veces la sensibilidad al fármaco. Aún mayor resistencia confiere la mutación A156 y la doble sustitución V36+R155, asociada con una pérdida de la eficacia del telaprevir de más de 25 veces. En cualquier caso, todas las variantes resistentes al telaprevir mantienen su nivel de sensibilidad al interferón alfa y a la ribavirina.

La eficacia del telaprevir en asociación con peginterferón alfa y ribavirina ha sido claramente demostrada frente a esta combinación (más placebo) en pacientes *naïve*, con una superioridad manifiesta (respuesta viral sostenida del 75% vs. 44%, lo que permite acortar el tratamiento actual de 48 a 24 semanas en el 60% de los pacientes, aproximadamente). Asimismo, esta superioridad ha sido demostrada con una magnitud similar a la anterior en pacientes previamente tratados con interferón alfa y ribavirina de forma insatisfactoria (respuesta nula o parcial, o recaída). Además, los resultados han demostrado ser muy consistentes, sin que la superioridad sobre el placebo variase de forma notable considerando los subgenotipos virales (1a o 1b), el grado de daño hepático preexistente o la presencia de cepas variantes (IL28B).

La mayoría de fracasos del tratamiento con telaprevir se relacionan con cepas resistentes – con resistencia cruzada, posiblemente, con el boceprevir – sin que se sepa por el momento cual será su efecto sobre posibles nuevos intentos de tratamiento. No obstante, parece que dichas cepas resistentes revierten a las formas salvajes – sensibles – cuando se suspende el tratamiento con telaprevir.

No obstante, existen todavía algunas dudas acerca de la duración óptima en algunos grupos específicos de pacientes que estaban escasamente representados en los estudios clínicos controlados (pacientes con cirrosis, por ejemplo) y, lo que es aún más importante, no se dispone por el momento de datos de eficacia en pacientes co-infectados por VIH y/o hepatitis B (VHB), aunque actualmente hay algún ensayo clínico en marcha sobre esta cuestión.

El telaprevir es un fármaco con una toxicidad nada desdeñable, con tasas de eventos adversos graves de 6,9%, frente a un 2,9% con placebo. Es importante, sin embargo, no perder de vista que el fármaco se utiliza en combinación con interferón alfa y ribavirina, que no son precisamente inocuos. En cualquier caso, la suspensión del tratamiento en los estudios clínicos de referencia fue del 14,2% vs. 4,1%, y hasta un 22% de los pacientes requirieron reducir la dosis de ribavirina cuando se utilizaba telaprevir en combinación, frente a 9% con placebo. Es más relevante aún el riesgo de erupciones exantemáticas graves (5% de grado ≥ 3), habiéndose descritos varios casos de síndrome de Stevens Johnson. Es muy notable, asimismo, el perfil de interacciones farmacológicas.

Telaprevir y boceprevir han sido desarrollados clínicamente de forma paralela, por lo que no existen comparaciones directas de su eficacia clínica. Ni tan siquiera sus pautas posológicas son equivalentes. No obstante, una visión general de los resultados de ambos sugiere que muestran una magnitud de efecto similar, y considerando el perfil toxicológico tampoco parece que un análisis en paralelo – siempre de valor muy limitado – permite encontrar diferencias sustanciales en esta materia entre telaprevir y boceprevir.

Los dos fármacos fueron autorizados con dos meses de diferencia por la *Agencia Europea de Medicamentos*, en ambos casos mediante un procedimiento de registro de urgencia, dado su potencial

importancia en salud pública. En este sentido, conviene recordar que la prevalencia de la hepatitis C en España se sitúa en entorno al 1,5-2% de la población, 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.

Con todos los condicionantes mencionados, el telaprevir – junto el boceprevir – constituye una innovación importante que previsiblemente va a cambiar el estatus terapéutico de la hepatitis C. Como ya se indicó en *Panorama Actual del Medicamento*, con ocasión de la comercialización del boceprevir, estos fármacos – telaprevir y boceprevir – encabezan 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, que 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).

Bibliografía

- **Anónimo.** Boceprevir. *Panorama Actual Med* 2011; **35(349)**: 1054-60.
- **Butt AA, Kanwal F.** Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2012; **54(1)**: 96-104.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB.* <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 6 de febrero de 2012).
- **Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J.** Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011; **6(6)**: 508-13.
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Incivo. EMA/644234/2011; EMA/H/C/002313. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 6 de febrero de 2012).
- **Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. ; ADVANCE Study Team.** Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; **364(25)**: 2405-16.
- **Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. ; ILLUMINATE Study Team.** Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; **365(11)**: 1014-24.
- **Welzel TM, Zeuzem S.** Mixing and matching drugs: what makes sense? *Clin Liver Dis.* 2011; **15(3)**: 657-64.
- **Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S; REALIZE Study Team.** Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; **364(25)**: 2417-28.

VALORACIÓN

TELAPREVIR
 △ **INCIVO (Janssen Cilag)**

Grupo Terapéutico (ATC): J05AE. TERAPIA ANTIINFECCIOSA, USO SISTÉMICO. Antivirales. Inhibidores de la proteasa.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo I) con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) que no han recibido ningún tratamiento previo (naïve) o que han recibido un tratamiento previo con interferón alfa (pegilado o no) solo o en combinación con ribavirina, incluyendo pacientes recaedores, respondedores parciales o con respuesta nula.

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. Reduce la duración del tratamiento en una fracción importante de pacientes. Se asocia con otros tratamientos actualmente en vigor. Es útil en cuadros parcialmente refractarios a los tratamientos actuales.

↑

Novedad molecular: Presenta un mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.

↑

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ⁹	Año
Boceprevir	Victrelis	Merck Sharp & Dohme	2011 ¹⁰

MODELO DE COSTES DIRECTOS DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Pacientes	Estatus	Duración (semanas)		Coste (€)	Duración (semanas)		Coste (€)
		Telaprevir ¹¹ (T)	IFN α +RBV ¹² (IR)		Boceprevir ¹³ (B)	IFN α +RBV (IR)	
Naïve	ARN (-) ¹⁴	12 TIR + 12 IR		34.772	4 IR + 24 BIR		27.294
	ARN (+)	12 TIR + 36 IR		41.694	4 IR + 32 BIR + 12 IR		39.468
Tratados anteriormente	Recaedores	12 TIR + 36 IR		41.694	4 IR + 32 BIR + 12 IR		39.468
	Cirrosis y/o mala respuesta inicial	12 TIR + 36 IR		41.694	4 IR + 44 BIR		49.078

⁹ Comercializador actual

¹⁰ El Incivo® (telaprevir) fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos el 19 de septiembre de 2011, mientras que el Victrelis® (boceprevir) lo fue el día 18 de julio del mismo año.

¹¹ Telaprevir en dosis de 750 mg/8 h (oral).

¹² Interferón alfa + ribavirina. Se ha tomado para el modelo económico al peginterferón alfa 2^a (Pegasys®) en dosis de 180 µg/semana (subcutánea) y ribavirina oral en dosis de 1000 mg/día (para pacientes entre 65 y 85 kg)

¹³ Boceprevir en dosis de 800 mg/8 h (oral).

¹⁴ ARN de VHC indetectable a las 8 semanas (boceprevir) o a las 4 y 12 semanas (telaprevir).

ABIRATERONA

▶ ZYTIGA® (Janssen Cilag)

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es el tercer tumor más frecuente en varones españoles y la tercera causa de muerte por cáncer en nuestro país, y la segunda a escala mundial. Concretamente, y según el Instituto Nacional de Estadística, en 2009 fallecieron en España un total de 14.345 personas por cáncer de próstata, lo que supone un 8,5% del total de defunciones por cáncer en varones, tras el 26,6% debido a cáncer de pulmón (incluyendo bronquios y traquea) y el 9,6% por cáncer de colon. En la Unión Europea se documentaron más de 300.000 casos en 2006.

En Estados Unidos es el cáncer más común, tras el de piel, detectándose en torno a 250.000 nuevos casos cada año. En términos estadísticos, se estima que a uno de cada seis hombres se le diagnosticará cáncer de próstata durante toda su vida, aunque sólo uno de cada 32 morirá de esta enfermedad. El cáncer de próstata es la segunda causa en importancia de muerte por cáncer en varones mayores de 55 años de los Estados Unidos, superada sólo por el cáncer de pulmón. En ese país, el cáncer de próstata provoca el 11% de las muertes por cáncer en hombres.

De todos los varones diagnosticados de cáncer de próstata, el 97% están vivos a los 5 años del diagnóstico, cerca del 80% a los 10 años, y el 60% a los 15 años, considerando todos los estadios del cáncer de próstata, pero excluyendo a los que mueren por otras causas.

La edad media para el diagnóstico es de 72 años (más del 90% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican en mayores de 65 años), por ello muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades sin jamás haber padecido ninguna incapacidad significativa proveniente de su cáncer. Más del 70% de todos los cánceres de próstata se diagnostican cuando aún están localizados ó confinados dentro de la próstata, y al

menos el 85% no se ha extendido a los tejidos de alrededor de la próstata ni a los ganglios linfáticos. Sólo un 6% de los hombres con cáncer de próstata presenten extensión a otras partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico; entre estos la supervivencia a los cinco años es del 34%, aunque dado que la tasa de crecimiento tumoral es muy variable, algunos pacientes con metástasis distales tienen una supervivencia prolongada incluso.

Un 70% crecen en la zona periférica de la glándula prostática, 15-20% en la zona central y 10-15% en la zona transicional, y la mayoría son multicéntricos. Más del 95% de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas. En general, el grado de diferenciación tumoral y la anormalidad del comportamiento histológico de crecimiento están directamente relacionados con la probabilidad de metástasis y con la muerte.

Otros factores que afectan el pronóstico de pacientes con cáncer de próstata incluyen el grado histológico del tumor, la edad del paciente, la coexistencia de otras enfermedades (incluidas en el índice de Gleason y la concentración del antígeno prostático específico (PSA). La clasificación TNM del cáncer de próstata es la siguiente:

- **I (bajo riesgo):** T1a, T2a, N0, M0; además PSA < 10 ng/ml y índice de Gleason ≤ 6.
- **II (tumor localizado):**
 - **Riesgo medio:** T2b, N0, M0; o PSA ≥ 10 ng/ml y < 20 ng/ml; o índice de Gleason = 7
 - **Riesgo elevado:** T2c, N0, M0; o PSA ≥ 20 ng/ml o índice de Gleason ≥ 8.
- **III (tumor localmente avanzado, con extensión extracapsular):** T3, N0, M0, con independencia de los valores de PSA y de la puntuación de la escala de Gleason.
- **IV:** T4, N0, M0; cualquier T, N1, M0 (afectación linfática); cualquier T, cualquier N, M1 (metástasis distante).

La **clasificación anatómica** es la siguiente, considerando al **tumor primario (T)**:

- TX: Tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- T1: Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes
 - T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido reseado
 - T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en $>5\%$ del tejido reseado
 - T1c: Tumor identificado por biopsia de aguja (por ejemplo, a causa de PSA elevado)
- T2: Tumor confinado dentro de la próstata¹
 - T2a: El tumor afecta 50% de un lóbulo o menos
 - T2b: El tumor afecta $>50\%$ de un lóbulo pero no ambos lóbulos
 - T2c: El tumor afecta ambos lóbulos
- T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática²
 - T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
 - T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
- T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis

La afectación **ganglios linfáticos regionales (N)**, implica fundamentalmente a los ganglios linfáticos regionales de la pelvis, esencialmente aquellos presentes debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Se establecen los siguientes niveles:

- NX: Ganglios linfáticos regionales no evaluados
- N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional
- N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Con relación a la presencia de **metástasis a distancia (M)**³, los niveles son

- MX: Metástasis a distancia que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia
 - M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
 - M1b: Hueso(s)
 - M1c: Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin esta

La clasificación según el estadio clínico distingue los siguiente niveles

- Cáncer localizado cuando no existe extensión fuera de la cápsula prostática ni afectación de ganglios linfáticos ni metástasis.
- Cáncer localmente avanzado cuando existe afectación extracapsular o de vesículas seminales pero sin afectación linfática o metastásica.
- Cáncer diseminado cuando existe invasión linfática y/o metástasis o cuando el tumor invade estructuras adyacentes.

A pesar de la alta incidencia de cáncer de la próstata, todavía existe controversia en cuanto al significado de los exámenes de detección, la evaluación más apropiada para su clasificación en estadios y el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad. No existen suficientes datos para demostrar que el cribado del cáncer de próstata por medio del tacto rectal y de la determinación de del antígenos prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad. Lo que sí se ha demostrado es que estos métodos de cribado son capaces de detectar algunos cánceres que nunca habrían causado problemas de importancia. Este hecho podría conducir a un sobretratamiento de esta enfermedad por medio de cirugía y/o radioterapia, de las que pueden derivar en graves secuelas como la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria, entre otras.

El **antígeno prostático específico** (PSA, por sus siglas en inglés *Prostatic Specific Antigen*) es una glucoproteína producida y concentrada en la glándula prostática, cuyo nivel en sangre aumenta cuando existe alguna patología que altera la estructura de la próstata (prostatitis, hipertrofia benigna de próstata, etc.). En sangre el PSA puede circular de forma libre (PSA libre) o bien unido a proteínas, alf-1 antitripsina (PSA complejo) y alfa-2 macroglobulina siendo la suma de todos el PSA total. Los fármacos utilizados el tratamiento

¹ El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no es palpable o confiablemente visible por imágenes de resonancia magnética es clasificado como T1c.

² Invasión al ápice prostático o a (pero no más allá) la cápsula prostática no está clasificada como T3, pero si como T2.

³ Cuando hay más de un lugar de metástasis, se usa la categoría más adelantada (M1c)

de la hiperplasia benigna de próstata (especialmente los inhibidores de la 5α reductasa) reducen hasta en un 50% sus niveles. No está definido el nivel de PSA que caracterice con certeza la existencia de un cáncer de próstata, debiendo valorarse especialmente la edad del paciente, aunque sí se ha constatado que la probabilidad de presentar un cáncer de próstata se incrementa hasta en un 30-35% para niveles de PSA >4 ng/ml. La Asociación Europea de Urología sugiere que debe valorarse la necesidad de realizar una biopsia de próstata en hombres con niveles elevados de PSA: PSA libre/PSA total <20% y velocidad del PSA >0.75 ng/ml/año.

El cáncer de próstata tiende a ser multifocal y con frecuencia afecta a la cápsula glandular. Al contrario que la hipertrofia benigna de próstata (HBP), el cáncer de próstata predomina en la periferia de la próstata. Ambas características (multifocal y periférico) hacen muy complicada y frecuentemente impracticable la resección transuretral del tumor.

La biología del adenocarcinoma de próstata está fuertemente influida por el grado de diferenciación celular. Los tumores de bajo grado pueden permanecer localizados durante largos periodos de tiempo.

La cápsula prostática es una frontera natural que se opone a la invasión de las estructuras vecinas por el tumor, pero esta se extiende directamente hacia arriba y penetra en las vesículas seminales y en suelo de la vejiga. La propagación linfática aparece por orden decreciente en los ganglios obturadores, ilíacos internos, ilíacos comunes, presacros y paraaórticos. Pueden existir metástasis a distancia sin que estén afectados los ganglios linfáticos, pero esto es muy infrecuente.

El tejido óseo es el que con más frecuencia se ve afectado por las metástasis del cáncer de próstata, generalmente de carácter osteoblástico (producción de tejido óseo), aunque ocasionalmente pueden aparecer lesiones osteolíticas. Las metástasis hematógenas asientan con en el hueso por orden de frecuencia: pelvis > vértebras lumbares > vértebras dorsales > costillas >. Las metástasis en las vísceras son menos frecuentes: pulmón > hígado > glándulas suprarrenales > cerebro.

La decisión del tratamiento depende de varios factores: estadio clínico, factores pronósticos y expectativa de vida del paciente. En general se considera una conducta curativa cuando la expectativa de vida es mayor a los 10 años. Los intentos curativos incluyen la prostatectomía radical y la radioterapia.

Se consideran **cánceres de próstata localizados** los tumores en estadios T1 o T2, cuando el tumor se halla confinado dentro de la glándula prostática, sin metástasis ganglionares ni en otros órganos. Las opciones ante un cáncer de próstata localizado son las siguientes:

1. *Vigilancia expectante.* Revisión periódica, midiendo los niveles de PSA y tacto rectal. Es una opción aceptable para pacientes con edades avanzadas mayores de 74 años, o algo más jóvenes incluso, si tienen:
 - a. Tumores de pequeño volumen,
 - b. Están bien diferenciados.
 - c. Tienen niveles de PSA menores de 10 ng/ml.
 - d. En especial, cuando padezcan otras patologías graves que puedan conllevar una corta esperanza de vida.
2. *Tratamiento activo.* Se recomienda ofrecer a los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localizado en los que su esperanza de vida sea al menos de 10 años. No hay evidencia suficiente para concluir que una de las opciones con intención curativa, la cirugía o la radioterapia, es mejor que la otra a efectos de mejora en la supervivencia global o en la supervivencia específica por cáncer de próstata. Las opciones son:
 - a. Prostatectomía Radical: La cirugía parece tener resultados algo mejores en cuanto a supervivencia pero, por otro lado, suele presentar una mayor frecuencia de algunas complicaciones como la incontinencia urinaria o la impotencia. Solo el propio paciente es capaz de saber qué importancia pueden tener esos efectos en su calidad de vida y circunstancias personales.
 - b. Radioterapia: Hay evidencia de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos aleatorios, que encuentran que la radioterapia externa conformada produce menos efectos secundarios que la radioterapia convencio-

nal. Hay evidencia que muestra que mayores dosis de radioterapia están asociados a mejoras en el control tumoral y en algunos casos, como el de los tumores de Gleason de 8 a 10 o con niveles de PSA superiores a 10 ng/ml, con una mejora en la supervivencia. Dado que estudios observacionales han encontrado que la frecuencia de efectos secundarios aumenta con la dosis parece razonable limitar el uso de las dosis más altas a los pacientes con Gleason y PSA altos.

c. *Braquiterapia*⁴ con implantes permanentes ó temporales.

Se considera **cáncer de próstata localmente avanzado** cuando el tumor clínica o radiológicamente ha rebasado la cápsula prostática o existe afectación de las vesículas seminales, sin que haya evidencia de adenopatías y/o metástasis, o bien cuando tras prostatectomía radical, en el estudio anatomopatológico se objeive infiltración del área periprostática, vesículas seminales o afectación de ganglios. Las opciones son:

1. *Vigilancia expectante*.

2. *Tratamiento activo*:

a. Radioterapia con o sin terapia hormonal. La terapia más adecuada es la radioterapia externa. La indicación de irradiación pélvica es para pacientes con enfermedad loco-regional avanzada. La terapia hormonal "de novo" o adyuvante está indicada en grupos de enfermedad local con alto riesgo y a grupos de enfermedad loco-regional avanzada. El tratamiento consiste en un bloqueo androgénico completo 2 meses antes de iniciar la radioterapia y concomitante con la misma. Se continuaría con tratamiento adyuvante y la duración razonable se estima en 12 meses.

b. Prostatectomía radical con o sin terapia hormonal. La prostatectomía radical con intención curativa sólo estaría indicada en cuando exista

- i. Biopsia de vesículas seminales y estudio de extensión negativos
- ii. Factores de buen pronóstico asociados
- iii. Linfadenectomía iliobutriz bilateral pre-

via a la cirugía con biopsia intraoperatoria negativa. Tras la realización de una prostatectomía radical la indicación de radioterapia adyuvante se establecería en los casos de alto riesgo de recidiva local.

c. Terapia hormonal sola.

El **cáncer de próstata diseminado o metastático**, se caracteriza por la infiltración de órganos vecinos y/o afectación de ganglios y metástasis a estructuras lejanas a la próstata. En un paciente con carcinoma prostático diseminado como opciones iniciales de tratamiento podemos resumir las siguientes :

1. *Observación*.

2. *Castración*.

3. *Bloqueo androgénico completo*.

4. *Antiandrógenos como monoterapia*.

Es bien conocido que al principio de su ciclo natural, el cáncer de próstata es dependiente de los andrógenos, pero al final de su evolución clínica deja de serlo y se hace resistente al tratamiento hormonal. Sin embargo, es probable que el cáncer de próstata contenga subpoblaciones de células dependientes de andrógenos incluso en las fases en las que ya es independiente de estas hormonas.

Atendiendo a estos antecedentes, la supresión androgénica continuada se considera como la norma asistencial en los varones con cáncer de próstata independiente de andrógenos (CPIA). Antiguamente, para lograr la supresión de la testosterona se recurría a la orquiectomía bilateral (castración quirúrgica). El tratamiento inicial consiste en una castración quirúrgica, mediante orquiectomía bilateral, o bien química mediante el empleo de análogos de los factores liberadores de la hormona luteinizante (LHRH) o gonadorelina, que es en el momento actual la alternativa terapéutica más empleada.

En los varones humanos el 90-95% de toda la testosterona es producida por los testículos, y la mayor parte del resto (5-10%) se produce en las glándulas adrenales. Dado que la castración quirúrgica y la química (agonistas de LHRH) solo suprime la producción testicular de testosterona, queda un 5-10% de la testosterona circulando. Por otro lado, en los pacientes con cáncer de próstata metastático, además de la testosterona

⁴ La braquiterapia es un tratamiento consistente en la colocación de fuentes radiactivas encapsuladas dentro o en la proximidad de un tumor.

de origen adrenal hay producción en testosterona por las propias células tumorales prostáticas y ello podría activar a las células tumorales hormonodependientes. Por ello, es importante suprimir también a esta fuente extratesticular de testosterona, recurriendo al bloqueo androgénico completo.

El *bloqueo androgénico completo* (BAC), consiste en la asociación de castración (química o quirúrgica) con un antiandrógeno puro o un inhibidor enzimático capaz de impedir cualquier vía de síntesis de testosterona o de sus precursores. El BAC proporciona un discreto aumento de la supervivencia global, aunque generalmente a costa de una mayor toxicidad por lo que en la práctica se debe realizar una individualización de los tratamientos.

Si se emplean análogos de la LHRH se puede producir un aumento inicial de los niveles de testosterona por lo que es común su asociación en los primeros momentos con un antiandrógeno para evitar el *flare* o estímulo inicial. El tratamiento hormonal en el cáncer de próstata es inicialmente muy eficaz, con una mejoría sintomática en aproximadamente el 70-80% de los pacientes y una duración de la respuesta de dos años. Todavía no está claro si se debe iniciar el tratamiento hormonal, es decir, si debe ser o no diferido hasta la aparición de síntomas o progresión de la enfermedad y la posibilidad de poder realizar un tratamiento hormonal intermitente frente a uno continuo, con una potencial mejoría en la calidad de vida por la disminución de la toxicidad derivada de los tratamientos.

Una vez que se produce el fracaso a la primera línea de tratamiento hormonal, se pueden plantear otras maniobras terapéuticas hormonales. Aunque no existe consenso parece preferible esta opción en pacientes asintomáticos, con baja carga tumoral o con elevación del PSA como único dato de progresión. Ninguna maniobra ha demostrado un aumento de la supervivencia aunque sí respuestas que oscilan entre el 20 y el 60% con una duración aproximada entre 2 y 6 meses. La primera maniobra consiste en la retirada del antiandrógeno si se inició tratamiento con BAC o bien la asociación de antiandrógeno si en el tratamiento inicial no se emplearon. Otras alternativas

menos usadas son los inhibidores de la síntesis esteroídica suprarrenal, como la aminoglutetimida. Una vez que se fracasa a los tratamientos hormonales la enfermedad se define como hormonorre-fractaria.

En principio, es importante alcanzar concentraciones séricas de testosterona lo más bajas posible para que el tratamiento de privación androgénica (TPA) logre reducir al mínimo la estimulación de las células del cáncer de próstata. Las concentraciones séricas de testosterona que corresponden a los niveles de castración se han establecido en menos de 50 ng/dl (1,7 nmol/l). La consecución de valores de testosterona equivalentes a los de la castración es un criterio indirecto de valoración aceptable en el cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas que puede asociarse a un descenso del dolor causado por las metástasis óseas, a una mejoría del flujo urinario y, en algunos casos, al retraso de la progresión del tumor, si bien no se ha demostrado una clara mejoría de la supervivencia. Por ello, la ablación androgénica se considera un tratamiento paliativo.

Entre las desventajas de la orquidectomía bilateral están los efectos psicológicos, la pérdida de la libido, la aparición de impotencia, de osteoporosis, de rubor y de sofocos. Los agonistas LHRH de larga duración como leuprorelina, goserelina, triptorelina y buserelina, pueden hacer disminuir la testosterona a índices de castración. Causan impotencia, sofocos, rubor y pérdida de la libido. Las reacciones de exacerbación del tumor pueden ocurrir transitoriamente pero se pueden prevenir con antiandrógenos o con estrógenos a corto plazo a dosis bajas por varias semanas. Flutamida y bicalutamida son antagonistas androgénicos puros; pueden causar diarrea, sensibilidad de las mamas y náuseas; son hepatotóxicos. Ciproterona es otro antagonista androgénico, en este caso asociado a propiedades progestagénicas. La aminoglutetimida es un antiandrógeno indirecto, ya que actúa como inhibidor de la *aromatasa* y, en consecuencia, inhibe la síntesis de hormonas sexuales esteroídicas, incluyendo las androgénicas; comúnmente causa sedación y erupciones de la piel.

No se han observado hasta el momento diferencias sustanciales que favorezcan el uso del bloqueo androgénico máximo frente a la castración quirúrgica u hormonal aislada. Tanto la orquidectomía como los análogos de la LHRH tienen similares resultados en lo referente a supervivencia de los pacientes y en lo referente al tiempo de permanencia libre de progresión de la enfermedad. No parece tampoco haber diferencias significativas de resultados de distintos análogos de la LHRH entre sí.

Las complicaciones de una *prostatectomía radical* pueden incluir incontinencia urinaria, estenosis uretral, impotencia y la morbilidad inherente al uso de anestesia general y de un procedimiento quirúrgico principal. La prostatectomía radical podría también causar incontinencia fecal, y la incidencia varía dependiendo del método quirúrgico.

La radioterapia definitiva de haz externo puede dar lugar a cistitis aguda, proctitis y a veces enteritis. Generalmente, estas enfermedades son reversibles pero pueden ser crónicas aunque rara vez requieren intervención quirúrgica. La potencia, a corto plazo, se preserva con radioterapia en la mayoría de los casos, pero puede disminuir con el transcurso del tiempo.

Cuando el tratamiento hormonal no hace efecto (hormonorresistencia) se recurre a quimioterapia sistémica, con el objetivo de disminuir el crecimiento del cáncer y reducir el dolor, obteniéndose respuestas parciales objetivas que alcanzan entre el 10 y el 40% de los casos. La quimioterapia no está indicada en cáncer de próstata precoz.

El papel de la *quimioterapia* en el cáncer de próstata era, hasta hace poco tiempo, muy cuestionado. Sin embargo, actualmente se acepta el uso de potentes agentes antineoplásicos en el cáncer metastático de próstata hormono-independiente, aunque las opciones están limitadas a agentes alquilantes como la ciclofosfamida o la estramustina, antraciclinas y análogos como la doxorubicina y, especialmente, la mitoxantrona, y taxanos, como el docetaxel y el más moderno cabazitaxel, algo más eficaz que la mitoxantrona y útil en casos resistente a docetaxel.

ACCIÓN Y MECANISMO

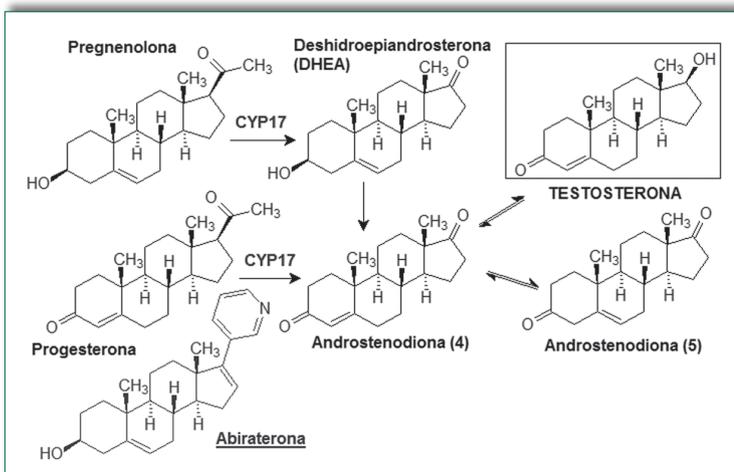
La abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos a todos los niveles orgánicos, provocando una drástica reducción de los niveles de testosterona – hasta niveles indetectables en suero – cuando se administra a pacientes tratados con agonistas de la gonadorelina (LHRH) o castrados quirúrgicamente (orquiectomía bilateral). Ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de estos. Sin embargo, la castración quirúrgica o el tratamiento con agonistas de la gonadorelina solo son eficaces en la reducción de la síntesis de andrógenos a nivel testicular, pero no afectan a otras rutas bioquímicas de producción de andrógenos, como las glándulas suprarrenales o las células tumorales prostáticas.

La abiraterona es un inhibidor irreversible y selectivo del enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa/17,20-desmolasa (CYP17), que impide la síntesis de todos los precursores biológicos de la testosterona, concretamente de la deshidroepiandrosterona (DHEA) y de la androstenediona, lo que conduce a la práctica desaparición de la testosterona a nivel testicular, suprarrenal y prostático (incluyendo a las células tumorales productoras de testosterona) y, además, a un incremento colateral de la síntesis de mineralcorticoides en las suprarrenales. La abiraterona carece de efectos significativos sobre la aromataasa ni la 5 α reductasa.

ASPECTOS MOLECULARES

La abiraterona es un análogo molecular de la progesterona y, especialmente, de la pregnenolona. Actúa a ambas como sustratos del enzima CYP17, provocando la inhibición irreversible de



esta última y, con ello, anulando las dos vías metabólicas fisiológicas de síntesis de testosterona y de sus precursores naturales, la deshidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona (los dos isómeros posicionales, 4 y 5).

El CYP17 es también conocido como *citocromo P450 17*, *esteroide 17-alfa-monooxigenasa*, o *17 α -hidroxilasa/17,20-liasa/17,20-desmolasa*. Se trata de un enzima de la superfamilia del citocromo P450, que actúa incorporando un grupo hidroxilo (-OH) en el átomo de carbono en posición 17 del anillo D esteroídico (actividad *hidroxilasa*), o actúa sobre la 17-hidroxiprogesterona y 17-hidroxipregnenolona, dividiendo la cadena lateral del núcleo (actividad *liasa*). Como el resto de los enzimas del citocromo P450, la CYP17 es una monooxigenasa que se localiza en el retículo endoplásmico.

La capacidad inhibitoria de la abiraterona sobre la actividad *17,20-liasa* es 1,5 veces mayor (IC_{50} 4,0 vs. 2,9 nM en microsomas testiculares humanos⁵) que sobre la actividad *17 α -hidroxilasa*. Ninguna de estas actividades enzimáticas se recupera posteriormente (inhibición irreversible); tal efecto irreversible parece depender de la presencia del doble enlace en el anillo D esteroídico de la abiraterona (inexistente en la pregnenolona y en la progesterona).

⁵ IC_{50} : Concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la abiraterona en la indicación autorizada ha sido adecuadamente contrastada mediante un ensayo clínico de fase 3, con aleatorización, doblemente ciego y controlado con placebo (CB7630; de Bono, 2011).

El estudio incluyó a un total de 1.195 pacientes varones con adenocarcinoma de próstata metastático, que habían sido castrados farmacológica o quirúrgicamente (niveles de testosterona inferiores a 50 ng/ml) y previamente tratados con docetaxel, tras lo cual habían mostrado progresión tumoral, evidenciada por el aumento en los niveles de PSA y/o radiográficamente. La mediana de edad era de 69 años (29% con menos de 65), un 93% eran de raza caucásica, la mediana del periodo transcurrido desde el diagnóstico era de 6 años y la del PSA en el momento del diagnóstico de 28,9 ng/ml, mientras que su estadio tumoral era de II(13%), III (14%) y IV (38%), el resto (35%) era indeterminado; un 70% había recibido previamente un régimen quimioterápico (conteniendo docetaxel) y el restante 30% habían recibido además otro régimen.

Los pacientes recibieron por vía oral acetato de abiraterona (1000 mg/24 h) o placebo, junto con 5 mg/12 h de prednisona o prednisolona. Los pacientes no castrados quirúrgicamente (orquiectomía bilateral) fueron tratados con agonistas de LHRH, permitiéndose el uso de bisfosfonatos para el tratamiento del dolor óseo.

Como variable primaria de eficacia se determinó la *supervivencia global*, definida como el periodo transcurrido entre el inicio del estudio y la muerte por cualquier causa de los pacientes. Como variables secundarias se estudiaron el tiempo transcurrido hasta progresión de los valores de PSA, la supervivencia libre de progresión tumoral evidencia radiológicamente (o muerte), la tasa de respuesta del PSA (porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un 50%), y otras.

Los resultados mostraron unos valores de *supervivencia global* de 450 días (14,8 meses) con

abiraterona vs. 332 días (10,9 meses) con placebo, con una reducción del riesgo relativo de muerte del 35%. Estos resultados fueron obtenidos cuando aún no había finalizado completamente el estudio; cuando éste se dio por concluido definitivamente, los resultados finales fueron de 482 días (15,8 meses) vs. 341 días (11,2 meses), con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 24%. Considerando las curvas de Kaplan Meier de supervivencia, ésta era del 45,5 vs. 32,4% a los 500 días (16,4 meses), del 21,5 vs. 16,1% a los 600 días (19,7 meses) y del 4,6 vs. 4,0% a los 700 días (23,0 meses).

La mediana de *tiempo hasta progresión de los valores de PSA* fue de 309 días (10,2 meses) vs. 200 días (6,6 meses) y una RRR del 42%; las curvas de Kaplan Meier mostraron progresión en el 34,9 vs. 14,7% a los 200 días (6,6 meses), del 16,7 vs. 6,5% a los 300 días (9,9 meses) y del 7,0 vs. 2,8% a los 400 días (13,2 meses). Por su parte, la mediana de la *supervivencia libre de progresión radiográfica* fue de 171 días (5,6 meses) vs. 110 días (3,6 meses) y una RRR del 33%; las curvas de Kaplan Meier mostraron progresión en el 42,4 vs. 31,2% a los 200 días (6,6 meses), del 24,0 vs. 14,3% a los 300 días (9,9 meses) y del 8,7 vs. 4,8% a los 400 días (13,2 meses). La *tasa de respondedores según la reducción del PSA* fue del 38,0 vs. 10,1%, la *tasa de pacientes con reducción del dolor*⁶ fue del 44 vs. 27% y las *tasas de pacientes con progresión en el dolor* fueron del 22% vs. 28% (6 meses), 30 vs. 38% (12 meses) y 35 vs. 46% (18 meses).

En todas las variables analizadas la diferencias fueron estadísticamente significativas vs. placebo y favorables a la abiraterona, incluso al estratificar la muestra según diferentes criterios: estadio tumoral en el momento del diagnóstico, número de regímenes quimioterápicos previos, tipo de progresión (PSA o radiográfica), edad (mayor o menor de 65 años), valores basales de PSA, región geográfica del estudio, etc.

Desde el punto de vista toxicológico, los datos clínicos mostraron una incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento del

79,8% con abiraterona y del 76,9% con placebo, porcentajes que, en el caso de aquellos eventos de gravedad de nivel 3 o 4, fueron del 20,1 vs. 18,8%. Las tasas de retirada del tratamiento, principalmente por eventos adversos emergentes durante el mismo, fueron del 12,4 vs. 17,8%.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento y más frecuentemente descritos tuvieron una incidencia prácticamente similar con abiraterona y placebo: fatiga (44 vs. 43%), dolor de espalda (30 vs. 33%), náusea (30 vs. 32%) y estreñimiento (26 vs. 31%). Sin embargo, fueron más comunes con abiraterona que con placebo: edema periférico (31 vs. 22%; 0,5 vs. 0,8% en el caso de eventos de grado 3 o 4), hipopotasemia (17 vs. 8%; 3,8 vs. 0,8%), hipertensión (10 vs. 8%; 1,3 vs. 0,3%), infección del tracto urinario (12 vs. 7%; 2,3 vs. 0,5%), insuficiencia cardíaca (2 vs. 1%) y hepatotoxicidad (10 vs. 8%).

ASPECTOS INNOVADORES

La abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos a todos los niveles orgánicos, provocando una drástica reducción de los niveles de testosterona – hasta niveles indetectables en suero – cuando se administra a pacientes tratados con agonistas de la gonadotropina liberadora (LHRH) o castrados quirúrgicamente (orquiectomía bilateral). Ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

La abiraterona es un inhibidor irreversible y selectivo del enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), que impide la síntesis de todos los precursores biológicos de la testosterona, concretamente de la deshidroepiandrosterona (DHEA) y de la androstenodiona, lo que conduce a la práctica desaparición de la testosterona a nivel testicular, suprarrenal y prostático

⁶ Al menos un 30%, sin necesidad de incrementar la dosis de analgésicos que vinieran utilizando.

(incluyendo a las células tumorales productoras de testosterona) y, además, a un incremento colateral de la síntesis de mineralcorticoides en las suprarrenales. La abiraterona carece de efectos significativos sobre la aromatasa ni la 5α reductasa.

Los datos clínicos muestran clara superioridad de la abiraterona sobre el placebo, con un aumento medio de alrededor de 4 meses de supervivencia, con efectos muy significativos también sobre otros parámetros analizados, como las tasas y tiempos de progresión tumoral o la reducción del dolor en los pacientes. A esto hay que añadir que se trata de un medicamento cómodamente administrado por vía, con una única dosis diaria.

Presenta un moderado perfil toxicológico, manejable mediante medidas relativamente sencillas, que deriva de la activación mineralcorticoide – una derivación secundaria, consecuencia del bloqueo del CYP17 –, que se manifiesta fundamentalmente como edema periférico, hipopotasemia e hipertensión. Aunque la incidencia de trastornos cardiacos es mayor que la del placebo, no lo es la mortalidad ligada a ellos(1%).

El tratamiento supresor androgénico es un elemento esencial en la terapéutica del cáncer avanzado de próstata. Sin embargo, la castración quirúrgica o el tratamiento con agonistas de la gonadorelina solo son eficaces para reducir la síntesis de andrógenos a nivel testicular,

pero no afectan a otras rutas bioquímicas minoritarias de producción de andrógenos, como las glándulas suprarrenales o las propias células tumorales prostáticas. Por otro lado, cada vez hay más datos que confirman que muchas células tumorales prostáticas, en cuadros avanzados de adenocarcinoma, siguen siendo sensibles a la señalización androgénica. Por este motivo, la supresión androgénica completa, incluyendo las vías marginales minoritarias, tiene un papel significativo en el tratamiento de las cuadros metastáticos de cáncer de próstata.

Al mismo tiempo, esta opción viene a competir con los nuevos agentes citotóxicos incorporados para el tratamiento de formas avanzadas o metastáticas de cáncer de próstata, como el cabazitaxel, recientemente comercializado, que también amplían modestamente la supervivencia en pacientes tratados anteriormente con docetaxel. Obviamente, es difícil establecer a priori cuál es la opción preferible en estos cuadros, aunque sin perder de vista el hecho de que ninguna de estas terapias es curativa y que sus efectos son bastante modestos. Posiblemente, el perfil particular de cada paciente y sus condiciones hormonales sean las que determinen la elección. En cualquier caso, la abiraterona supone un pequeño avance – una nueva opción a considerar – que, aunque no modifica el pronóstico de estos pacientes, sí al menos permite añadir algunos meses de vida, con una razonable tolerabilidad.

Bibliografía

- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; **364(21)**: 1995-2005.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB.* <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 6 de febrero de 2012).
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR). *Zytiga.* EMA/954604/2011; EMEA/H/C/002321. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 6 de febrero de 2012).
- Osanto S, Van Poppel H. Emerging novel therapies for advanced prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2012; **4(1)**: 3-12.
- Ryan CJ, Tindall DJ. Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically. *J Clin Oncol.* 2011; **29(27)**: 3651-8.

VALORACIÓN

ABIRATERONA

▷ **ZYTIGA (Janssen Cilag)**

Grupo Terapéutico (ATC): L02BX. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Terapia endocrina. Antagonistas hormonales y sustancias relacionadas: otras.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, del cáncer de próstata metastático resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.	
Valoración global: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.	♣ ♣
Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.	↑
Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia farmacológica estándar.	↑

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis (mg)	Coste (€) ⁷
Abiraterona	1000 mg/24 h (oral)	53.912,15
Cabazitaxel	25 mg/m ² /3 semanas (IV)	95.087,30

⁷ Se ha considerado una duración media de 15 meses (66 semanas), atendiendo a la mediana de supervivencia obtenida en los ensayos clínicos controlados con cabazitaxel (un envase de 60 mg por ciclo de tres semanas: 22 envases) y con abiraterona (un envase de 120 comprimidos, cada 30 días: 15 envases)

ASENAPINA

▶ SYCREST® (Lundbeck)

TRASTORNO BIPOLAR

El **trastorno bipolar** es conocido también como enfermedad o psicosis maníaco-depresiva. Se trata de un trastorno del estado de ánimo caracterizado por la aparición de oscilaciones en el humor, con episodios graves de **manía** y **depresión**, entre los que se pueden intercalar periodos de estado de ánimo normal. Estas modificaciones cíclicas del estado de ánimo son graves y se diferencian de las variaciones anímicas normales de alegría y tristeza presentes en nuestra vida cotidiana.

La **fase maníaca (manía)** se caracteriza por euforia, optimismo y autoestima exagerados. Pueden presentarse síntomas como habla rápida, fuga de ideas, gran distraibilidad, sensaciones de irritabilidad, dificultad de concentración o aumento de la energía, manifestada en su actividad laboral, escolar o sexual. En esta fase, el sujeto puede correr riesgos innecesarios (compras excesivas, indiscreciones sexuales, inversiones económicas),

así como precipitarse ante decisiones importantes. Se llaman episodios "**hipomaniacos**" a los cuadros descritos que, por ser más leves, no llegan a provocar un deterioro laboral o social.

Durante la **fase depresiva** de la enfermedad, el paciente puede experimentar sensaciones de tristeza, anhedonia (perdida del interés por las actividades con las que normalmente disfrutaba), ansiedad, sentimientos de culpa, cambios en los hábitos de comida (aumento o disminución), alteraciones del sueño (insomnio o somnolencia) y muy frecuentemente ideas autolíticas o de suicidio.

El trastorno bipolar suele ser crónico. El paciente, a lo largo de su vida, va presentando episodios depresivos, alternando con los maníacos o hipomaniacos. De hecho, la existencia de un solo episodio maníaco basta para considerar al cuadro como un trastorno bipolar.

Según las clasificaciones internacionales (CIE 10 y DSM-IV-TR), existen diversas formas de trastorno bipolar. De hecho, podríamos decir que cada persona manifiesta su trastorno bipolar particular, pero los cuadros más habituales son:

- El **trastorno bipolar I** se caracteriza por la presencia de episodios maníacos o mixtos (episodio de manía con disforia), acompañados de episodios depresivos. Para el diagnóstico de trastorno bipolar I se requiere de forma ineludible la presencia de la fase maníaca. Sin embargo, la fase depresiva suele estar presente. En ocasiones aparecen, antes de la fase maníaca, dos o tres episodios depresivos. La fase depresiva suele durar más tiempo (de seis a doce meses sin tratamiento) que la de manía (entre tres y seis meses sin tratamiento).
- Los pacientes con **trastorno bipolar II** presentan principalmente episodios de depresión, con brotes ocasionales de hipomanía (síntomas maníacos leves) o episodios mixtos, pero no llegan a sufrir episodios maníacos marcados.
- En el **trastorno ciclotímico** se intercalan periodos hipomaniacos, que duran más de dos años y síntomas depresivos que no llegan al diagnóstico de depresión mayor. Pese a que no es tan grave como los anteriores, es más persistente y puede ser precursor de trastornos bipolares.
- Existen algunos pacientes considerados como **cicladores rápidos** o impredecibles, con episodios de manía y depresión, que se alternan al menos cuatro veces en un año, y que, en casos graves, pueden incluso presentar varios ciclos al día.

Clásicamente, se ha considerado que entre el 0,8% y el 1,6% de la población mayor de 20 años tiene el riesgo de padecer un trastorno bipolar a lo largo de su vida. Sin embargo, existen datos clínicos y epidemiológicos

que hablan de una tasa de padecimiento superior al 5% de la población. Este incremento es debido a una consideración más amplia del trastorno de bipolaridad. La edad media de inicio oscila entre los 20 y los 30 años, no existiendo grandes diferencias según la raza, la localización geográfica, las variables socioeconómicas o el sexo, aunque la probabilidad de sufrir ciclos rápidos, estados mixtos o ciclotimia es tres veces mayor en las mujeres. A menudo, el trastorno bipolar aparece de forma familiar, aunque los factores genéticos se asocian sólo al 60% de los casos. Es frecuente que en las familias de pacientes con trastorno bipolar haya miembros con otros problemas psiquiátricos, como trastornos esquizoafectivos y depresiones mayores, trastornos considerados por muchos expertos como variantes de un mismo espectro.

El episodio maníaco también puede ser desencadenado por estrés psicológico y por el tratamiento con antidepresivos, en especial con antidepresivos tricíclicos, siendo la incidencia menor cuando se utilizan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por otro lado, el abuso de alcohol es observado en el 35-50% de los pacientes con trastorno bipolar, tasas que son ampliamente superiores a las encontradas en la población general (2,6-15,7%) o en los pacientes deprimidos (18%). La mayoría de pacientes bipolares consume cocaína (11 veces más que la población general), principalmente cuando se encuentran en estado maníaco.

La gravedad del trastorno bipolar viene dada no sólo por su clínica, sino también por la tendencia al suicidio. El intento de suicidio en pacientes bipolares se presenta en el 10-15% de los pacientes, aunque algunos estudios lo elevan hasta un 25-50% y, al menos una quinta parte lo consiguen. Es más frecuente en bipolares tipo II, y aunque las mujeres presentan mayor porcentaje de intento de suicidio, los hombres lo consuman con mayor frecuencia.

Aunque un pequeño porcentaje de pacientes bipolares muestren una capacidad productiva y creativa elevada durante las fases maníacas, es más frecuente que su pensa-

miento distorsionado y su juicio deteriorado, característicos de estos episodios, lleven a una conducta peligrosa. De hecho, para aquellas personas afectadas por la enfermedad, ésta es extremadamente angustiosa y perjudicial.

La fisiopatología de esta enfermedad es desconocida. No obstante, se piensa que la complejidad de la patología pasa por cuatro niveles diferentes complejas relaciones entre sus componentes internos y entre los diferentes niveles. Todos estos niveles están afectados, tanto en sentido positivo como negativo, por las condiciones del entorno.

El primer nivel explica que la carga genética proporciona vulnerabilidad o protección frente a las situaciones que rodean a la persona en la vida cotidiana. La resultante de esta interacción entorno/carga genética condiciona la manifestación de la misma a nivel genético y la producción de una serie de proteínas (segundo nivel), responsables de la maquinaria celular. En consecuencia, el funcionamiento de los sistemas celulares del área límbica y estructuras relacionadas (tercer nivel) darían lugar a la manifestación de la enfermedad en sus diferentes vertientes (cuarto nivel).

Por el momento, **no existe un tratamiento curativo para el trastorno bipolar**; sin embargo, el tratamiento puede disminuir la morbimortalidad asociada. En este sentido, los objetivos primordiales del tratamiento están encaminados a conseguir la remisión de la sintomatología, la vuelta al funcionamiento psicosocial y la prevención de las recurrencias y las recaídas.

El manejo de la patología incluye medidas **farmacológicas** (tanto de las crisis como de mantenimiento), **psicoterapéuticas** (individual y grupal), **sociofamiliares** y medidas **físicas** (electroconvulsivoterapia).

Los denominados **fármacos eutimizantes, timorreguladores o reguladores del humor** serían aquellos agentes eficaces en la fase maníaca y depresiva del trastorno bipolar, modificando además la vulnerabilidad del sujeto a padecer futuros episodios de depresión o manía, evitando por tanto las recurrencias y las recidivas. Todavía no hay ningún

fármaco disponible en clínica que cumpla con estas condiciones y, por el momento, lo más próximo que se llega tener son medicamentos que controlan al menos un aspecto primario del trastorno bipolar (fase maníaca, depresión, frecuencia de los ciclos, número de episodios, síntomas subumbrales), con eficacia en la fase aguda y en el tratamiento de mantenimiento, y que no empeorara ningún aspecto de la enfermedad. Con esta definición, se pueden considerar eutimizantes al litio, valproato, lamotrigina y, probablemente, a la carbamazepina, mientras que otros fármacos serían empleados como terapia adyuvante o complementaria.

Sin duda alguna, las **sales de litio** (el carbonato es la sal más habitualmente utilizada) son un referente claro en el tratamiento del trastorno bipolar. Su extremada sencillez química (el litio es el tercer elemento más ligero de la Tabla Periódica, tras el hidrógeno y el helio) está contrarrestada por la extremada complejidad de sus efectos farmacológicos, especialmente en psiquiatría. Sus propiedades antimaníacas fueron descubiertas en 1949 por el psiquiatra australiano John Cade y, en la actualidad, pese a sus limitaciones, conserva un lugar de privilegio dentro del arsenal terapéutico psicofarmacológico. De hecho, es considerado por muchos clínicos como el patrón de oro o patrón estándar de los eutimizantes.

Se puede predecir una buena respuesta anti-maníaca al litio en casos en los que existen antecedentes familiares de eficacia del litio o una respuesta previa positiva en el propio paciente, en la manía clásica con predominio de euforia, grandiosidad e hiperactividad. Los predictores de buena respuesta al litio como profiláctico del trastorno bipolar serían el diagnóstico diáfano de trastorno bipolar I, en menor medida el bipolar II, fases largas de eutimia entre los episodios, una secuencia clínica caracterizada por manía, depresión, eutimia, el inicio de la enfermedad por un episodio maníaco, antecedentes familiares de trastorno bipolar, el mantenimiento de un buen funcionamiento sociolaboral intercrisis y carecer de trastornos de personalidad asociados.

Por el contrario, constituyen limitaciones al litio como antimaníaco una mayor gra-

vedad del cuadro clínico, existencia de síntomas paranoides y psicóticos durante el episodio, clínica de manía mixta o disfórica, cicladores rápidos, cuadros maníacos de causa orgánica, inicio del cuadro en la adolescencia y en el anciano. Son limitaciones al litio o predictores de mala respuesta como preventivo, un diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, tener antecedentes familiares de esquizofrenia, el inicio a edad temprana de la enfermedad, el género femenino, la existencia de un episodio inicial prolongado, presentar una historia de más de tres hospitalizaciones previas al inicio del tratamiento, una clínica de manía disfórica, ser cicladores rápidos, presentar síntomas paranoides, alteraciones en el patrón de personalidad, comorbilidad con abuso de alcohol o drogas, así como la presencia de alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.

Por otro lado, otra de las limitaciones del litio es su perfil toxicológico que, en ocasiones, llevan al paciente al incumplimiento de la medicación, junto con la necesidad de controles periódicos de la litemia y la posibilidad de interacciones con otros medicamentos. Asimismo, pese a la eficacia del litio, más del 50% de los pacientes bipolares se muestran refractarios al tratamiento, a lo que se añaden fenómenos de pérdida de eficacia (tolerancia). Algunos niños responden bien al litio, pero otros lo hacen mejor con otros estabilizadores del humor.

Entre las alternativas terapéuticas a las sales de litio en el tratamiento de los cuadros maníacos, se han venido utilizando distintos tipos de fármacos cuyo rango de eficacia es muy variable. Entre las más importantes, los **fármacos anticonvulsivantes** gozan de un gran interés, habida cuenta de su eficacia y de su relativamente menor incidencia de efectos adversos (en especial, con los más modernos). Dentro de los anticonvulsivantes más clásicos que se han empleado en el tratamiento del trastorno bipolar destacan la **carbamazepina** (útil en el tratamiento de ataques de ira frecuentes), su derivado (y metabolito activo) la **oxcarbazepina** y el **valproato** o su profármaco la **valpromida** (que resulta útil en niños que tie-

nen ciclos rápidos entre manía y depresión), aunque se utilizan con mayor o menor éxito también **gabapentina, lamotrigina** (efectivo en el control del ciclo rápido, parece funcionar especialmente bien en la fase depresiva), **topiramato y tiagabina**.

El mecanismo de acción antimaniaca no está bien determinado y no se sabe si coincide o no con su mecanismo de acción antiepiléptica. De hecho, los antiepilépticos afectan de forma diferente a algunos aspectos bioquímicos implicados en el hipotético mecanismo antimaniaco del litio. Sea como fuere, se ha sugerido que su efecto eutimizante podría deberse a su actividad antiestimuladora (*antikindling*) sobre las descargas nerviosas a nivel

del hipocampo. El *kindling* o fenómeno de autoencendido se caracteriza por la aparición de respuestas conductuales o convulsivas tras la repetición de estímulos subumbrales continuados.

Por su parte, la justificación del empleo en esta indicación de **fármacos antipsicóticos** viene dada por el retraso en el inicio de acción de la mayoría de los reguladores del humor para tratar la sintomatología de los cuadros maniacos agudos, aunque de hecho, los antipsicóticos clásicos han sido utilizados ampliamente no solo en la fase aguda de los trastornos bipolares. En los cuadros pediátricos se emplean cuando los niños experimentan delirios o alucinaciones y cuando es necesario un control rápido de la manía, siendo en general bastante efectivos para controlar la irritabilidad y agresión. El aumento de peso es, a menudo, un efecto secundario de la medicación antipsicótica.

Los antipsicóticos actualmente empleados en los cuadros agudos de manía son **haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona**. A pesar de que la clorpromazina es un antipsicótico empleado desde hace décadas en el tratamiento de la manía, no se dispone de datos bien contrastados en esta indicación. En términos de eficacia para el tratamiento de episodios agudos de manía en adultos, todos los antimaniacos mencionados (litio, anticonvulsivantes y anti-

psicóticos) han demostrado ser mejores que el placebo en estudios clínicos controlados, a excepción del topiramato y gabapentina.

También se utilizan otros fármacos con fines diversos. Por ejemplo, los **bloqueantes de los canales del calcio** (verapamilo, nifedipina, etc.) están recibiendo un especial atención en este ámbito, ya que parece actuar como estabilizadores potenciales del humor para el tratamiento de manía aguda, ciclos ultrarrápidos y depresión recurrente. Por otro lado, los agentes **ansiolíticos**, en especial las benzodiazepinas, se emplean habitualmente para reducir la ansiedad, disminuyendo la actividad de los sistemas de activación del cerebro; reducen la agitación y la hiperactividad, y ayudan a facilitar el sueño.

Aunque se han publicado numerosas noticias sobre el potencial terapéutico de otros agentes, como los ácidos grasos Omega-3 (aceite de pescado), su eficacia en cuadros de manía no ha sido demostrada plenamente e, incluso, algunos productos imprudentemente publicitados como eficaces en esta indicación, como el hipérico (hierba de San Juan), pueden resultar contraproducentes, al precipitar la aparición de crisis maniacas en estos pacientes.

Finalmente, es importante tener en cuenta que la psicoterapia (terapia cognitivo-conductual, terapia interpersonal y grupos de apoyo multifamiliar) forma parte esencial en el enfoque terapéutico de los trastornos bipolares, muy especialmente para niños y adolescentes con trastorno bipolar.

ACCIÓN Y MECANISMO

La asenapina es un agente antipsicótico atípico, autorizado para el tratamiento de episodios maniacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos. No se conoce el mecanismo antimaniaco de la asenapina pero, en analogía a otros agentes antipsicóticos utilizados en esta indicación, posiblemente se debe a una combinación de efectos antagonistas sobre receptores dopaminérgicos de tipo D₂ y serotoninérgicos

de tipo 5HT₂ (A y C, especialmente) a nivel del sistema nervioso central.

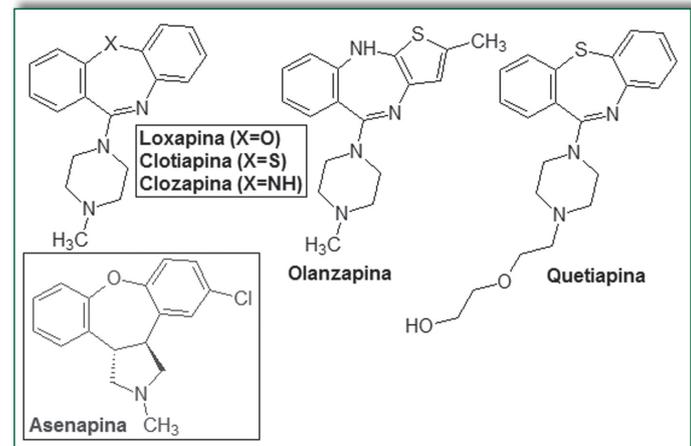
La asenapina tiene un complejo perfil bioquímico, actuando como bloqueante de numerosos tipos diferentes de receptores de neurotransmisores. Presenta una elevada afinidad hacia los receptores 5-HT_{2C} (pK_i de 10,5), 5-HT_{2A} (10,2), 5-HT₇ (9,9), 5-HT_{2B} (9,8), 5-HT₆ (9,6), 5-HT₅ (8,8), 5-HT_{1A} (8,6), 5-HT_{1B} (8,4) de la **serotonina**; D₂ (pK_i de 8,9), D₁ (8,9), D₃ (9,4) y D₄ (9,0) de la **dopamina**; α_{2B} (9,5), α_{1A} (8,9), α_{2A} (8,9) y α_{2C} (8,9) de la **noradrenalina**; H₁ (9,0) y H₂ (8,2) de la **histamina**. Carece prácticamente de efectos sobre los receptores M₁ (5,1) de la **acetilcolina**.

La acción bloqueante combinada sobre diversos receptores serotoninérgicos de tipo 2 (5-HT₂) y dopaminérgicos D₂ se relaciona con su efecto antipsicótico "atípico" (la acción sobre los 5-HT₂ es más marcada que sobre los D₂). Además, el antagonismo sobre los receptores 5-HT_{2A} parece incrementar la actividad de la dopamina en la corteza prefrontal, con posibles efectos sobre la cognición. Por otro lado, se ha sugerido que el antagonismo sobre los 5-HT₆ podría también ofrecer beneficios para la cognición, mientras que su efecto bloqueante sobre los 5-HT₇ podría tener un cierto papel ansiolítico y antidepresivo. El antagonismo adrenérgico α₂ y α₁ podría participar en los efectos antipsicóticos y sedantes, como el antagonismo dopaminérgico H₁.

De forma genérica, el antagonismo dopaminérgico (D) se relaciona con la aparición de efectos extrapiramidales (compensados por los efectos antiserotonérgicos 5-HT₂), hiperprolactinemia y aumento de peso; los antiserotonérgicos (5-HT₂) se relacionan también con el aumento de peso e hiperglucemia, los antihistamínicos H₁ con somnolencia, aumento de peso e hiperglucemia, mientras que los antiadrenérgicos α₁ se asocian a hipotensión ortostática, taquicardia refleja y somnolencia.

En términos comparativos, la asenapina muestra un perfil más o menos superponible con el de otros antipsicóticos atípicos, especialmente con la ziprasidona y olanzapina (aunque éstas tienen un cociente 5-HT_{2A}/D₂ mayor que el de la asenapina); también se parece bastante a la quetiapina, si bien la asenapina tiene una afinidad sobre receptores D₁ notablemente mayor que aquellas (tabla 1).

ASPECTOS MOLECULARES



La asenapina tiene un núcleo tricíclico, claramente emparentado con el de otros fármacos antipsicóticos atípicos. Se trata de una estructura "dibenzozepínica", formado por la condensación de dos anillos benzénicos con un anillo de siete miembros ("epina"), en el que al menos uno de los átomos de carbono no comunes con los anillos benzénicos ha sido sustituido por un heteroátomo: oxígeno (O), nitrógeno (N) o azufre (S). De esta manera, hay estructuras dibenzodiazepínicas (clozapina), dibenzotiazepínicas (clotiapina, quetiapina) o dibenzoxazepínicas (loxapina). La olanzapina es un análogo de la dibenzodiazepina, en la que uno de los anillos benzénicos ha sido sustituido por uno de tiofeno. Todos ellos presentan una cadena lateral con una amina terciaria, generalmente formando un ciclo de piperazina metilada en el átomo de nitrógeno distal. Por su parte, la **asenapina** es un análogo de la loxapina, aunque uno de los heteroátomos (N) ha sido sustituido por un átomo de carbono y la cadena lateral con la amina terciaria está formando un núcleo condensado con el anillo oxepínico.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la asenapina en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos controlados

TABLA 1

Fármaco	Dopamina		Serotonina				5HT _{2A} /D ₂	Noradrenalina		Hista- mina	Acetil- colina
	D ₁	D ₂	5HT _{1A}	5HT _{1D}	5HT _{2A}	5HT _{2C}		α ₁	α ₂	H ₁	M ₁₋₅
Clozapina	+	+	-	-	++	++	9,0	++	+	++	++
Ziprasidona	-	++	++	++	+++	+++	7,9	+	-	+	-
Risperidona/ Paliperidona	-	+++	-	-	+++	++	7,6	++	++	+	-
Olanzapina	+	++	-	-	++	++	6,1	+	-	++	++
Asenapina	++	++	++	++	+++	+++	1,1	++	++	++	-
Quetiapina	-	+	-	-	+	-	0,8	++	-	+	+
Aripiprazol	-	+++	++	-	++	+	0,1	+	-	+	-
Haloperidol	+	+++	-	-	+	-	0,01	++	-	-	-
Amisulprida	-	+++	-	-	-	-	0,0	-	-	-	-

con placebo y comparador activo (olanzapina). Se dispone de dos estudios principales (pivotaes) de corta duración (3 semanas), aleatorizados, multicéntricos y doblemente ciegos, así como de dos extensiones de los dos anteriores, a 12 y 52 semanas. En todos ellos se utilizó asenapina sublingual (10 mg/12 h el primer día, seguido de 5-10 mg/12 h el resto del tratamiento) y, en su caso, olanzapina oral (15 mg/24 h el primer día, seguido de 5-20 mg/24 h el resto).

Los dos estudios a corto plazo (3 semanas) se realizaron sobre idéntico número de pacientes (480), los cuales habían presentado un episodio moderadamente grava a grave de manía, diagnosticado como trastorno bipolar de tipo I (69%) o de tipo mixto (31%), en los últimos tres meses, con una puntuación de al menos 20 puntos en la escala YMRS (*Young Mania Rating Scale*)¹. Los

¹ Se trata de una escala de 11 ítems destinada a la medición de la intensidad de la sintomatología maníaca durante la última semana. Basada en una entrevista clínica de 15-30 minutos de duración, donde se anotan los comentarios subjetivos del paciente y las observaciones del psiquiatra evaluador. Los ítems son: euforia, hiperactividad, impulso sexual, sueño, irritabilidad, expresión verbal, trastornos del pensamiento y del lenguaje, contenidos del pensamiento, agresividad, apariencia externa y conciencia de enfermedad. Cada ítem es valorado por el evaluador entre 0 y 4, salvo los correspondientes a irritabilidad, expresión verbal, contenidos del pensamiento y agresividad, que se puntúan entre 0 y 8. La escala va desde 0 (normalidad) hasta 60 (máxima gravedad de la manía), con valores de 7 a 11 que indican síntomas subclínicos, de 12 a 19 que indican hipomanía y de 20 o más que indican manía.

pacientes eran adultos, con una media de edad de 39 años, 53-57% eran varones, con un peso medio de 77-79 kg y un índice de masa corporal medio de 27 kg/m². Un 60-70% de ellos utilizaron medicación psicoléptica de forma concomitante.

Como variable primaria de eficacia se estableció la variación en la puntuación YMRS entre el inicio y el final del tratamiento. Como variables secundarias se determinaron los porcentajes de pacientes respondedores (con una reducción de al menos un 50% en la puntuación YMRS) y de pacientes que experimentaron una remisión (con puntuación final no superior a 12 puntos). La valoración de los datos se realizó mediante regresión logística a partir del análisis de la media de los mínimos cuadrados².

En el primero de los estudios (A7501004; *McIntyre, 2010a*) la variación media de la puntuación YMRS entre el inicio y el final del tratamiento (21 días) fue -11,5 puntos (asenapina), -14,6 (olanzapina) y -7,8 (placebo), siendo estadísticamente significativas las diferencias entre los dos tratamientos activos y el placebo. En cuanto a la tasa de respondedores, fue del 42,6% (asenapina) vs.

² El análisis de mínimos cuadrados es una aproximación que permite representar un grupo de datos mediante una sola función. Es el método más usado para el ajuste a una serie de datos dispersos en forma de una recta, trazando ésta a través de los valores correspondientes a la media de todas las observaciones representadas.

34,0% (placebo) y la de pacientes con remisión del 35,5 vs. 30,9%, aunque ninguna de estas diferencias alcanzó la significación estadística; por el contrario, ambas tasas fueron mayores con olanzapina que con asenapina y, en este caso, sí fueron estadísticamente significativas con respecto a las del placebo. El número de pacientes necesario que deben recibir tratamiento para que uno de ellos se beneficie de la eficacia (NNT) de la asenapina, en relación al placebo, fue de 12, mientras que el correspondiente NNT para la olanzapina fue de 5.

El segundo estudio a corto plazo (A7501005; *McIntyre, 2009a*) encontró una variación media de la puntuación YMRS de -10,8 puntos (asenapina), -12,6 (olanzapina) y -5,5 (placebo), siendo estadísticamente significativas las diferencias entre los dos tratamientos activos y el placebo. La tasa de respondedores fue del 42,3% (asenapina) vs. 25,5% (placebo) y la de pacientes con remisión del 40,2 vs. 22,3%, siendo las diferencias estadísticamente significativas; ambas tasas fueron mayores con olanzapina que con asenapina. El número NNT de la asenapina, en relación al placebo, fue de 6, mientras que el correspondiente para la olanzapina fue de 5.

Se llevó a cabo una extensión a partir de los dos estudios anteriores (A7501006; *McIntyre, 2009b*), con nueve semanas adicionales de tratamiento (totalizando 12), manteniendo el mismo tratamiento recibido durante las tres primeras semanas, salvo aquellos tratados con placebo, que fueron cambiados – de forma ciega – a asenapina, aunque estos solo fueron evaluados a efectos de seguridad, no de eficacia. En total, se incorporaron al estudio 504 pacientes, finalizando 308 (61%).

Los resultados finales (día 84) mostraron una variación media de la puntuación YMRS de -24,4 (asenapina) vs. 23,9 (olanzapina). La puntuación media en la escala CGI-BP (*Clinical Global Impression for Bipolar Disorder*, escala de impresión clínica global para el trastorno bipolar) experimentó una variación desde 4,7 a 1,7 (asenapina) vs. 4,6 a 1,8 (olanzapina).

Finalmente, se llevó a cabo una extensión adicional de otras 40 semanas (A7501007; *McIntyre, 2010b*) sobre el anterior estudio, totalizando 52

semanas (un año), manteniendo el mismo tratamiento recibido anteriormente, encontrando variaciones medias al final del periodo de -28,6 (asenapina) vs. -28,2 puntos (olanzapina).

En cuanto al perfil toxicológico, los datos seguridad acumulados en todos los estudios clínicos controlados mostraron una incidencia general de eventos adversos del 77,8% (asenapina), 82,5% (olanzapina) y 71,7% (placebo), alcanzando la categoría de graves en el 16%, 12% y 10%, respectivamente. Entre estos últimos, fueron más comunes las reacciones psicóticas (esquizofrenia), con 4,8% (asenapina), 2,4% (olanzapina) y 2,3% (placebo), y los síntomas depresivos, con 1,2%, 1,1% y 0,5%, respectivamente.

Los eventos adversos más comunes y que se registraron con una frecuencia al menos 2 puntos por encima de la del placebo fueron sedación (13,4% asenapina; 18,3% olanzapina; 6,0% placebo), insomnio (13,2%; 11,8% y 10,8%), somnolencia (12,2%; 15,7% y 4,8%), vértigo/mareos (9,2%; 7,4% y 3,6%), depresión (8,5%; 8,3% y 4,2%), aumento ($\geq 7\%$) de peso (1,2%; 17,0% y 0,6%), acatisia³ (5,8%; 9,2% y 5,4%), parestesia oral (4,6%; 1,3% y 0,6%), vómitos (4,4%; 0,4% y 1,8%), parkinsonismo (4,2%; 2,2% y 1,8%), dispepsia (4,2%; 3,9% y 2,4%), fatiga (3,9%; 8,3% y 3,0%) y artralgia (3,2%; 1,7% y 0,0%).

ASPECTOS INNOVADORES

La asenapina es un agente antipsicótico atípico, autorizado para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos. No se conoce el mecanismo antimaniaco de la asenapina pero, en analogía a otros agentes antipsicóticos utilizados en esta indicación, posiblemente se debe a una combinación de efectos antagonistas sobre receptores dopaminérgicos de tipo D2 y serotoninérgicos

³La acatisia implica la incapacidad para mantenerse quieto, acompañada de una sensación de intranquilidad general manifestada por el paciente cambiando de lugar y de postura, levantándose y sentándose de forma reiterada, cruzando y extendiendo las piernas, etc. No debe confundirse con el parkinsonismo o con síntomas extrapiramidales.

de tipo 5HT₂ (A y C, especialmente) a nivel del sistema nervioso central. La asenapina tiene un complejo perfil bioquímico, con una elevada afinidad hacia numerosos tipos diferentes de receptores de neurotransmisores, especialmente de dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina, sobre los que actúa bloqueándolos; no tiene efectos significativos sobre los receptores de acetilcolina.

Su eficacia en el tratamiento de los episodios de manía en pacientes con trastorno bipolar de tipo I ha sido claramente demostrada frente a placebo, aunque los resultados muestran una inferioridad frente a la olanzapina en este aspecto. De hecho, el número necesario de pacientes a tratar para obtener un beneficio clínico por encima del placebo fue menor con olanzapina que con asenapina en los estudios controlados de tres semanas de duración.

Varios meta-análisis recientes (*Tamayo, 2011; Cipriani, 2011*) han comparado los efectos de los principales agentes antimaniacos en el tratamiento de episodios agudos de manía en adultos (periodo de tratamiento de 3 semanas), a partir de los ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y/o tratamientos activos, y doblemente ciegos publicados entre 1980 y 2010, incluyendo aripiprazol, asenapina, carbamazepina, valproato, gabapentina, haloperidol, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, risperidona, topiramato y ziprasidona⁴.

En el meta-análisis de *Tamayo* el orden de eficacia de los agentes, expresada como aumento de la probabilidad de respuesta, fue el siguiente: oxcarbazepina (+102%), risperidona (77%) haloperidol (+63%), litio (+62%), ziprasidona (58%), quetiapina (52%), aripiprazol (+49%) y valproato (+39%), siendo estadísticamente significativas en todos los casos las diferencias con placebo.

En términos de eficacia, todos los antimaniacos demostraron ser mejores que el placebo en el meta-análisis de *Cipriani*, a excepción del topiramato y gabapentina, yendo en el siguiente orden decreciente: haloperidol, risperidona, olanzapina, litio, quetiapina, aripiprazol, carbamazepina, asenapina, valproato y ziprasidona. Risperidona y olanzapina presentaron un perfil similar de eficacia, siendo más eficaces que val-

proato, ziprasidona, lamotrigina, topiramato y gabapentina. Respecto a la aceptabilidad, los pacientes tratados con olanzapina, risperidona y quetiapina sufrieron menos abandonos (frente a placebo) que aquellos tratados con litio, lamotrigina, placebo, topiramato y gabapentina, en este orden. El haloperidol tuvo menores tasas de abandono comparado con quetiapina; quetiapina menos que litio y olanzapina menos que risperidona y asenapina. A pesar de que la clorpromazina es un antipsicótico empleado desde hace décadas en el tratamiento de la manía, no se encontraron datos aceptables para poder incluirlos en este meta-análisis.

La asenapina es el único antipsicótico atípico disponible actualmente como una formulación sublingual, de rápida disolución. Esto tiene una doble vertiente; por un lado, facilita una rápida aparición de efectos, pero obliga a no ingerir alimentos ni ningún líquido (ni siquiera agua) durante los diez minutos siguientes a su administración sublingual; esto supone un aspecto relevante que debe ser recalcado al paciente, lo cual no es fácil atendiendo a las características psicológicas propias de la enfermedad. Por otro lado, se requieren dos administraciones diarias, frente a solo una con olanzapina y con otros antipsicóticos atípicos indicados en trastorno bipolar. Todo ello podría redundar, teóricamente, en una menor adherencia y/o eficacia del tratamiento. En cualquier caso, los datos recogidos en los ensayos controlados no parecen avalar dicho riesgo teórico.

El perfil toxicológico es superponible con el de otros antipsicóticos (tabla 2), ocupando una posición intermedia, con más efectos extrapiramidales que quetiapina y olanzapina, pero menos que el haloperidol o la risperidona; es menos sedante que olanzapina y quetiapina, pero más que aripiprazol o ziprasidona; en general, produce pocos efectos metabólicos (hiperglucemia, hiperlipemia, hiperprolactinemia).

Por consiguiente, se trata de un nuevo agente antipsicótico atípico, con un perfil farmacológico muy complejo (forma parte de lo que se conoce como "medicamentos bioquímicamente sucios"), en línea con el resto de medicamentos del grupo. Ello redundará en perfiles toxicológicos amplios y riesgos elevados de interacción farmacológica.

⁴ Se incluyeron 68 ensayos clínicos controlados con 16.073 pacientes.

TABLA 2. EFECTOS ADVERSOS DE LOS PRINCIPALES ANTIPSICÓTICOS (ADAPTADA DE TAYLOR, 2009)

(Antipsicóticos)	Prolongación QTc	Sedación	Aumento de Peso	Aumento de glucemia	Síntomas Extrapiramidales	Efectos Anticolinérgicos	Aumento de prolactina
Amisulprida	+	-	+	+	+	-	+++
Aripiprazol	-	-	+	-	++	-	-
Asenapina	+	+	+	+	+	-	+
Clorpromazina	++	+++	++	++	++	++	++
Clozapina	+	+++	+++	+++	-	+++	-
Haloperidol	+	+	+	+	+++	-	++
Olanzapina	+	+++	+++	+++	+/-	+	+
Quetiapina	++	++	++	++	-	+	-
Risperidona/ Paliperidona	+	++	++	++	++	+/-	+++
Sulpirida	+	+	+	+	+	-	+++
Ziprasidona	++	+/-	+/-		+	-	+/-

Pese a su encuadramiento en el grupo de antipsicóticos, no ha recibido autorización para el tratamiento de la esquizofrenia debido a la insuficiencia de los datos clínicos registrados en los correspondientes estudios clínicos, algo que le separa del resto de fármacos del grupo.

En definitiva, la asenapina no parece aportar ningún elemento innovador, ni en el plano clínico, ni en el farmacológico, ni en el toxicológico.

Tampoco sus características cinéticas aportan soluciones innovadoras en la indicación autorizada. En cualquier caso, se trata de una opción más a contemplar en aquellos pacientes con episodios maniacos ligados a trastorno bipolar, que no toleren el haloperidol – que sigue siendo el referente en este tratamiento – o cuyo uso esté contraindicado por sus efectos extrapiramidales.

Bibliografía

- **Chwieduk CM, Scott LJ.** Asenapine: a review of its use in the management of mania in adults with bipolar I disorder. *CNS Drugs*. 2011; **25(3)**: 251-67.
- **Álamo González C, López Muñoz F, Cuenca Fernández E.** Farmacoterapia del trastorno bipolar. En: *Avances en Farmacología del Sistema Nervioso*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2002; pp. 155-90.
- **Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al.** Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments metaanalysis. *Lancet* 2011; **378**: 1306-15.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visi-tada el 6 de febrero de 2012).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR)*. Sycrest. EMA/431731/2010; EMEA/H/C/001177. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 6 de febrero de 2012).
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J.** Asenapine for longterm treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*. 2010; **126(3)**: 358-65.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J.** Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010; **122(1-2)**: 27-38.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J.** A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of

- asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord.* 2009; **11(7)**: 673-86.
- **McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Paganides J.** Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord.* 2009; **11(8)**: 815-26.
 - **McIntyre RS; Wong R.** Asenapine: A synthesis of efficacy data in bipolar mania and schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; **5(4)**: 217-20.
 - **Tamayo JM.** Diferencias terapéuticas de los medicamentos para el tratamiento de los trastornos bipolares: siete años después. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; **39(5)**: 312-30.
 - **Taylor D, Paton C, Kapur S.** *The Maudsley Prescribing Guidelines.* 10th Ed. London, UK: Informa Healthcare; **2009.**

VALORACIÓN

ASENAPINA △ SYCREST (Lundbeck)	
Grupo Terapéutico (ATC): N05AH. SISTEMA NERVIOSO. Psicolépticos. Antipsicóticos: diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos.	
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 ⁵	Año
Clotiapina	Etumina	Laus Farma	1968
Loxapina⁶	Desconex	Reig Jofre	1982
Clozapina	Leponex	Novartis	1993
Olanzapina	Zyprexa	Lilly	1996
Quetiapina	Seroquel	AstraZeneca	2000
Ziprasidona	Zeldox	Pfizer	2003
Aripiprazol	Abilify	Bristol Myers Squibb	2005

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis (mg)	Coste (€) ⁷
Asenapina	5-10 mg/12 h	156,32
Olanzapina	5-20 mg/24 h	113,94

⁵ Comercializador actual

⁶ Retirada del mercado español.

⁷ Se ha considerado las dosis medias utilizadas en los dos ensayos clínicos controlados de tres semanas de duración: 18 mg de asenapina vs. 16 mg de olanzapina. Con los formatos comercialmente disponibles, implicaría el empleo diario durante 21 días de 2 comprimidos de 10 mg de asenapina y otros dos de 10 mg de olanzapina. En términos prácticos esto supondría el consumo de un envase de 60 comprimidos de 10 mg de asenapina y otro de 56 comprimidos de 10 mg de olanzapina en ese periodo.

Nuevos fármacos en el mundo

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2012

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Aleglitazar	Roche	Reducción del riesgo cardiovascular en diabetes tipo 2. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Dalcetrapib	Roche	Dalcetrapib se enfoca al tratamiento de dislipidemia. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Edoxabán	Daiichi Sankyo	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.
Mavoglurant (AFQ056)	Novartis	Mavoglurant es un antagonista metabotrópico del receptor 5 del glutamato (mGluR5), que se encuentra en fase II de desarrollo para el tratamiento de la discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson.
Ocrelizumab	Roche	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.
Perampanel	Eisai	Perampanel es un antagonista de los receptores de glutamato de tipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) muy selectivo y no competitivo que ha demostrado poseer una amplia variedad de efectos anticonvulsivos en estudios de fase II y III.
Ponatinib	ARIAD Pharmaceuticals	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	Novartis	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	Sanofi-Aventis	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
Células hematopoyéticas autólogas CD34+ transducidas con vector lentiviral codificador del gen humano beta-A-T87Q-globina	Tratamiento de la beta-talasemia mayor e intermedia y la anemia de células falciformes	Terapia génica	11/01/2012
Células hematopoyéticas autólogas CD34+ transducidas con vector lentiviral codificador del gen humano ABCD1	Tratamiento de la adrenoleucodistrofia cerebral en la infancia	Terapia génica	11/01/2012
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 antólogas dendríticas (DCs) compuestas de DCs antólogas maduras electroincorporadas con antólogas 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

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

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

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)

Clasificación*			
Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
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
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 estándar.	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)
Fenilbutirato sódico	Tratamiento de la citrulinemia tipo 1	Lucane Pharma	D: 09/02/2012
Fenilbutirato sódico	Tratamiento de la deficiencia de ornitín-transcarbamilasa	Lucane Pharma	D: 09/02/2012

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

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
<i>Fenilbutirato sódico</i>	Tratamiento de la deficiencia de carbamoil-fosfato sintasa 1	Lucane Pharma	D: 09/02/2012
Nimorazol	Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes bajo radioterapia	Conventia Medical LLP	D: 09/02/2012
Acido (1S,3S)-3-amino-4-(difluorometileno) ciclopentanocarboxílico	Tratamiento del síndrome de West	Catalent Pharma Solutions Limited	D: 09/02/2012
S[+] apomorfina	Tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica	University of Sheffield	D: 09/02/2012
Anticuerpo monoclonal humano contra el ligando Fas	Tratamiento del pénfigo	PinCell s.r.l.	D: 09/02/2012
Células antólogas hematopoyéticas genéticamente modificadas con un vector lentiviral conteniendo el gen humano gp9 (phox)	Tratamiento de la granulomatosis crónica X-ligada	Généthon	D: 09/02/2012
N-[4-[[[(2-amino-3,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil) metil] amino] benzoil]-D-gamma-glutamil-(2S)-2-amino-beta-alanil-L-alfa-aspartil-L-cisteine y ácido fólico	Diagnóstico del estado de receptor positivo en cáncer de ovario	Endocyte Europe B.V.	D: 09/02/2012
Tobramicina (polvos para inhalación) <i>TOBI Podhaler</i>	Tratamiento de la infección pulmonar por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en la fibrosis cística	Chiron Corpora-tion 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)
2-Cloro-N6--(3-Iodobenzil) Adenosina-5'-N-Metiluronamida	Tratamiento del carcinoma hepatocelular	Can-Fite BioPharma Ltd.	D: 17/02/2012
Digoxina Immune Fab (Ovina)	Tratamiento de la eclampsia y preeclampsia severa	Glenveigh Medical, LLC	D: 03/02/2012

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

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Neostigmina	Tratamiento de la miastenia gravis	Luitpold Pharmaceuticals, Inc.	D: 09/01/2012
Obinutuzumab	Tratamiento de la leucemia linfocítica	Genentech, Inc	D: 17/02/2012
Obinutuzumab	Tratamiento del linfoma de células B	Genentech, Inc	D: 17/02/2012
Ramucirumab	Tratamiento del cáncer gástrico	ImClone Systems LLC	D: 13/01/2012
Beta glucuronidasa recombinante humana	Tratamiento de la mucopolisacaridosis VII	Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.	D: 16/02/2012
Ácido salicílico al 6%	Tratamiento de ictiosis congénitas	Orenova Group, LLC	D: 17/02/2012
Silibinin-C-2',3-Dihidrogensuccinata	Prevención de la hepatitis C recurrente en transplantados de hígado	Rottapharm S.p.A.	D: 17/02/2012
Tiosulfato sódico	Tratamiento de la calcifilaxis urémica y no urémica	Luitpold Pharmaceuticals, Inc.	D: 16/02/2012
Manosa oligosacárido sulfonado monofosforilado	Tratamiento del carcinoma hepatocelular	Medigen Biotechnology Corporation	D: 16/02/2012
Tafamidis meglumina	Tratamiento sintomático de la cardiomiopatía transtiretina (TTR) amiloide	Pfizer, Inc.	D: 17/02/2012
Glucarpidase <i>Voraxaze</i>	Tratamiento de pacientes con riesgo de toxicidad por metrotexato	BTG International Inc.	D:19/08/2003 A: 17/01/2012
Ivacaftor <i>Kalydeco</i>	Tratamiento de fibrosis quística en pacientes con una mutación G551D en el gen CFTR	Vertex Pharmaceuticals	D:12/06/2006 A: 31/01/2012

* 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&url=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

OMEPRAZOL

Medicamentos:

OMEPRAZOL APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)

6847176 R EFG 20 MG 14 CAPSULAS 2,40 €

C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURETICOS

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

ARALTER PLUS EFG (ALTER)

6824368 R EFG 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 11,46 €
 6824375 R EFG 160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 17,33 €
 6824382 R EFG 160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 17,69 €

G03AA: COMBINACIONES FIJAS DE ESTRÓGENOS Y PROGESTAGENOS

ETINILESTRADIOL/GESTODENO

Medicamentos:

HARMONET BCFARMA (BCNFARMA)

6780107 R EXO 20/75 MCG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14,36 €

H02AB: CORTICOESTEROIDES SISTÉMICOS, SOLOS: GLUCOCORTICOIDES

DEFLAZACORT

Medicamentos:

DEFLAZACORT CINFA EFG (CINFA)

6795620 R TLD EFG 30 MG 10 COMPRIMIDOS 9,52 €
 6795613 R TLD EFG 6 MG 20 COMPRIMIDOS 3,81 €

J01MA: QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS: FLUOROQUINOLONAS

CIPROFLOXACINO

Medicamentos:

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

6742273 R EFG 500 MG 10 COMPR RECUB 2,22 €
 6742310 R EFG 500 MG 20 COMPR RECUB 3,39 €
 6742433 R EFG 750 MG 20 COMPR RECUB 4,95 €

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)

L02BG: ANTAGONISTAS HORMONALES: INHIBIDORES ENZIMATICOS

EXEMESTANO

Medicamentos:

EXEMESTANO MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6827550 R AR EFG 25 MG 30 COMPRIMIDOS 96,66 €

Medicamentos:

TRAMADOL RETARD COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6812808 R EFG 100 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA 4,15 €
 6812846 R EFG 150 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA 6,23 €
 6812853 R EFG 150 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA 18,67 €
 6812877 R EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA 24,90 €
 6812860 R EFG 200 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA 8,30 €
 6812815 R EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA 12,44 €

L04AA: INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

LEFLUNOMIDA

Medicamentos:

LEFLUNOMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)

6795101 R DH CPD AR EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS 26,96 €
 6795125 R DH CPD AR EFG 20 MG 30 COMPRIMIDOS 53,94 €

N03AX: OTROS ANTIEPILÉPTICOS

LEVETIRACETAM

Medicamentos:

LEVETIRACETAM MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6846254 R AR EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 59,04 €
 6846285 R AR EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 56,68 €
 TIRBAS EFG (ALTER)
 6851456 R AR EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 59,04 €
 6851593 R AR EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 56,68 €
 6851449 R AR EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 36,89 €

M01AB: ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE ÁCIDO ACÉTICO

ACECLOFENACO

Medicamentos:

SINSUMIN EFG (PHARMINICIO)

6637487 R EFG 100 MG 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,78 €

N05BA: ANSIOLÍTICOS: BENZODIAZEPINAS

BROMAZEPAM

Medicamentos:

BROMAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6773123 P EFG 1.5 MG 30 CAPSULAS 1,09 €
 6773130 P EFG 3 MG 30 CAPSULAS 1,14 €

M05BA: BISFOSFONATOS

IBANDRONICO,ACIDO

Medicamentos:

ACIDO IBANDRONICO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)

6776292 R EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO 20,79 €
 ACIDO IBANDRONICO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)
 6815960 R EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO (PVC/PVDC/AL) 20,79 €
 6815946 R EFG 150 MG 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PVC/PVDC/AL) 39,00 €

N05CD: HIPNÓTICOS Y SEDANTES: BENZODIAZEPINAS

LORMETAZEPAM

Medicamentos:

LORMETAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6776247 P EFG 1 MG 30 COMPRIMIDOS 2,01 €
 6776261 P EFG 2 MG 20 COMPRIMIDOS 2,31 €

N02AX: OTROS OPIOIDES

TRAMADOL

DESCRIPCIÓN (Continuación)

N06AB: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

SERTRALINA

Medicamentos:

SERTRALINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6819555	R	AR	EFG	50 MG 30 COMPR RECUB	5,85 €
6819562	R	AR	EFG	100 MG 30 COMPR RECUB	11,77 €

N06DA: FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

DONEPEZILO

Medicamentos:

DONEPEZILO ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.)

6641064	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,63 €
---------	---	----	-----	-------------------------------------	---------

DONEPEZILO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)

6637029	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER)	32,63 €
6637142	R	DH	CPD	EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER)	65,27 €

DONEPEZILO CINFA EFG (CINFA)

6729403	R	DH	CPD	EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	65,27 €
6729441	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,63 €

DONEPEZILO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6611159	R	DH	CPD	EFG 10 MG 28 COMPR REC (BLISTER DE PVDC/PVC)	65,27 €
6611142	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPR REC (BLISTER DE PVDC/PVC)	32,63 €

DONEPEZILO RANBAXY EFG (RANBAXY)

6614501	R	DH	EFG	10 MG 28 COMPR REC (BLISTER PVC/PVDC/ALUMINIO)	65,25 €
6614488	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPR REC (BLISTER PVC/ALUMINIO)	32,63 €
6614495	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPR REC (BLISTER PVC/PVDC/ALUMINIO)	32,63 €

DONEPEZILO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)

6764220	R	DH	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	65,25 €
6820032	R	DH	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	65,25 €
6820025	R	DH	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,63 €
6764046	R	DH	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	32,63 €

DONEPEZILO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA)

6654330	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPR REC	32,63 €
6849545	R	DH	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	65,25 €
6654323	R	DH	CPD	EFG 10 MG 28 COMPR REC	65,25 €
6849392	R	DH	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	32,63 €

DONEPEZILO STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L.)

6799840	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,63 €
6800041	R	DH	CPD	EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	65,25 €

DONEPEZILO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA)

6868270	R	DH	CPD	EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,58 €
6868287	R	DH	CPD	EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	65,21 €

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

6861806	R	DH	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	32,63 €
6861912	R	DH	AR	EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	65,25 €

DONEPEZILO TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6607183	R	DH	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,63 €
---------	---	----	-----	---------------------------------	---------

S01ED: ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS: BETA-BLOQUEANTES

LATANOPROST/TIMOLOL (MALEATO)

Medicamentos:

LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA)

6827741	FR	R		COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML	14,33 €
---------	----	---	--	-------------------------	---------

S01EE: ANTIGLAUCOMA ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS

LATANOPROST

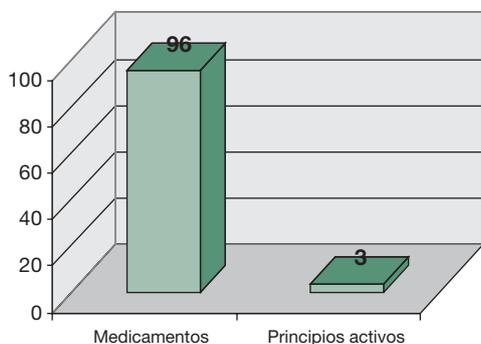
Medicamentos:

LATANOPROST COMBIX (COMBIX S.L.)

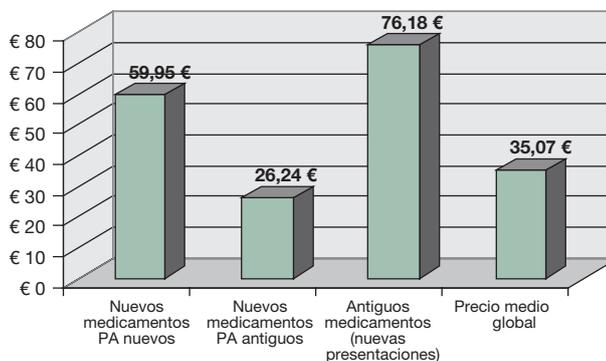
6861073	FR	R		0.005% COLIRIO 2.5 ML	12,64 €
---------	----	---	--	-----------------------	---------

ESTADÍSTICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (Acumulado anual)

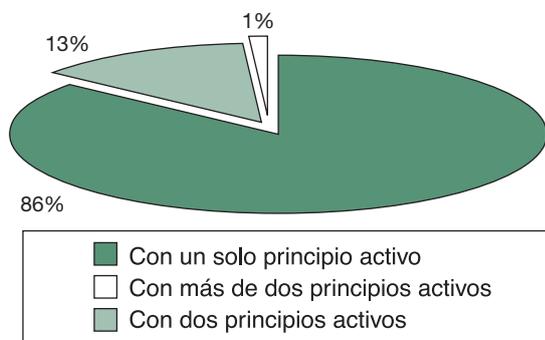
NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



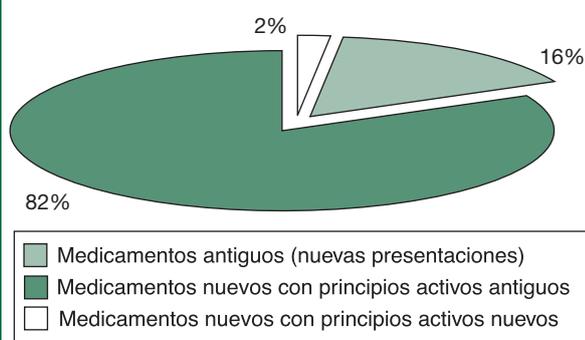
PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



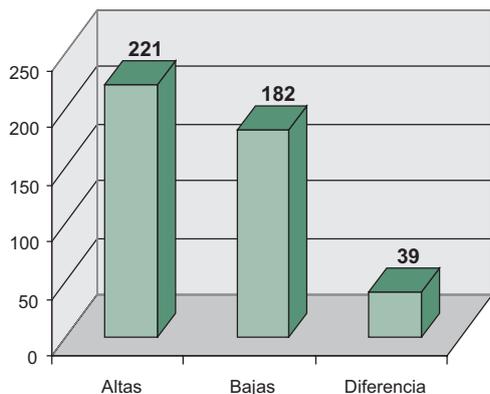
COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



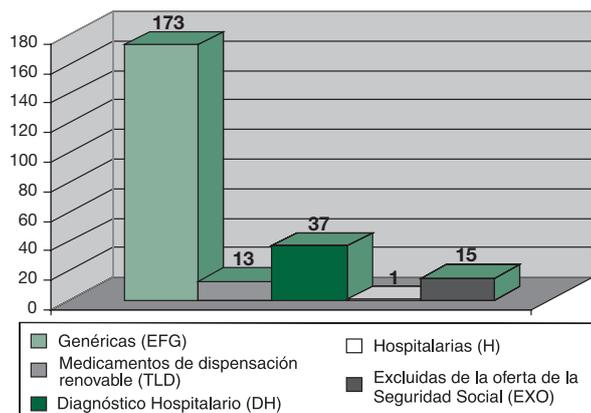
NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS



ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES



PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MARZO 2012)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
351		6776292	ACIDO IBANDRONICO KERN PHARMA EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO (KERN PHARMA)	M05BA	20,79 €	R	EFG
351		6815946	ACIDO IBANDRONICO RATIOPHARM EFG 150 MG 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PVC/PVDC/AL) (RATIOPHARM)	M05BA	39,00 €	R	EFG
351		6815960	ACIDO IBANDRONICO RATIOPHARM EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO (PVC/PVDC/AL) (RATIOPHARM)	M05BA	20,79 €	R	EFG
351		6824368	ARALTER PLUS EFG 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	11,46 €	R	EFG
351		6824375	ARALTER PLUS EFG 160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	17,33 €	R	EFG
351		6824382	ARALTER PLUS EFG 160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	17,69 €	R	EFG
351		6773130	BROMAZEPAM PENZA EFG 3 MG 30 CAPSULAS (PENSA PHARMA S.A.)	N05BA	1,14 €	P	EFG
351		6773123	BROMAZEPAM PENZA EFG 1.5 MG 30 CAPSULAS (PENSA PHARMA S.A.)	N05BA	1,09 €	P	EFG
351		6742433	CIPROFLOXACINO PHARMACIA EFG 750 MG 20 COMPR RECUB (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	J01MA	4,95 €	R	EFG
351		6742273	CIPROFLOXACINO PHARMACIA EFG 500 MG 10 COMPR RECUB (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	J01MA	2,22 €	R	EFG
351		6742310	CIPROFLOXACINO PHARMACIA EFG 500 MG 20 COMPR RECUB (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L)	J01MA	3,39 €	R	EFG
351		6795620	DEFLAZACORT CINFA EFG 30 MG 10 COMPRIMIDOS (CINFA)	H02AB	9,52 €	R	TLD EFG
351		6795613	DEFLAZACORT CINFA EFG 6 MG 20 COMPRIMIDOS (CINFA)	H02AB	3,81 €	R	TLD EFG
351		6641064	DONEPEZILLO ALMUS EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6637029	DONEPEZILLO APOTEX EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6637142	DONEPEZILLO APOTEX EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER) (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N06DA	65,27 €	R	CPD EFG
351		6729403	DONEPEZILLO CINFA EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	N06DA	65,27 €	R	CPD EFG
351		6729441	DONEPEZILLO CINFA EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6611142	DONEPEZILLO PENZA EFG 5 MG 28 COMPR REC (BLISTER DE PVDC/PVC) (PENSA PHARMA S.A.)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6611159	DONEPEZILLO PENZA EFG 10 MG 28 COMPR REC (BLISTER DE PVDC/PVC) (PENSA PHARMA S.A.)	N06DA	65,27 €	R	CPD EFG
351		6614501	DONEPEZILLO RANBAXY EFG 10 MG 28 COMPR REC (BLISTER PVC/PVDC/ALUMINIO) (RANBAXY)	N06DA	65,25 €	R	EFG
351		6614488	DONEPEZILLO RANBAXY EFG 5 MG 28 COMPR REC (BLISTER PVC/ALUMINIO) (RANBAXY)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6614495	DONEPEZILLO RANBAXY EFG 5 MG 28 COMPR REC (BLISTER PVC/PVDC/ALUMINIO) (RANBAXY)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6764046	DONEPEZILLO RATIOPHARM EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (RATIOPHARM)	N06DA	32,63 €	R	EFG
351		6764220	DONEPEZILLO RATIOPHARM EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (RATIOPHARM)	N06DA	65,25 €	R	EFG
351		6820025	DONEPEZILLO RATIOPHARM EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	N06DA	32,63 €	R	EFG
351		6820032	DONEPEZILLO RATIOPHARM EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	N06DA	65,25 €	R	EFG
351		6654323	DONEPEZILLO SANDOZ EFG 10 MG 28 COMPR REC (SANDOZ FARMACEUTICA)	N06DA	65,25 €	R	CPD EFG
351		6654330	DONEPEZILLO SANDOZ EFG 5 MG 28 COMPR REC (SANDOZ FARMACEUTICA)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6849392	DONEPEZILLO SANDOZ EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA)	N06DA	32,63 €	R	EFG
351		6849545	DONEPEZILLO SANDOZ EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA)	N06DA	65,25 €	R	EFG
351		6799840	DONEPEZILLO STADA GENERICOS EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA GENERICOS S.L)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
351		6800041	DONEPEZILLO STADA GENERICOS EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA GENERICOS S.L)	N06DA	65,25 €	R	CPD EFG
351		6868270	DONEPEZILLO TECNIGEN EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TECNIMEDE ESPAÑA)	N06DA	32,58 €	R	CPD EFG
351		6868287	DONEPEZILLO TECNIGEN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TECNIMEDE ESPAÑA)	N06DA	65,21 €	R	CPD EFG
351		6861806	DONEPEZILLO TEVA EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEVA PHARMA S.L.U.)	N06DA	32,63 €	R	EFG
351		6861912	DONEPEZILLO TEVA EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEVA PHARMA S.L.U.)	N06DA	65,25 €	R	AR EFG
351		6607183	DONEPEZILLO TEVAGEN EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	N06DA	32,63 €	R	EFG
351	NP	6680360	DROSIANELLE DIARIO EFG 0.02/3 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	27,97 €	R	EFG
351	NP	6680018	DROSIANELLE EFG 0.02/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA)	G03AA	27,97 €	R	EFG
351		6827550	EXEMESTANO MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 25 MG 30 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	L02BG	96,66 €	R	AR EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MARZO 2012) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
351	NP	6803745	FINASTERIDA TEVA EFG 1 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	D11AX	29,75 €	R	EXO EFG
351		6780107	HARMONET BCFARMA 20/75 MCG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BCNFARMA)	G03AA	14,36 €	R	EXO
351		6861073	LATANOPROST COMBIX 0.005% COLIRIO 2.5 ML (COMBIX S.L.)	S01EE	12,64 €	FR R	
351		6827741	LATIMVISTA COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML (SANDOZ FARMACEUTICA)	S01ED	14,33 €	FR R	
351		6795101	LEFLUNOMIDA APOTEX EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	L04AA	26,96 €	R	CPD AR EFG
351		6795125	LEFLUNOMIDA APOTEX EFG 20 MG 30 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	L04AA	53,94 €	R	CPD AR EFG
351		6846209	LEVETIRACETAM MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N03AX	36,89 €	R	AR EFG
351		6846254	LEVETIRACETAM MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N03AX	59,04 €	R	AR EFG
351		6846285	LEVETIRACETAM MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
351		6776247	LORMETAZEPAM PENZA EFG 1 MG 30 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.)	N05CD	2,01 €		P EFG
351		6776261	LORMETAZEPAM PENZA EFG 2 MG 20 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.)	N05CD	2,31 €		P EFG
351	NP	6716564	MASTICAL D 1.25 G (EQ 500MG CA)/800 UI 30 COMP MASTIC LIMON (NYCOMED PHARMA S.A.)	A12AX	9,55 €	R	
351	NP	6777251	MENVEO 1 DOSIS 1 VIAL POLVO + 1 VIAL SOLUCION (NOVARTIS FARMACEUTICA)	J07AH	62,44 €	FR R	H
351	NP	6003190	METFORMINA KERN PHARMA EFG 850 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	A10BA	14,74 €	R	EFG EC
351		6847176	OMEPRAZOL APOTEX EFG 20 MG 14 CAPSULAS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	A02BC	2,40 €	R	EFG
351	NP	6777442	OVITRELLE 250 MCG 1 PLUMA PRECARGADA 0.5 ML (MERCCK S.L.)	G03GA	50,63 €	FR R	CPD AR
351	NP	6855331	PANTOPRAZOL CINFA EFG 40 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (CINFA)	A02BC	9,21 €	R	EFG
351	NP	6855348	PANTOPRAZOL CINFA EFG 40 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (CINFA)	A02BC	18,42 €	R	EFG
351	NP	6776988	RIPRAZO 150 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	C09XA	25,79 €	R	AR
351		6819555	SERTRALINA PHARMA COMBIX EFG 50 MG 30 COMPR RECUB (COMBIX S.L.)	N06AB	5,85 €	R	AR EFG
351		6819562	SERTRALINA PHARMA COMBIX EFG 100 MG 30 COMPR RECUB (COMBIX S.L.)	N06AB	11,77 €	R	AR EFG
351		6637487	SINSUMIN EFG 100 MG 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMINICIO)	M01AB	5,78 €	R	EFG
351	NP	6857007	TAMSULOSINA NORMON EFG 0.4 MG 30 COMPR LIB PROLONGADA (PVC/PVDC/AL) (NORMON)	G04CA	12,18 €	R	EFG
351		6851449	TIRBAS EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N03AX	36,89 €	R	AR EFG
351		6851456	TIRBAS EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N03AX	59,04 €	R	AR EFG
351		6851593	TIRBAS EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
351		6812808	TRAMADOL RETARD COMBIX EFG 100 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	N02AX	4,15 €	R	EFG
351		6812815	TRAMADOL RETARD COMBIX EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	N02AX	12,44 €	R	EFG
351		6812846	TRAMADOL RETARD COMBIX EFG 150 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	N02AX	6,23 €	R	EFG
351		6812853	TRAMADOL RETARD COMBIX EFG 150 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	N02AX	18,67 €	R	EFG
351		6812860	TRAMADOL RETARD COMBIX EFG 200 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	N02AX	8,30 €	R	EFG
351		6812877	TRAMADOL RETARD COMBIX EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	N02AX	24,90 €	R	EFG

SIGLAS EMPLEADAS

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

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

MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (MARZO 2012)

CÓDIGO		NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
7236504	ST	ALDOBRONQUIAL 2 MG 40 COMPRIMIDOS (ALDO UNION)	3-2012
6403181	ST	ALDOBRONQUIAL 2 MG 500 COMPRIMIDOS (ALDO UNION)	3-2012
7054009		AMOXI GOBENS 250 MG 12 SOBRES (NORMON)	3-2012
7590507		AMOXI GOBENS 250 MG 24 SOBRES (NORMON)	3-2012
9540401		BAZALIN CREMA 60 G (ASTELLAS PHARMA)	3-2012
7371304		CEFUROXIMA REIG JOFRE EFG 750 MG 1 VIAL + 1 AMPOLLAS 6 ML (RAMON SALA)	3-2012
6070369		CEFUROXIMA REIG JOFRE EFG 750 MG 100 VIALES + 100 AMPOLLAS 6 ML (RAMON SALA)	3-2012
6653807	ST	CLOTRIMAZOL BAYFARMA EFG 1% POLVO 30 G (BAYER HISPANIA S.L.)	3-2012
6653982	ST	CLOTRIMAZOL BAYFARMA EFG 1% SOLUCION SPRAY 30 ML (BAYER HISPANIA S.L.)	3-2012
6533390	ST	EPILEXTER 300 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	3-2012
6533406	ST	EPILEXTER 600 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ESTEVE)	3-2012
6561775		FLUOXETINA RANBAXY EFG 20 MG 14 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (RANBAXY)	3-2012
6561782		FLUOXETINA RANBAXY EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (RANBAXY)	3-2012
6528969		GLIMEPIRIDA FARMANEU EFG 2 MG 120 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	3-2012
6528952		GLIMEPIRIDA FARMANEU EFG 2 MG 30 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	3-2012
7295747		LANSOPRAZOL RANBAXY EFG 15 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (RANBAXY)	3-2012
7295822		LANSOPRAZOL RANBAXY EFG 30 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (RANBAXY)	3-2012
7390527		LANTUS 100 U/ML 5 PLUMAS PRECARGADAS 3 ML OPTISET (SANOFI AVENTIS S.A.)	3-2012
9564742		NIFLACTOL RECTAL 400 MG 12 SUPOS INFANTIL (BRISTOL MYERS SQUIBB)	3-2012
6431061		NIFLACTOL RECTAL 400 MG 250 SUPOS INF (BRISTOL MYERS SQUIBB)	3-2012
6589014		OLANZAPINA DUBILAC EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589021		OLANZAPINA DUBILAC EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588970		OLANZAPINA DUBILAC EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588994		OLANZAPINA DUBILAC EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589007		OLANZAPINA DUBILAC EFG 7.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588796		OLANZAPINA RELUCAL EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588819		OLANZAPINA RELUCAL EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588765		OLANZAPINA RELUCAL EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588772		OLANZAPINA RELUCAL EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6588789		OLANZAPINA RELUCAL EFG 7.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589274		OLANZAPINA VIDORAL EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589281		OLANZAPINA VIDORAL EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589243		OLANZAPINA VIDORAL EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589250		OLANZAPINA VIDORAL EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
6589267		OLANZAPINA VIDORAL EFG 7.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LESVI)	3-2012
7594499		PLANTAGO OVATA RIMAFAR 3.5 G 15 SOBRES (RIMAFAR)	3-2012
7594802		PLANTAGO OVATA RIMAFAR 3.5 G 30 SOBRES (RIMAFAR)	3-2012
8658404		RENORMAX 6 MG 28 COMPRIMIDOS (ITALFARMACO)	3-2012
6467459		SUTRIL 10 MG 100 AMPOLLAS 2 ML (NOVAG)	3-2012
6887479		SUTRIL 10 MG 5 AMPOLLAS 2 ML (NOVAG)	3-2012
6467527		SUTRIL 20 MG 100 AMPOLLAS 4 ML (NOVAG)	3-2012
6887394		SUTRIL 20 MG 5 AMPOLLAS 4 ML (NOVAG)	3-2012
8556199	ST	TISOBRIF 30 SOBRES (CHIESI ESPAÑA)	3-2012

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS MARZO 2012

CAMBIO DE CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antiguo
653732	38	Acnemin 20 mg 50 capsulas	833301
653728	22	Acnemin 10 mg 50 capsulas	833046
653734	7.31	Alphagan 2 mg/ml	661504
653486	3.36	Colircusi Tropicamida 5 ml	656655
653429	2.84	Colircusi cicloplejico 1% 10 ml	672086
653452	3.36	Colircusi Fluotest 3 ml	999802
653445	2.90	Colircusi Dexametasona	672094
653478	4.03	Colircusi Pilocarpna	672092
653494	3.36	Isopto Carpina 1% 15 ml	656654
653502	2.95	Maxidex 5 ml	672093

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFERTA 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
994038 COVERSYL 4 MG 30 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 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
848531 FLUMIL 200 MG 30 SOBRES	Exclusión SNS desde 1 agosto 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
936377 MICIFRONA 60 ML.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
684308 MINOTON GEL.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
664343 MULTAQ 400 MG 60 COMPR.....	Paso a diagnóstico hospitalario
603673 MULTAQ 400 MG 100 COMPR.....	Paso a diagnóstico hospitalario
656938 NEXAVAR 200 MG 112 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
669960 NEOBRUFEN 600 MG 40 SOBRES	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
655355 NOLEXE 120 ML	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
879411 NORVAS 5 MG 30 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
879973 NORVAS 10 MG 30 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 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 CAPSULAS	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.
674172 RIBAVIRINA SANDOZ 200 MG 168 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
674166 RIBAVIRINA SANDOZ 200 MG 42 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
681790 RIBAVIRINA SANDOZ 200 MG 168 CAPS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
662850 RIBAVIRINA TEVA 200 MG 140 CAPS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
662851 RIBAVIRINA TEVA 200 MG 168 CAPS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
663704 RIBAVIRINA TEVA PHARMA BV 200 MG 138 COMP	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFERTA AL SNS (Acumulado desde enero 2012) (Cont.)

MEDICAMENTO	ACTUAL
663703 RIBAVIRINA TEVA PHARMA BV 42 COMR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664868 RIVASTIGMINA NORMON 120 ML SOLU	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
665148 RIVASTIGMINA QUALIGEN 120 ML	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
665804 RIVASTIGMINA SANDOZ 120 ML	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
656939 SPRYCEL 20 MG 56 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652769 SPRYCEL 50 MG 56 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652751 SPRYCEL 70 MG 56 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de 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
926410 TARGRETIN 75MG 100 CAPSULAS BLANDAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652160 TARCEVA 100 MG 30 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652161 TARCEVA 150 MG 30 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652156 TARCEVA 25 MG 30 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
926410 TARGRETIN 75MG 100 CAPSULAS BLANDAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
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
665831 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 100MG 20 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665830 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 100MG 5 CAPSULAS....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665833 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 140MG 20 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665832 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 140MG 5 CAPSULAS....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665834 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 180MG 5 CAPSULAS....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665829 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 20MG 20 CAPSULAS....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665827 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 20MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665835 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 250MG 5 CAPSULAS....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665826 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 5MG 20 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665825 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 5MG 5 CAPSULAS ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFERTA AL SNS (Acumulado desde enero 2012) (Cont.)

MEDICAMENTO	ACTUAL
665799 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 100MG 20 CAPSULAS...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665798 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 100MG 5 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665803 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 140MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665808 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 180MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664671 TEMOZOLOMIDA TEVA 100MG 20 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664674 TEMOZOLOMIDA TEVA 140MG 20 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664673 TEMOZOLOMIDA TEVA 140MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664675 TEMOZOLOMIDA TEVA 180MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664669 TEMOZOLOMIDA TEVA 20MG 20 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664668 TEMOZOLOMIDA TEVA 20MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664676 TEMOZOLOMIDA TEVA 250MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664667 TEMOZOLOMIDA TEVA 5MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
676833 TERTENSIF RETARD 1.8 MG 30 COMPR	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
668442 TESLASCAN 0,01MMOL/ML 1 VI 50ML SOL INY IV ..	Paso a Hospitalario
811539 TICLOPIDINA MYLAN 250MG 20 COMPRIMIDOS EFG	Excluida SNS
661144 TYVERB 250MG 140 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665955 TYVERB 250MG 140 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
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 facturación 1 febrero 2012
652442 VAQTA 25 UNIDADES.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
652443 VAQTA 50 UNIDADES.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 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.
686774 XELODA 150MG 60 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
686782 XELODA 500MG 120 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
956771 ZANTAC 5 AMPOLLAS.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012

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
AMLODIPINO ZENTIVA	AMLODIPINO WINTHROP
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
LEVETIRACETAM MYLAN (MYLAN)	LEVETIRACETAM ALENICUM.GALENICUM HEALTH
LOSARTAN ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	LOSARTAN SYNTHELABO EFG
METFORMINA ALMUS (ALMUS)	METFORMINA BEXAL EFG (BEXAL)
MICOFENOLATO DE MOFETILO WINTHROP	MICOFENOLATO DE MOFETILO ZENTIVA
MIRTAZAPINA ZENTIVA	MIRTAZAPINA WINTHROP
NEBIVOLOL ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	NEBIVOLOL WINTHROP EFG
PANTOPRAZOL ZENTIVA	PANTOPRAZOL WINTHROP
PAROXETINA ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	PAROXETINA WINTHROP EFG
QUETIAPINA ZENTIVA	QUETIAPINA WINTHROP
VALSARTAN HTZ CANTABRIA (CANTABRIA PHARMA)	VACLOR EFG (LICONSA)
VENLAFAXINA RETARD ZENTIVA	VENLAFAXINA RETARD WINTHROP
ZOLPIDEM BEXALABS (BEXAL)	ZOLPIDEM ACOST EFG (ACOST)

MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
Aciclovir Edigen crema 5%	Germed Farmacéutica
Atenolol Edigen	Germed Farmacéutica
Aterina Cápsulas	Bama Geve
Clopidogrel Edigen	Germed Farmacéutica
Elixifilin solución	Tora
Enalapril Edigen	Germed Farmacéutica
Fluoxetina Edigen	Germed Farmacéutica
Glimepirida Edigen	Germed Farmacéutica
Ibuprofeno Cuve comprimidos	Pérez Giménez
Losartan edigen	Germed Farmacéutica
Metamizol Ur	Germed Farmacéutica
Mysoline	Sinclair pharmaceutic
Piroxicam Edigen	Germed Farmacéutica
Rilast Forte Turbuhaler	Icaro
Torasemida Edigen	Germed Farmacéutica

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012

PRINCIPIO ACTIVARIO	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
ESOMEPRAZOL	Axiago	Beta	Uso en niños y adolescentes con úlcera duodenal por H. pylori.
INFLIXIMAB	Remicade	MSD	Colitis ulcerosa en pediatría: Ttº de colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que hayan tenido respuesta inadecuada a terapia convencional que incluya corticoides, 6-mercaptopurina o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o en los que la terapia convencional esté contraindicada.
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.
INSULINA DE-TEMIR	Levemir	Novo Nordisk	Uso durante el embarazo
IVABRADINA	Corlantor 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
ROTAVIRUS	Rota Teq	Sanofi Pasteur MSD	Se amplía la edad de los pacientes en su límite superior de 26 a 32 semanas.
SAXAGLIPTINA	Onglyza	Bristol Myers	En combinación con insulina (con o sin metformina), cuando esta pauta terapéutica sola, con dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.
VILDAGLIPTINA	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 ABIRATERONA</p> <p>(1) ZYTIGA (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p> <p>ACECLOFENACO</p> <p>(1) SINSUMIN EFG (PHARMINICIO, PAM 351)</p> <p>ALENDRONICO,ACIDO</p> <p>(1) ACIDO ALENDRONICO SEMANAL EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>AMAPOLA DE CALIFORNIA</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>AMLODIPINO</p> <p>(1) AMLODIPINO BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>AMOXICILINA</p> <p>(2) AMOXICILINA CLAV BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>ATORVASTATINA</p> <p>(1) ATORVASTATINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 350)</p> <p>BETAHISTINA</p> <p>(1) BETAHISTINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>BICALUTAMIDA</p> <p>(1) BICALUTAMIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>(1) PROBIC EFG (Q PHARMA, PAM 350)</p> <p>BISOPROLOL</p> <p>(1) BISOPROLOL COR MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>(1) BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>BREZO (ERICA CINEREA)</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS BREZO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>BRIMONIDINA</p> <p>(1) ALFADINA (BAUSCH & LOMB, PAM 350)</p> <p>BROMAZEPAM</p> <p>(1) BROMAZEPAM PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p>	<p>BUPRENORFINA</p> <p>(1) FELIBEN (GEBRO PHARMA, PAM 350)</p> <p>CASCARA SAGRADA</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS CASCARA SAGRADA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>CIPROFLOXACINO</p> <p>(1) CIPROFLOXACINO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 351)</p> <p>CLAVULANICO,ACIDO</p> <p>(2) AMOXICILINA CLAV BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>CLOPIDOGREL</p> <p>(1) CLOPIDOGREL KORHISPANA EFG (KORHISPANA, PAM 350)</p> <p>CLORMADINONA</p> <p>(2) BELARA BCFARMA (BCNFARMA, PAM 350)</p> <p>DEFLAZACORT</p> <p>(1) DEFLAZACORT CINFA EFG (CINFA, PAM 351)</p> <p>DESORATADINA</p> <p>(1) AERIUS GERVASI (GERVASI FARMACIA S.L., PAM 350)</p> <p>DONEPEZIO</p> <p>(1) DONEPEZIO ALMUS EFG (ALMUS FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO CINFA EFG (CINFA, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 351)</p>	<p>(1) DONEPEZIO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 351)</p> <p>DROSPIRENONA</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>ESCITALOPRAM</p> <p>(1) ESCITALOPRAM UR EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>ESOMEPRAZOL</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 350)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 350)</p> <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>(2) HARMONET BCFARMA (BCNFARMA, PAM 351)</p> <p>EXEMESTANO</p> <p>(1) EXEMESTANO MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 351)</p> <p>FINASTERIDA (DERMO)</p> <p>(1) FINASTERIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p> <p>(1) MAXPIL EFG (VIÑAS, 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>FUCUS</p> <p>(3) FARMASUL TISANA (RINTER CORONA, PAM 350)</p> <p>GESTODENO</p> <p>(2) HARMONET BCNFARMA (BCNFARMA, PAM 351)</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) ARALTER PLUS EFG (ALTER, PAM 351)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>IBANDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 351)</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 351)</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 COMBIX (COMBIX S.L., PAM 351)</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>(2) LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 351)</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</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>(1) LEVETIRACETAM MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 351)</p> <p>(1) TIRBAS EFG (ALTER, PAM 351)</p> <p>Δ LINAGLIPTINA</p> <p>(1) TRAJENTA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 350)</p> <p>LORMETAZEPAM</p> <p>(1) LORMETAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</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 APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</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>SERTRALINA</p> <p>(1) SERTRALINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 351)</p> <p>SUMATRIPTAN</p> <p>(1) SUMATRIPTAN 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.

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

TACROLIMUS (1) TACROLIMUS STADA EFG (STADA S.L., PAM 350) TAMSULOSINA (1) TAMSULOSINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350) Δ TELAPREVIR (1) INCIVO (JANSSEN-CILAG, PAM 350) TIMOLOL (OFTÁLMICO) (2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 350)	(2) LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, PAM 351) TOPIRAMATO (1) TOPIRAMATO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350) TRAMADOL (1) TRAMADOL RETARD COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 351) VALSARTAN (1) ARALTER EFG (ALTER, PAM 350) (2) ARALTER PLUS EFG (ALTER, PAM 351)	(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350) (2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350) VENLAFAXINA (1) VENLAFAXINA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)
--	--	--

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

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.	--
17 Febrero	02/2012	ΔVictrelis (boceprevir): interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir, darunavir y lopinavir	Δ Victrelis Reyataz Prezista Kaletra	Boceprevir Atazanavir Darunavir Lopinavir	No administrar boceprevir con darunavir o lopinavir (administrados con ritonavir). La administración de boceprevir con atazanavir (con ritonavir) deberá valorarse con precaución.	Posible interacción con descensos en los niveles plasmáticos de los inhibidores de la proteasa del VIH, y de boceprevir (cuando se administró con darunavir o lopinavir)	
17 Febrero	03/2012	Aliskireno (Δ Rasilez, Δ Riprazo, Δ Rasilez HTC): conclusiones de la 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	Suspender tratamientos con aliskireno en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan IECA o ARAII. En otros pacientes valorar relación beneficio-riesgo.	Finalización de la reevaluación de balance beneficio-riesgo iniciado ante el riesgo asociado al usar aliskireno con IECA o ARAII (hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones función renal).	28/2011

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga@aemps.es

TOPIRAMATO Y RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

*Como resultado de la nueva evaluación que se ha llevado a cabo sobre este asunto, la AEMPS informa de que se va a actualizar la ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos que contienen **topiramato**. Se incluirá información relativa al incremento del riesgo de aparición de malformaciones congénitas si se administra durante el embarazo.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha informado¹ a los profesionales sanitarios de que se han evaluado los datos procedentes de dos registros (uno inglés y otro americano²) puestos en marcha para valorar el uso de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. En ambos registros aparecen casos de malformaciones graves en recién nacidos de madres que fueron tratadas, tanto en monoterapia como en combinación, con topiramato. Aunque el número de casos observados aún es relativamente pequeño, los datos continúan mostrando un incremento de riesgo. La información no clínica también muestra claramente este potencial teratogénico.

En consecuencia, se va a proceder a actualizar con esta nueva información, la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos que contienen topiramato. Se hará constar, que los niños expuestos durante el primer trimestre del embarazo a un tratamiento en monoterapia con este medicamento, presentan un mayor riesgo de sufrir malformaciones congénitas, por ejemplo: defectos craneofaciales como paladar hendido y labio leporino; hipospadias; y defectos en los que se ven afectados diversos sistemas del organismo del recién nacido.

El **topiramato** está indicado:

- En monoterapia en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años de edad con

crisis epilépticas parciales con o sin crisis generalizadas secundarias, y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

- Como tratamiento concomitante en niños de 2 o más años de edad, adolescentes y adultos con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.
- En adultos, para el tratamiento profiláctico de la migraña, después de una cuidadosa evaluación de otras posibles alternativas terapéuticas. Topiramato no está indicado para el tratamiento agudo. Se encuentra contraindicado en la profilaxis de la migraña durante el embarazo y en las mujeres en riesgo de embarazo que no estén usando un método anticonceptivo eficaz.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Topiramato y riesgos de malformaciones congénitas. 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 5 marzo 2012).
2. The North American Antiepileptic Pregnancy Registry (NAAED) y the UK Epilepsy and Pregnancy Register.

EVALUACIÓN EUROPEA FAVORABLE DE LA SOMATROPINA

*Tras la evaluación europea llevada a cabo, se confirma que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen **somatropina** permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y dosis autorizadas. Si existe evidencia de actividad tumoral no deben administrarse medicamentos con **somatropina** y no deben excederse las dosis máximas establecidas.*

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, sobre la evaluación de la relación beneficio-riesgo llevada a cabo en el seno del Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

La **somatropina** es la hormona de crecimiento humana obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se utiliza para el tratamiento de distintas entidades clínicas que cursan con déficit de crecimiento y talla baja entre las que se incluyen: trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento, trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica y trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional. Los medicamentos que contienen dicha hormona comenzaron a autorizarse en la Unión Europea en la década de los ochenta.

El CHMP, comité científico de la EMA, constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, acaba de finalizar la revisión que se encontraba en marcha acerca de los perfiles de seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen **somatropina**. Dicha revisión, tal y como ya fue anunciado en la Nota Informativa² de la AEMPS 17/2010, se inició en diciembre de 2010, tras conocerse los resultados preliminares de un estudio epidemiológico realizado en Francia que sugerían que los pacientes adultos que habían sido tratados con **somatropina** durante la infancia presentaban un riesgo de mortalidad superior al de la población general.

El estudio francés, denominado “*Santé Adulte GH Enfant*” (SAGhE), se inició en octubre de 2007 con el propósito de estudiar el perfil de seguridad a largo plazo y la adecuación de los tratamientos con **somatropina**. El análisis de los datos procedentes de unos 7.000 pacientes adultos que habían presentado deficiencia de crecimiento hormonal o estatura baja (idiopática o gestacional) a los que se les comenzó a administrar **somatropina** entre los años 1985 y 1996, mostró un posible incremento de mortalidad en los pacientes tratados con respecto a la población general. Se observó que éste se producía a expensas fundamentalmente de tumores óseos y hemorragias subaracnoideas o intracerebrales y que el riesgo era mayor cuando

se utilizaban dosis superiores a las actualmente autorizadas.

Para valorar de un modo exhaustivo la relación beneficio-riesgo de los medicamentos compuestos por **somatropina**, el CHMP ha evaluado no solo este estudio, sino también la totalidad de los datos disponibles hasta el momento sobre **somatropina** lo que incluye los datos procedentes de ensayos clínicos, registros y estudios observacionales y notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

Tras la evaluación llevada a cabo, el CHMP ha concluido que el estudio francés adolece de diversas limitaciones metodológicas y que sus resultados no son consistentes. Por otra parte, se ha observado que el resto de la información y estudios disponibles no corroboran que pueda existir un incremento de mortalidad tras el uso de **somatropina**, por lo que considera que el balance beneficio-riesgo de **somatropina** no ha cambiado.

Por otro lado, se constata la escasez de datos disponibles sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos con **somatropina**. En este sentido, se analizarán en cuanto estén disponibles los resultados completos del estudio SAGhE, lo que está previsto que ocurra a finales de 2012.

Nota: Medicamentos con **somatropina** en España: **Genotonorm**[®], **Humatrope**[®], **Norditropin**[®], **Nutropin**[®], **Omnitrope**[®], **Saizen**[®], **Zomacton**[®].

Recomendaciones

De acuerdo con estas conclusiones, **la AEMPS quiere recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:**

- **El balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen somatropina permanece favorable para las indicaciones terapéuticas y las dosis actualmente establecidas.**
- **No debe administrarse somatropina si existe evidencia de actividad tumoral.**
- **No deben excederse las dosis máximas establecidas.**

Las fichas técnicas de estos medicamentos serán modificadas para asegurar el uso apropiado de la **somatropina**.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La evaluación europea de la somatropina confirma la relación beneficio-riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas. Nota Informativa, referencia MUH (FV) 26/2011, 16 de diciembre de 2011. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_26-2011.htm (consultado 5 marzo 2012).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Inicio de la evaluación en Europa del perfil de seguridad de somatropina. Nota Informativa, referencia MUH (FV) 17/2010, 16 de diciembre de 2010. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-17_somatropina.htm (consultado 5 marzo 2012).

MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP): RIESGO DE HIPOMAGNESEMIA

Se han identificado casos de hipomagnesemia asociados a la utilización prolongada de los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Se recomienda a los profesionales sanitarios tener presente esta reacción adversa, que aunque poco frecuente, puede resultar potencialmente grave.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado¹ las recomendaciones en el uso prolongado de los IBP acordadas en el Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en base a los casos notificados de hipomagnesemia al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) inhiben la secreción de ácido gástrico, por bloqueo del sistema enzimático adenosina trifosfatasa de hidrógeno-potasio de las células parietales gástricas. Actualmente se encuentran autorizados un importante número de medicamentos que contienen IBP (**omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol**), constituyendo uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados.

Las indicaciones autorizadas para estos medicamentos son, en términos generales, úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, reflujo gas-

troesofágico, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, úlceras gástricas y duodenales relacionadas con el tratamiento con AINE y tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a infección por *Helicobacter pylori*.

En septiembre de 2008, el Centro Andaluz de Farmacovigilancia recibió la primera notificación espontánea de un caso de hipomagnesemia grave asociada al uso de un IBP. Se trataba de un paciente sometido a tratamiento a largo plazo con omeprazol 20mg/día, que ingresó en el hospital con un cuadro de tetania y que con posterioridad presentó una crisis convulsiva y un episodio de taquicardia ventricular en relación con la hipocalcemia severa que desarrolló de modo secundario a la hipomagnesemia. El paciente se recuperó tras la suspensión del IBP y la administración intravenosa de gluconato cálcico.

A propósito del caso² se inició un proceso de revisión de la información disponible sobre este asunto. Fueron evaluados inicialmente, y con posterioridad actualizados en varios momentos de la revisión, los datos procedentes de la bibliografía (se incluyen como referencia los dos artículos más recientes^{3,4}), y casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de otras fuentes de información.

Una importante característica de muchos de los pacientes afectados es que presentaron signos de hipomagnesemia durante meses o años y tuvieron que ser ingresados en el hospital en varias ocasiones antes de que se sospechara que el cuadro clínico que presentaban podía estar relacionado con el tratamiento con IBP. El mecanismo por el cual se produce hipomagnesemia se desconoce con exactitud si bien se han postulado diversas hipótesis al respecto. Un aspecto de interés acerca de esta reacción adversa es que se ha observado en pacientes que llevan tomando el medicamento al menos tres meses, y en la mayoría de los casos un año.

Así, y aún considerando que esta reacción sería muy poco frecuente (aunque la frecuencia no está bien establecida), el amplio uso de estos medicamentos en la población y la necesidad de realizar un diagnóstico correcto de estos casos motivaron que la referida revisión realizada en España se trasladara al ámbito europeo. Esto permitió comprobar además la notificación de

casos similares en otros países europeos, y que, habiéndose comunicado casos para diferentes IBP, la hipomagnesemia podría ser un efecto de clase para estos medicamentos.

En consecuencia, las agencias de medicamentos de todos los países de la Unión Europea han considerado necesario actualizar las fichas técnicas de todos los IBP para informar a los profesionales sanitarios acerca de los riesgos potencialmente graves de la hipomagnesemia asociada al uso prolongado de IBP. Consecuentemente y con el propósito de mantener informados a los pacientes, se actualizará también la información de los prospectos de estos medicamentos.

En el número 345 de esta revista ya se revisó este asunto, titulado por error en lugar de *hipomagnesemia*, como *"Riesgo de hipermagnesemia con el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones (o hidrogeniones)"*. Tal como se indicaba con la experiencia en Australia, la precaución es con los diuréticos de asa (furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico) y con los tiazídicos.

Recomendaciones

Tras el análisis realizado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda **a los profesionales sanitarios** lo siguiente:

- **Valorar la posibilidad diagnóstica de hipomagnesemia ante la aparición de sintomatología compatible no explicada en pacientes en tratamientos prolongados con IBP.**
- **Considerar la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de magnesio (previo al inicio y periódicamente durante el tratamiento) a aquellos pacientes:**
 - **Sometidos a tratamientos prolongados con IBP.**
 - **Que estén tomando IBP junto con digoxina o cualquier otro medicamento con capacidad para reducir los niveles plasmáticos de magnesio (ej.: diuréticos).**

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de hipomagnesemia asociado a

los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nota Informativa, referencia MUH (FV) 27/2011, 23 diciembre 2011. Disponible en la web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2011/NI-MUH_27-2011.htm (consultado 5 marzo 2012).

2. Boletín Alerta de Farmacovigilancia. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Nº 37 año 2011. P 1/I: Hipomagnesemia Asociada al Tratamiento Con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP). Disponible en la página web: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/farmacovigilancia/up/54_leg_web_28_01_11.pdf (consultado 5 marzo 2012)
3. Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. J Current Opinion in Gastroenterology 2011; 27:180-85
4. Swaminathan K, Wilson J. Elusive cause of hypomagnesaemia. BMJ 2011; 343:d5087

ALISKIRENO: REEVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado a los profesionales sanitarios el inicio de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de aliskireno después de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE. Como medida de precaución, la AEMPS recomienda, en espera de las conclusiones finales de esta reevaluación, no prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento simultáneo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de receptores de angiotensina II, así como revisar en la próxima consulta médica a este tipo de pacientes en tratamiento, utilizando otra alternativa terapéutica diferente a aliskireno.

La AEMPS ha informado¹ a los profesionales sanitarios sobre el inicio de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo del medicamento aliskireno, una vez que se interrumpió el ensayo clínico ALTITUDE.

Aliskireno es un inhibidor de la renina, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se encuentra disponible en España como monofármaco (**Rasilez[®]**, **Riprazo[®]**) o asociado a hidroclorotiazida (**Rasilez HTC[®]**).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido

por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha sido informado recientemente de la interrupción del ensayo clínico ALTITUDE.

La interrupción de este ensayo clínico ha sido realizada por recomendación del comité independiente de seguimiento del estudio, debido a que los resultados disponibles no mostraban un beneficio clínico para los pacientes tratados con aliskireno, mientras que se observaron más casos de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que recibieron aliskireno, en comparación con los que recibieron placebo.

El estudio ALTITUDE era un ensayo clínico controlado frente a placebo que incluía pacientes con diabetes tipo 2 y alteración renal y/o enfermedad cardiovascular, los cuales tenían controlada la tensión arterial. Los pacientes incluidos en este estudio recibieron aliskireno o placebo de forma adicional al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII).

En consecuencia, el CHMP ha iniciado la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos con **aliskireno**, habiendo requerido al titular de la autorización de comercialización datos adicionales sobre el estudio ALTITUDE y sobre otros estudios actualmente en marcha con **aliskireno**.

Recomendaciones

En espera del resultado final de la reevaluación, **la AEMPS, como medida de precaución, recomienda lo siguiente:**

- **No prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos en tratamiento con IECA o ARAII.**
- **Revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan aliskireno en la próxima visita rutinaria de seguimiento del paciente, suspendiendo el tratamiento con aliskireno en el caso de pacientes diabéticos en tratamiento con IECA o ARAII.**
- **Los pacientes no deben suspender el tratamiento con aliskireno sin consultar con su médico, ya que esto podría**

provocar un empeoramiento de su situación clínica.

- **Los pacientes que se encuentren participando en algún ensayo clínico, deben contactar con el médico que les atiende en el mismo para obtener información sobre la pauta a seguir con su tratamiento.**

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Aliskireno (Rasilez®, Riprazol®, Rasilez HTC®). Nota informativa de seguridad, referencia MUH (FV) 28/2011, 23 de diciembre de 2011. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_28-2011.htm (consultado 6 febrero 2012).

INSTRUCCIONES PARA LA COMUNICACIÓN DE INCIDENCIAS CON EL ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS QUE PUEDAN PROVOCAR ERRORES DE MEDICACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha organizado un procedimiento para facilitar a los ciudadanos la comunicación de aspectos del etiquetado (cartonaje, prospecto) de los medicamentos de uso humano. Será la forma de reunir información antes de que ocurran errores de medicación que puedan evitarse en origen, modificando ese material informativo. La participación de los profesionales sanitarios es trascendental, pero no solo ellos, los ciudadanos están llamados a colaborar directamente, como en la notificación de sospechas de reacciones adversas. La nueva legislación europea en materia de farmacovigilancia lo establece y verá la luz en este 2102.

La AEMPS ha comunicado¹ el procedimiento para facilitar el envío de incidencias o aspectos relacionados con el etiquetado de los medicamentos de uso humano y que puedan ser potenciales motivos de errores de medicación, bien por nombres de medicamentos parecidos

(parónimos), bien por descripciones incompletas o insuficientes de los formatos o presentaciones, bien por información en los prospectos que no sea precisa, clara e inequívoca.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tiene como misión "garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y **correcta información de los medicamentos** y productos sanitarios en el más amplio sentido, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas y de los animales".

¿Dónde notificar?

Para mejorar esa actividad en lo relativo a la 'correcta información de los medicamentos' la AEMPS ha habilitado la dirección de correo electrónico errores.etiquetado@aemps.es para la notificación de aspectos de la información de medicamentos concretos que se considere puedan conducir a errores de medicación.

¿Qué notificar?

Se deben notificar, por ejemplo:

- Marcas de medicamentos que generen confusión por similitud (medicamentos parónimos);
- Nombres de medicamentos que sean difíciles de distinguir bien por la dosis, o por la vía de administración (por ejemplo, *Marca 100mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable i.m.* y *Marca 100mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable i.v.*);
- Etiquetado que incluya texto confuso o poco visible para el usuario, tanto en el acondicionamiento primario (en contacto con el medicamento) como en el embalaje exterior;
- Información confusa o limitada para el paciente (prospecto) o para el profesional sanitario (ficha técnica).

Estos ejemplos pueden motivar errores de medicación, por lo que la AEMPS, como autori-

dad competente en materia de medicamentos, debe intervenir para intentar resolver la causa mediante acciones reguladoras dirigidas al laboratorio titular de la autorización de comercialización.

¿Quién puede notificar?

Estas notificaciones pueden ser remitidas por:

- profesionales sanitarios;
- departamentos sanitarios de las Comunidades Autónomas;
- organismos profesionales colegiales;
- instituciones u organismos para la seguridad del paciente;
- pacientes de forma individual o a través de organizaciones de consumidores y usuarios.

Este buzón dispone de seguimiento continuado con el fin de permitir la rápida intervención de las autoridades sanitarias cuando sea preciso.

¿Qué datos se notificarán?

La notificación deberá contener la mayor cantidad de información posible, para permitir una evaluación del caso y la pertinente toma de decisiones. Entre los datos que deben incluirse en la notificación, si están disponibles, se encuentran:

- Nombre del medicamento incluyendo la forma farmacéutica, número de registro y código nacional (todos ellos incluidos en el embalaje exterior).
- Número de lote y fecha de caducidad del envase, cuando proceda.
- Motivos en los que se basa el incidente o el error potencial.

Pueden adjuntarse otros datos relevantes para la evaluación del caso si estuviesen disponibles, incluidas fotografías del medicamento o medicamentos involucrados. La notificación deberá ir acompañada de la identificación y los datos de contacto de la persona que notifique (teléfono, correo electrónico).

Utilidad de estas notificaciones

La AEMPS revisará todas las notificaciones recibidas y adoptará las medidas necesarias para evitar potenciales errores de medicación. Asimismo, cuando se considere necesario, se procederá a la publicación en la página web de notas informativas relativas a medicamentos concretos o que contengan información general de interés, por ejemplo listados de medicamentos parónimos. El objetivo último de estas actividades es identificar, corregir y evitar potenciales incidentes a consecuencia de defectos en la información del medicamento (p.ej. etiquetado). La AEMPS establecerá procedimientos para intercambiar información con la Agencia de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (programa SINASP), con el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España), y con organismos para la Seguridad del Paciente, en coordinación con las Comunidades Autónomas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

Nota aclaratoria

Los incidentes que hayan ocasionado daño en el paciente deben notificarse por un profesional sanitario al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H), al Centro Autonómico de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente (ver directorio del SEFV-H: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) mediante el formulario común de notificación, la “**tarjeta amarilla**”, indicando las reacciones o efectos adversos que ha presentado el paciente. Según el Real Decreto 1344/2007 de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano:

Error de medicación: *Fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente. Los errores de medicación que ocasionen un daño en el paciente serán considerados a efectos de su notificación como reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo te-*

rapéutico por omisión de un tratamiento” (por ejemplo, un diabético que por error no recibe dosis de insulina).

**Error de medicación + Daño=
Reacción adversa
(que se debe notificar al SEFV-H)**

La nueva normativa europea de Farmacovigilancia publicada el 31 de diciembre de 2010 (Directiva² 2010/84/UE y Reglamento³ 1235/2010/UE) reafirma esta necesidad de intercambio de información entre los sistemas de farmacovigilancia y los organismos para la seguridad del paciente, para así alcanzar el objetivo de ‘uso seguro de los medicamentos’. Ésta es una de entre otras novedades que la nueva legislación europea va a suponer en farmacovigilancia: facilitar a los ciudadanos la notificación de las sospechas de reacciones adversas que ellos, o las personas a su cargo, presenten. Para ello se indicará en los prospectos, la dirección de Internet donde se podrán notificar al SEFV-H, además de recordar que se deben notificar los síntomas adversos relacionados con medicamentos a sus médicos o a sus farmacéuticos. Se establecerá el sistema adecuado para integrar las actuaciones de los centros del SEFV-H con la herramienta informática que permitirá este intercambio: la base de datos FEDRA.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Instrucciones para la comunicación de aspectos del etiquetado susceptibles de provocar errores de medicación. Nueva dirección de correo electrónico. Nota informativa MUH, 03/2012, 23 de febrero de 2012. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2012/NI-MUH_03-2012.htm (consultado 5 marzo 2012).
2. Directiva 2010/84/UE de farmacovigilancia. Disponible en la URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_es.pdf
3. Reglamento 1235/2010/UE de Farmacovigilancia. Disponible en la URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_es.pdf

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 DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (II)

Finalizado el periodo de inscripción, vamos a iniciar la 9ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica con interesantes novedades que vas a conocer a través del material que, a lo largo del mes de marzo 2012, tu Colegio está distribuyendo, junto con las contraseñas de acceso a la plataforma de formación del Consejo General.

En esta ocasión, la documentación impresa está compuesta por:

- la **Guía rápida para los Servicios de Atención Farmacéutica al paciente con osteoporosis** y
- un **material informativo dirigido a pacientes** con osteoporosis en formato cuadernillo con recomendaciones generales sobre la enfermedad y la triple posibilidad de elegir entre información sobre: ejercicios recomendados, prevención de caídas y recomendaciones dietéticas (Figura 1).

Por otro lado, utilizando la contraseña personal de acceso a la plataforma de formación on line (Figura 2 www.portalfarma.com), podrás acceder



Figura 2- Acceso a la plataforma de formación

y conocer el material formativo virtual que está alojado con la finalidad de posibilitar a todo farmacéutico inscrito la actualización de los conocimientos necesarios y aplicar los Servicios de Atención Farmacéutica en su farmacia.

La documentación alojada en la plataforma está formada por los siguientes elementos:

- Guía farmacoterapéutica de la osteoporosis
- *Guía práctica para el Servicio de Dispensación de bifosfonatos.*
- *Guía práctica para el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes polimedicados con osteoporosis.*
- *Guía práctica habilidades de comunicación farmacéutico-paciente.*
- *Guía de Generalidades: manual para el manejo de Bot PLUS.*
- Cuestionarios de evaluación de la Acción del Servicio de Dispensación.
- Cuestionario de evaluación de la Acción del Servicio de SFT.
- Acceso especial para enviar los casos desde Bot PLUS.

Y además, con el fin de potenciar el conocimiento y la aplicación práctica de ambos Servicios Farmacéuticos, hemos incluido **interesantes novedades:**

- Desarrollo de casos asociados a los Servicios al paciente con osteoporosis y su registro en

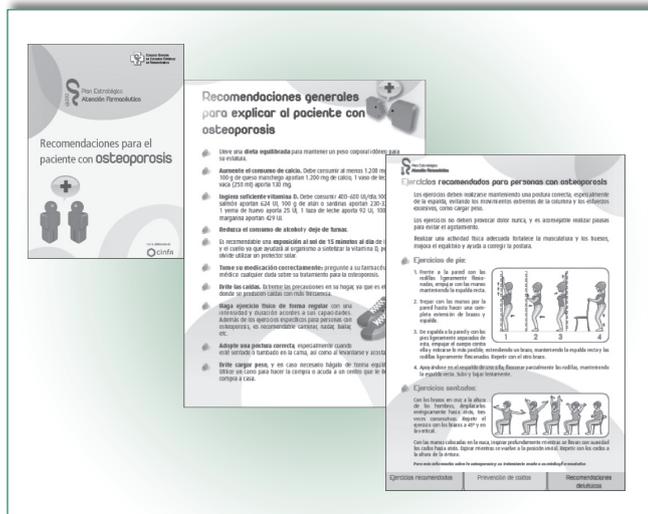


Figura 1: Material informativo impreso para pacientes con osteoporosis

el módulo de AF de Bot PLUS, de forma interactiva.

- Acceso a un módulo de comunicación farmacéutico-paciente.
- Elaboración de nuevos vídeos de formación práctica, que incluyen procedimiento orientado a la aplicación de los Servicios y las habilidades de comunicación necesarias.



La farmacia se encuentra en un momento de transformación basado en la implantación de Servicios profesionales centrados en el paciente. La misión actual del farmacéutico consiste en atender las necesidades de los pacientes en relación a su medicación; dispensar y seguir individualmente los medicamentos que utilizan los pacientes, evaluar sus resultados en salud y, así, prevenir o resolver aquellos que no sean los esperados o deseados¹. 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. En estos momentos, en casi todos los países del mundo los ingresos que provienen de la provisión de medicamentos van disminuyendo inexorablemente por diferentes motivos; como consecuencia se están implantando nuevos Servicios a la vez que se trata de integrarlos en la actividad de la farmacia³.

Por ello, la implantación de Servicios Farmacéuticos que puedan ser remunerados, así como integrados en el sistema sanitario, formando parte de una "Cartera de Servicios Farmacéu-

tics 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.

Los retos con que nos vamos a encontrar en un futuro cercano, y en ciertos casos actualmente, es conseguir que estos Servicios sean sostenibles y se efectúen con la mayor calidad posible, ya que la realización de Servicios de calidad y la búsqueda de la excelencia son aspectos fundamentales en la provisión de servicios sanitarios⁴.

Por ello es necesario que estemos preparados y continuemos actualizando nuestros conocimientos con una formación continuada y especializada, como es la que dispones en tus manos, tanto en los procedimientos de cada uno de los Servicios como en la adquisición de las habilidades y los conocimientos farmacoterapéuticos que nos permitan alcanzar el objetivo; obtener óptimos resultados de los tratamientos en la salud y calidad de vida de los pacientes.

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.

¹ FORO de AF, farmacia comunitaria. La Misión del farmacéutico. "Dispensar y Seguir al paciente". <http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000030.nsf/vwDocumentos/Foro%20de%20Atencion%20Farmaceutica%20en%20Farmacia%20Comunitaria?OpenDocument> (Acceso febrero 2012)

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

³ FORO de AF, farmacia comunitaria. Cartera de Servicios Farmacéuticos en la farmacia comunitaria Revista Farmacéuticos.2011; Numero 371; Diciembre: 42-43

⁴ FIP. Desarrollo de la práctica de Farmacia centrada en la atención del paciente. <http://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeES.pdf> (Acceso febrero 2012)

Por ello, con esta 9ª Acción estamos proponiendo una formación continua práctica **actualizando los conocimientos farmacoterapéuticos** necesarios con la finalidad de conseguir **alcanzar el objetivo; mejorar el conocimiento del paciente sobre el tratamiento, farmacológico o no, y su enfermedad, prevenir posibles complicaciones y optimizar la adherencia al cumplimiento del tratamiento prescrito por el médico.**

Con ello, estamos intentando facilitar un modelo, un ejemplo, de aplicación de los Servicios asistenciales con el fin de conseguir una aplicación efectiva de los conocimientos adquiridos en la formación en vuestra farmacia, centrada en el paciente que necesita o utiliza medicamentos para la osteoporosis.

Dentro de la práctica en colaboración (Figura 3) entre los agentes sanitarios y los pacientes, siguiendo las recomendaciones de la FIP⁵, ésta Acción cuenta con el aval de:

- AECOS (Asociación Española contra la Osteoporosis),
- Fhoemo (Fundación hispana de la osteoporosis y enfermedades metabólicas óseas)
- GEIOS (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis)
- AEEM (Asociación Española para el estudio de la menopausia).

Para la elaboración del material formativo hemos contado con la colaboración de la farmacia de Miguel Angel Gastelurrutia, de Donosti y para la formación audiovisual, con la farmacia de Mario Fernández Román, de Madrid.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

- La Acción se ha puesto en marcha en marzo de 2012 y durará hasta el 31 de julio de 2012.
- El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha declarado esta Acción "Actividad de interés sanitario".

⁵ www.fip.org/statements.



Figura 3- Colaboradores de la 9ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica

- Estamos a la espera de recibir la acreditación de la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud, a través de la Agencia Lain Entralgo.
- Para optar a tal acreditación son dos los requisitos indispensables:
 - Superar cada uno de los cuestionarios de evaluación correspondientes a cada Servicio, antes del 31 de julio 2012; superando un mínimo de 11 de las 15 preguntas (el 70% del total)
 - Registrar y remitir desde Bot PLUS un número mínimo de casos, antes del 31 de julio 2012:
 - 5 relacionados con el Servicio de Dispensación de bifosfonatos
 - 1 relacionado con el Servicio de SFT a paciente polimedocado con osteoporosis

Esperamos que las novedades complementadas a la Acción ayuden a cumplir nuestro objetivo final, la implementación de los Servicios Farmacéuticos, de Dispensación y Seguimiento Farmacoterapéutico, en el quehacer habitual del farmacéutico actual y futuro.

Dermatitis seborreica y caspa

CONCEPTO

La dermatitis seborreica es un proceso muy frecuente, que aparece tanto en la infancia como en la vida adulta, y que está relacionada con una alteración cualitativa en la composición del sebo. Es una enfermedad inflamatoria de tipo descamativo (se forman y desprenden escamas en la piel) que afecta principalmente al cuero cabelludo, a la cara y, en ocasiones, otras zonas corporales con elevada actividad de las glándulas sebáceas, como el tórax. A pesar del término **seborrea**, la composición y la producción del sebo suele ser normal.

Se trata de un proceso escamoso (caracterizado por la presencia de escamas grasientes: **caspa**) que afecta a las denominadas zonas seborreicas, principalmente situadas en el cuero cabelludo, zona ciliar e interiliar, surcos nasogenianos, zona interescapular y preesternal y grandes pliegues, aunque la generalización de esta enfermedad es muy poco frecuente. Suele ir acompañado de prurito de intensidad variable. Sigue curso crónico en brotes

Puede afectar tanto a niños como a adultos. En los lactantes suele aparecer más precozmente que la dermatitis atópica, y casi siempre se afecta la zona del pañal; en la mayoría de los casos se resuelve en poco tiempo; otros casos progresarán a formas del adulto.

En las formas graves de la enfermedad se pueden apreciar pápulas descamativas amarillo-rojizas a lo largo de la línea del cuero cabelludo, por detrás de las orejas, en los conductos auditivos externos, en las cejas, sobre el puente de la nariz, en los pliegues nasolabiales y sobre el esternón. La dermatitis seborreica no produce caída de cabello.

Los recién nacidos pueden desarrollar un tipo de dermatitis seborreica en el cuero cabelludo, que es conocida como *gorro del lac-*

tante, caracterizada por la existencia de una lesión costrosa gruesa de color amarillo, así como de fisuras y descamación amarillenta detrás de las orejas, pápulas rojizas en la cara y exantema ano-genital persistente (*dermatitis del pañal*). Los niños mayores pueden presentar placas descamativas, gruesas, adherentes en el cuero cabelludo que llegan a alcanzar 1 a 2 cm de diámetro.

EPIDEMIOLOGÍA

La dermatitis seborreica afecta al 3% de la población general y es más común en los adultos de sexo masculino, especialmente en hombres ancianos, aunque también se puede observar en el cuero cabelludo de los recién nacidos (cresta láctea o gorro del lactante). Los pacientes con enfermedades neurológicas (sobre todo la enfermedad de Parkinson) o infección por VIH (sida) pueden desarrollar formas graves de dermatitis seborreica; por ello, en la actualidad, es muy importante considerar la posibilidad de una infección por el VIH en todo paciente adulto con un eczema seborreico extenso y rebelde al tratamiento, con actividades o antecedentes de riesgo. La dermatitis seborreica puede anteceder a la psoriasis o incluso desarrollarse simultáneamente a esta última. Igualmente, los individuos con dermatitis seborreica muestran también una mayor susceptibilidad a desarrollar otitis externa.

ETIOLOGÍA

No se conoce el origen de la dermatitis seborreica. La incidencia y la gravedad de este proceso parecen ser afectadas sustancial-

mente por factores genéticos, alteraciones en la composición cualitativa del sebo, estrés físico o emocional y por el clima (empeorando en invierno). En los últimos años se discutido mucho sobre el papel del hongo parásito habitual de nuestra piel, *Pityrosporum ovale*, en la etiología del eczema seborreico.

La presencia de escamas en la piel parece indicar que en la seborrea el ritmo biológico de reposición de la piel es entre cinco o seis veces más rápido de lo normal (4-6 días frente a los 21 días normales). La inflamación crónica de la piel está confinada, generalmente, a áreas de la cabeza y tronco, donde las glándulas sebáceas son más numerosas.

TRATAMIENTO

En general, el pronóstico de la dermatitis seborreica es bueno y la respuesta al tratamiento convencional es bastante satisfactoria; en cualquier caso, es mejor que los de otros tipos de dermatitis, como la atópica.

La higiene juega un papel fundamental en el tratamiento de esta patología, y debe ser una constante a lo largo de la vida de estos pacientes. Es necesario lavar frecuentemente las áreas afectadas con jabón para quitar la grasa. Medidas como reposo y ejercicio al aire libre mejoran la evolución, incluso la luz del sol, sin olvidar la utilización de filtros solares. Si la dermatitis afecta a las zonas de barba o bigote, con el afeitado se puede solucionar el problema.

El objetivo terapéutico esencial en la dermatitis seborreica es frenar el ciclo metabólico de reposición cutánea. Para ello, se emplean agentes queratolíticos, como el **piritionato de zinc**, el **sulfuro de selenio**, el **sulfuro de cadmio**, el **ácido salicílico** o el **azufre**. La mayoría de las veces se emplean directamente bajo la forma de *champú*. Dentro del tratamiento farmacológico se incluyen los antifúngicos, como ketoconazol y sertaconazol, aunque muchos casos de dermatitis

seborreica son tratados de manera efectiva con champús y jabones con queratolíticos.

Los queratolíticos deben ser aplicados en forma de loción con un masaje vigoroso, diariamente o en días alternos, y tras haber realizado un lavado de la cabeza. A veces se emplean directamente bajo la forma de champú. Dado que el sulfuro de selenio tiende a engrasar el cabello, no se recomienda su uso a aquellos pacientes con el pelo graso de por sí, prefiriéndose las otras alternativas indicadas.

Si el tratamiento no produce resultados en dos semanas (control de la descamación o caspa), puede ensayarse el empleo de una crema o loción con **brea de hulla** dos o tres veces al día, dejando actuar al menos tres o cuatro horas antes del lavado de cabeza. Si no hay signos evidentes de dermatitis ni prurito y el problema se reduce a una cuestión meramente estética para el paciente (presencia de caspa en el pelo y en la ropa), las medidas terapéuticas citadas son suficientes, aunque es posible que vuelva a aparecer al cabo de algún tiempo.

En los cuadros más intensos pueden producirse casos resistentes a los tratamientos antes mencionados. En este caso, puede recurrirse al empleo dos o tres veces al día de una loción o crema con **hidrocortisona** al 0,5-1%. Esto también es recomendable para conseguir un alivio rápido de la dermatitis seborreica en las regiones retroauriculares, los pliegues nasolabiales, los márgenes palpebrales y el puente de la nariz. No se recomienda el empleo de otros corticosteroides en esta indicación, ya que los corticoesteroides fluorados y otros no fluorados de alta potencia pueden producir efectos secundarios (telangiectasias, atrofia, dermatitis perioral).

En los lactantes se emplea un champú infantil a diario y se aplica crema de hidrocortisona al 1% dos veces al día. En las lesiones gruesas del cuero cabelludo en niños pequeños se puede aplicar ácido salicílico al 2% en aceite de oliva. o un gel de corticosteroides en las zonas afectadas a la hora de acostarse y frotar con un cepillo de dientes. El cuero

cabelludo se lava diariamente con champú hasta eliminar la costra.

Los pacientes que no respondan al tratamiento, la *crusta lactea*, los jóvenes con un comienzo agudo de los síntomas (posibilidad de sida), y en el caso de dermatitis severa (placas eritematosas), requieren un estudio clínico riguroso para establecer la auténtica etiología del cuadro.

VALORACIÓN

Conviene no confundir la **dermatitis seborreica** con la **caspa**. La primera es una enfermedad y la segunda es un signo, generalmente asociado a la dermatitis seborreica, pero no de forma exclusiva. En la dermatitis seborreica hay inflamación y enrojecimiento de la piel (es una dermatitis), mientras que en muchos pacientes que presentan caspa puede no haberla. La presencia evidente de **pápulas** en la piel del paciente sugiere un cuadro patológico que requiere un diagnóstico médico preciso. Las pápulas son lesiones cutáneas pequeñas (de menos de 1 cm) caracterizadas por una sobreelevación, que se pueden agrupar en placas y recubrirse de escamas, de ahí que reciban el nombre de lesiones papuloescamosas.

Las causa más comunes de las lesiones papuloescamosas son la psoriasis y el líquen plano. Otros cuadros que se manifiestan con este tipo de lesiones son las infecciones fúngicas dermatológicas (tiña corporal, pitiriasis rosada, dermatofitosis) y, menos frecuentemente, linfomas cutáneos de células T. También se manifiesta en pacientes con pénfigo foliáceo (acompañada de ampollas superficiales) y en la forma crónica discoide del lupus

eritematoso. Asimismo, la dermatitis seborreica puede ser un signo de deficiencia de riboflavina (vitamina B₂) y de piridoxina (vitamina B₆), especialmente cuando se localiza en los órganos genitales (escroto y vulva, respectivamente en hombre y mujer). También se ha observado en algunos pacientes tratados con **litio**.

Se debe explorar el cuero cabelludo en los niños mayores con historial de piojos, para detectar la posible presencia de liendres (huevos de piojos) fijadas a los pelos, a veces en gran cantidad. Las liendres presentan una morfología ovoide, son de tamaño pequeño y tienen una coloración grisácea. A diferencia de la caspa, se desprenden con mucha dificultad. Los piojos se observan (con menos frecuencia que las liendres) en la parte posterior de la cabeza (occipucio) y detrás de las orejas.

En niños con dermatitis seborreica que no cura con las medidas terapéuticas estándar puede sospecharse la posibilidad (muy pequeña, por otro lado) de histiocitosis X (histiocitosis de Langerhans). En no pocos casos, la dermatitis seborreica es causa de prurito anal, tanto en niños como en adultos.

Si tras el uso de los queratolíticos mencionados y después de una semana de tratamiento con hidrocortisona no hay respuesta evidente, el paciente debe ser enviado al médico para su estudio, evaluación y diagnóstico. Igualmente, todas las formas infantiles de dermatitis seborreica, aunque sean aparentemente de escasa importancia, deben ser evaluadas directamente por el pediatra. En ningún caso deben utilizarse corticoides continuamente en la dermatitis seborreica, ya que pueden producir atrofia cutánea, telangiectasias y fenómenos de rebote al dejarlo.

TABLA 1. MEDICAMENTOS INDICADOS EN DERMATITIS SEBORREICA¹

R ²	Brea de hulla	Hidrocortisona	Sulfuro de selenio	Sulfuro de cadmio	Piritionato de zinc	Otros componentes	Forma farmacéutica	Medicamento [®]
			2,50%				Suspensión	<i>Abbottselsum</i>
R	0,066%						Solución	<i>Alfitar</i>
R	2,5%					Alquitrán de pino: 7,5% Aceite de cacahuete: 7,5% Aceite de enebro: 7,5%	Solución	<i>Amolytar</i>
			2,50%				Suspensión	<i>Bioselenium</i>
				1%			Suspensión	<i>Biocardmio</i>
		0,50%					Crema	<i>Calmiox</i>
		0,10%					Crema	<i>Ceneo</i>
		1,0%					Pomada	<i>Dermosa Hidrocortisona</i>
		0,50%					Aerosol	<i>Hidrocisdin</i>
		0,50%					Aerosol	<i>Hidrocortisona Esteve</i>
	4,25%					Acido salicilico: 2,0%	Champú	<i>Ionil</i>
R		1,00%					Loción	<i>Lactisona</i>
R		2,50%					Loción	<i>Lactisona</i>
R		0,10%					Crema	<i>Nutrasona</i>
	0,60%						Champú	<i>Piroxgel</i>
	0,10%					Alquitrán de pino: 0,3% Aceite de cacahuete: 0,3% Aceite de enebro: 0,3%	Champú	<i>Polytar</i>
		0,25%					Pomada	<i>Schericur</i>
R		0,13%					Crema	<i>Suniderma</i>
R		0,13%					Pomada	<i>Suniderma</i>
	0,6%						Champú	<i>Tar Isdin</i>
	4,0%						Champú	<i>Tar Med</i>
R		2,50%					Pomada	<i>Tisuderma</i>
	0,4%						Champú	<i>Zincation</i>
	0,4%				1%		Champú	<i>Zincation Plus</i>

Estudios de farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda

E-mail: angel.s.granda@terra.es

URL: <http://www.e-faeco.8m.net>

INFLUENCIA SOBRE RESULTADOS DE LAS RESTRICCIONES EN EL ACCESO A ANTIPSICÓTICOS

La esquizofrenia y el trastorno bipolar utilizan antipsicóticos atípicos como un componente importante del tratamiento. Con el objetivo de controlar el gasto farmacéutico, los planes de salud implementan restricciones en la prestación farmacéutica como autorización previa, tratamientos escalonados o formularios restrictivos. Sin embargo, subyace la idea de que las restricciones al acceso al medicamento pueden afectar de forma negativa a los resultados obtenidos en los pacientes mediante una utilización subóptima del tratamiento.

Con el fin de investigar dicha hipótesis, los autores¹ investigan el impacto que pueden presentar las restricciones a la prestación farmacéutica en el área de los antipsicóticos atípicos hacia los pacientes que los precisan. La idea sería que una restricción supone una dificultad al acceso lo que se puede traducir en una reducción de la adherencia y del cumplimiento terapéutico, produciendo una disminución de la eficacia, con los problemas que ello conlleva. Así, de una medida que trate de controlar el gasto farmacéutico se puedan obtener, posiblemente, resultados económicos no deseados.

Los pacientes que iniciaron tratamiento con antipsicóticos atípicos se separaron en dos grupos, en función de si tenían o no en su plan de salud alguna restricción al acceso a dichos medicamentos. Posteriormente, se diferenció cada grupo en función del copago requerido, así como de la comparación de su dosis prescrita respecto de la aprobada para su uso.

Las variables de respuesta que se midieron, fueron la persistencia al tratamiento (tiempo entre el inicio y alguna causa de discontinuación), el abandono de la terapia antipsicótica (30 días o más sin

usar la medicación) y la adherencia (tasa de posesión de tratamiento superior al 80%).

Los resultados mostraron aspectos muy interesantes. Del total de pacientes de la base de datos, con prescripción de antipsicótico atípico, se seleccionaron 15.898 registros de pacientes. El primer resultado interesante fue que sólo una pequeña fracción se pudo incluir en el grupo de restricciones (1.558 pacientes) puesto que la gran mayoría (14.340 pacientes) no las tenían. Posteriormente se observó que en el grupo de los que tenían restricciones al acceso, había una mayor probabilidad de no persistir con el tratamiento, así como que presentaban un menor tiempo hasta el abandono del mismo. Asimismo, se observó una menor probabilidad a permanecer adherentes.

Una variable que los autores analizaron de forma separada fue la influencia del copago. Los pacientes que no presentaban restricciones, mostraban a su vez un copago inferior a los que sí presentaban aquellas.. Así, el copago medio de 30 días en el grupo de restricciones fue de 27,39\$ mientras que el que no tenía restricción, tenía un copago medio de 21,50\$. Además, los que no tenían restricciones presentaban una mayor probabilidad de tener un copago entre 0 y 5\$. Finalmente, el aspecto que nos interesa en este análisis, la relación entre el nivel de copago en los antipsicóticos y el riesgo de reducción de la administración del fármaco, con los obvios problemas sanitarios y económicos que ello conlleva, se observa en la Tabla 1. En ella se observa que a medida que aumenta el copago, el riesgo de abandono del tratamiento antipsicótico aumenta (observable mediante el aumento de la *hazard ratio*, que refleja el riesgo respecto del resultado observado con un copago de 0 a 5 dólares), siendo de un gran impacto cuando el copago mensual supera los 50 dólares; un resultado similar se observa respecto de la adherencia al tratamiento, que es menor a medida que aumenta el copago.

Los autores concluyen que los pacientes que sufren restricciones en su prestación farmacéutica de los antipsicóticos atípicos demostraron una reducción significativa de la adherencia y persistencia al tratamiento. Además, los copagos más altos se asociaron con las tasas más bajas de adherencia y persistencia.

Todo ello implica que es necesario una mayor investigación acerca de las consecuencias sobre los

¹ Zeng F, Knoth R, Patel B, Kim E, Tran Q, Jing Y. Impact of health plan restrictions on antipsychotic medication adherence and persistence. *Am J Pharm Benefits*. 2012; 4(1): e22-e31.

TABLA 1

Impacto sobre el abandono del tratamiento antipsicótico			
	Hazard ratio	IC-95%	IC+95%
Copago 0.5\$	referencia		
Copago 6-10\$	1,049	0,950	1,157
Copago 11-20\$	1,049	0,974	1,129
Copago 21-30\$	1,109	1,017	1,209
Copago 31-50\$	1,165	1,033	1,313
Copago >50\$	1,647	1,481	1,832
Impacto sobre la adherencia al tratamiento antipsicótico			
Copago 0.5\$	referencia		
Copago 6-10\$	0,898	0,707	1,140
Copago 11-20\$	0,888	0,736	1,073
Copago 21-30\$	0,737	0,589	0,922
Copago 31-50\$	0,780	0,618	0,984
Copago >50\$	0,472	0,352	0,633

resultados clínicos que pueden esperarse con la implementación de barreras al acceso a los antipsicóticos o de cualquier grupo farmacológico. Como se ha indicado en otras ocasiones, el valor medio de la coparticipación del paciente en el medicamento es muy escaso, no alcanzando siquiera el 6%, lo cual exige una reestructuración. Ahora bien, cualquier modificación en la estructura de pago de los fármacos conlleva potencialmente una consecuencia asociada sobre los resultados clínicos, por lo que antes de tomar decisiones de esta índole sería muy adecuado un estudio en profundidad de la acción y sus repercusiones clínicas, además de las económicas, que podrían ser inesperadamente negativas.

IMPACTO ECONÓMICO DE LA COMBINACIÓN DE ROSIGLITAZONA CON METFORMINA

La diabetes es una enfermedad que afecta a una enorme cantidad de personas en el mundo (17,5 millones de nuevos casos en 2007), aumentando además cada año. Todo ello se traduce en

un coste muy importante (1.740 millones de dólares en el mismo año), especialmente en costes sanitarios. La terapia de primera línea ha consistido en la modificación del estilo de vida y la utilización de metformina (MET). En el caso de no alcanzarse el objetivo de glucemia, se añade sulfonilureas (SUL) o bien tiazolidindionas (como rosiglitazona, ROS). Esta combinación permite mejorar el control del paciente, aunque aumenta obviamente el coste del tratamiento farmacológico.

La cuestión esencial no es si la adición de un nuevo antidiabético incrementa el gasto farmacéutico, lo cual es obvio, sino que, con una visión más amplia y realista, si su adición –por ejemplo, la de tiazolidindiona o sulfonilurea- aumenta o no el coste sanitario global del manejo del diabético. Para ello, los autores² analizan el impacto de la adición de ROS o SUL sobre la utilización de recursos sanitarios, así como sobre los resultados de costes totales.

² Ma L, Wu N, Russo P, Harrow B, Menditto L, Arondekar B. Comparative study of rosiglitazone versus sulfonylurea as add-on therapy: Economic analysis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Pharm Benefits*. 2012; 4(1): e1-e7.

TABLA 2

	Todos los pacientes	Grupo ROS	Grupo SUL
Coste hospitalario	2.370	1.253	2.904
Coste ambulatorio			
Urgencias	149	154	146
Consultas AP	1.413	1.412	1.414
Cons. Externas	1.133	809	1.288
Coste medicamentos	3.420	4.027	3.129
COSTE TOTAL	8.484	7.654	8.881

A partir de una base de datos que agrupa los registros de 55 millones de pacientes, se extraen los datos de los mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes tipo 2 tratados con ROS/MET o SUL/MET. Un aspecto importante de este estudio es que se refiere exclusivamente a pacientes que presenten un cumplimiento mínimo del 80%. Finalmente, se asignaron 529 pacientes al primer grupo y 1106 al segundo.

En ambas cohortes se estima la utilización de recursos hospitalarios (estancias), ambulatorios (urgencias, consultas externas en hospital y en atención primaria) y farmacéuticos (medicamentos). Asimismo, se estimó la proporción de pacientes que utilizan cada recurso, la frecuencia de uso y los costes asociados. Para ajustar el coste en función de las características de los pacientes, se utilizó un modelo lineal generalizado con función log-link y distribución gamma.

Los resultados mostraron que, a los doce meses del inicio, los costes farmacéuticos fueron mayores en el grupo de ROS que en el de SUL, aunque no obstante, dicho incremento fue neutralizado principalmente con los costes hospitalarios, que fueron menores (Tabla 2). El modelo lineal generalizado indicó que, tomando el grupo de ROS como referencia, el de SUL presentó un mayor coste médico y coste total. Además, los pacientes de entre 45 y 54 años así como los mayores de 65 años, presentaron un coste superior; igualmente se observó con aquellos que padecían enfermedades cardiovasculares, hipertensión o depresión.

El estudio halló diferencias significativas entre las dos cohortes de pacientes respecto de los costes médicos, los costes globales y la duración de la estancia hospitalaria. Así, en la fase de seguimiento

del estudio, los incluidos en el grupo de ROS presentaron una menor duración de la estancia en el hospital, aunque el coste farmacéutico fue mayor. El incremento de costes totales en la cohorte de SUL, fue ya significativo en la estimación al cabo de 6 meses del inicio (4.596 vs 4.031 respectivamente).

A la vista de los resultados obtenidos, los autores indican que la adición de rosiglitazona podría reducir potencialmente, de forma significativa, el consumo total de los recursos sanitarios y, por tanto, de los costes, en el periodo de doce meses posterior al inicio, en comparación con la adición de sulfonilureas.

RESULTADOS ECONÓMICOS DE UN PROGRAMA PARA AUMENTAR LA ADHERENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL VIH

La adherencia a un tratamiento es un determinante esencial para la obtención de unos adecuados resultados terapéuticos. Es obvio que si el paciente no cumple convenientemente con su tratamiento, difícilmente se podrá alcanzar un éxito terapéutico. Es obvio, igualmente, que si el paciente abandona su tratamiento, el máximo efecto que se puede esperar sería el correspondiente al del grupo de placebo en los ensayos clínicos realizados. Y sin embargo, especialmente en el caso de las patologías crónicas, el cumplimiento terapéutico no es bueno y la adherencia al mismo se reduce a medida que pasa el tiempo.

Hay patologías en las que una reducción significativa del cumplimiento, de hasta el 20-30%, no afectaría excesivamente al resultado final, como se ha visto en el caso de hipertensión o diabetes, en donde se pueden alcanzar los objetivos con

TABLA 3

Nivel de CD4 (células/ mL)	Coste/paciente/año	Coste inicial (n pacientes)	Coste final (n pacientes)
<50	57.565	287.825 (5)	115.130 (2)
50-200	35.483	709.660 (20)	461.279 (13)
200-500	26.848	778.592 (29)	859.136 (32)
>500	21.869	218.690 (10)	371.773 (17)
Total		1.994.767 (64)	1.807.318 (64)
Coste medio/ paciente/ año		31.168	28.239

cumplimientos del orden del 70 al 80%. Sin embargo, existen patologías que requieren un grado de cumplimiento muy elevado. Así, en el caso de los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tratados con terapia antirretroviral de alta actividad (TARAA), se precisa un cumplimiento del 95% o superior para llegar a obtener los objetivos del tratamiento en esta patología: supresión de la carga viral y reducción del recuento de CD4, principalmente. En otro caso, la infección prosigue su curso y los pacientes presentan elevadas tasas de hospitalizaciones, lo que deteriora fuertemente su calidad de vida así como incrementa el coste del manejo de la enfermedad.

Algunos estudios han mostrado que una reducción del diez por ciento en la adherencia se traduce en un aumento del riesgo de fracaso virológico en el once por ciento. Por todo ello, los autores³ analizaron los resultados de un programa de intervención farmacéutica con el objetivo de incrementar la adherencia al TARAA en pacientes diagnosticados de infección por VIH. Los pacientes participantes fueron los que acudieron a una farmacia concreta (HealthStat Rx, en Georgia, USA) y accedieron al servicio ofrecido. Los datos fueron recogidos a lo largo de cuatro años para los pacientes que recibían su tratamiento en dicha farmacia durante al menos seis meses.

Al inicio, se analizó la adherencia al tratamiento, así como el recuento de CD4 y la carga viral; adicionalmente se educó al paciente sobre su tratamiento, se le dió recomendaciones para optimizar los resultados y se realizaron después un mínimo de seis entrevistas, en persona o por teléfono. En el caso de requerirse, el farmacéutico

contactó con el médico sugiriéndole alguna observación para resolver el problema identificado.

Un total de 64 pacientes participaron en el estudio, con una edad media de 44,5 años y predominantemente del sexo femenino. De las más de seis mil dosis dispensadas se efectuaron más de cuatro mil intervenciones, especialmente mediante educación al paciente sobre sus medicamentos, resolviendo problemas de la medicación o comunicándose con sus médicos. Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios, aumentando la tasa de adherencia e incrementando el recuento de CD4 y el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable. Asimismo, se estimó el impacto económico del programa, si bien ello fue efectuado mediante la extrapolación de los resultados económicos de otros estudios (Tabla 3), estimando un ahorro de 2.929 dólares por paciente y año asociado con el incremento obtenido en la adherencia.

Por todo ello, los autores concluyen que los servicios farmacéuticos, que fueron realizados sin ningún cargo para el paciente ni para el sistema del seguro de salud, obtuvieron resultados clínicos muy satisfactorios, lo que se traduce en una disminución del coste del manejo del paciente de unos tres mil dólares anuales.

Un aspecto muy importante observado en este estudio es que las tasas de adherencia, que aumentaron durante el estudio, se redujeron una vez que éste concluyó y la intervención cesó, poniendo de manifiesto que este tipo de programas ha de realizarse de forma continua e ininterrumpida con el fin de mantener el éxito conseguido. Por ello, al agente pagador del sistema de salud le resultaría muy eficiente, obteniendo mejores resultados clínicos y ahorros de costes, si estimulara mediante apoyos de todo tipo a este tipo de servicios en la farmacia comunitaria.

³ Dunham P, Karkula J. Effects of a pharmacy-care program on adherence and outcomes. *Am J Pharm Benefits*. 2012; 4(1): e8-e14.

Actualidad socioeconómica del medicamento

INTERNACIONAL: LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL ES SEGURA EN MUJERES CON VIH

Después de una revisión exhaustiva de las evidencias disponibles sobre vínculos entre el uso de anticonceptivos hormonales y la infección por VIH, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha confirmado que su utilización para evitar embarazos es segura en mujeres con VIH o en alto riesgo de contraerlo. Por lo tanto, se mantienen las actuales recomendaciones de la OMS recogidas en la edición de 2009 de la guía *Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos*: no hay restricciones en el empleo de cualquier método anticonceptivo hormonal para las mujeres con VIH o en alto riesgo de adquirirlo. Asimismo, recomiendan la utilización de protección dual (preservativos y otro método contraceptivo efectivo, como por ejemplo la anticoncepción hormonal) en el caso de parejas que busquen prevenir tanto embarazos no deseados como la infección por VIH.

Un estudio, publicado en *Lancet Infectious Diseases* en octubre de 2011, sugirió que los anticonceptivos hormonales, orales o inyectables, podrían incrementar el riesgo de infección por VIH en mujeres (VAX noviembre 2011: *Entender los efectos de la anticoncepción hormonal sobre la transmisión del VIH*); también apuntaba que las mujeres seropositivas que usaran contracepción hormonal podrían tener más posibilidades de transmitir el virus a sus parejas que en el caso de mujeres que no la emplearan.

A tenor de estas evidencias, la OMS organizó una consulta técnica para revisar los hallazgos de todos los estudios epidemiológicos recientes sobre la materia. En la reunión participaron 75 expertos procedentes de 18 países para revisar las actuales recomendaciones del organismo de Naciones Unidas.

Los expertos recomendaron que las mujeres con VIH o en elevado riesgo de adquirirlo continúen usando contraceptivos hormonales para prevenir el embarazo, pero también insistieron en la importancia de utilizar preservativos para prevenir la infección por VIH y su transmisión. Asimismo, señalaron la necesidad de realizar más investigaciones sobre la materia y la importancia de ofrecer una mayor variedad de opciones anticonceptivas.

Nota de prensa de la Organización Mundial de la Salud (16/02/2012): WHO upholds guidance on hormonal contraceptive use and HIV.

INTERNACIONAL: UTILIZACIÓN DE “LÍDERES DE OPINIÓN” POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Las empresas farmacéuticas suelen utilizar profesionales de prestigio del ámbito de la salud en sus estrategias comerciales. Estos “líderes de opinión” son personas que, por su reputación, son susceptibles de influir sobre el comportamiento de compra de la población y la opinión de los profesionales de la salud.

Lo que está en juego a nivel estratégico es de tal magnitud para las empresas farmacéuticas que los “líderes de opinión” son objeto de una dirección específica, y a menudo subcontratada por las agencias de publicidad y comercialización. Se trata de situar a estas personas en los ámbitos adecuados, de evaluar su influencia, de contactarlos. A veces, se trata de “líderes de opinión” ya “establecidos”, pero en otras ocasiones también se trabaja con otros profesionales que no son aún realmente influyentes, pero con los que las agencias van a trabajar para desarrollar su notoriedad (ayudándolos a publicar, a participar en congresos, etc.) y así transformarlos en “líderes de opinión”. Para una empresa farmacéutica, la utilidad de estos profesionales es máxima cuando acceden a un puesto influyente: comité de expertos, dirección editorial, etc.; la situación óptima se alcanza cuando el “líder de opinión” adquiere una posición influyente en una Universidad, o mejor aún en un Comité de expertos de una agencia del medicamento.

Numerosos profesionales que trabajan en la Universidad piensan que no es malo aceptar financiación de las empresas farmacéuticas como contrapartida de sus servicios a las mismas, e incluso creen hacer bien aceptándolos para mejorar sus medios de investigación.

En la práctica, las observaciones de los *grands professeurs* y otros líderes de opinión deben tomarse con espíritu crítico, y tener en cuenta en sus declaraciones los vínculos de intereses. Para una empresa, la utilidad es máxima cuando los líderes

de opinión acceden a un puesto influyente: Comité de expertos, dirección editorial, etc.; la fase última se alcanza cuando el líder de opinión adquiere una posición influyente en una universidad, o mejor aún en un Comité de expertos de una agencia del medicamento.

Les leaders d'opinion, instrument marketing des firmes. Rev Prescrire 2012 ; 32 (341) : 219-221.

INTERNACIONAL: EL ACTA PONE EN PELIGRO EL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El Acuerdo Comercial Anti Falsificación (ACTA), que recientemente han firmado 22 estados miembros de la Unión Europea (entre ellos España) podría frenar el comercio legal de medicamentos genéricos al considerarlos falsificaciones, en virtud de la defensa de la propiedad intelectual y no de la protección de salud pública.

En la actualidad, el ACTA ha protagonizado un encendido debate en las redes sociales y medios de comunicación sobre cómo afectará la protección de los derechos de autor en Internet. Sin embargo, desde Farmamundi se ha querido advertir a la población de que no sólo afectará a la manera en la que se intercambian y comparten archivos e información en la Red, sino que en el ámbito de la salud, podría acabar por criminalizar a los medicamentos genéricos al ser considerados como falsificaciones y, como consecuencia, dificultar e incluso negar a los países empobrecidos el acceso a estos fármacos.

El ACTA aumenta la confusión entre los medicamentos falsificados y los medicamentos genéricos. Considera que un producto es una "falsificación" cuando viola la propiedad intelectual y hace un uso deliberado y fraudulento de una marca, con el fin de engañar a los consumidores. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las empresas farmacéuticas multinacionales suelen tener frecuentes conflictos con las empresas de genéricos, ya que en muchas ocasiones los genéricos tienen un nombre o presentación similar al medicamento de marca, ya que con ello intentan transmitir al consumidor la bioequivalencia con dicho producto de marca.

Por ello, al ser considerados "falsificaciones", los medicamentos genéricos corren el riesgo real de ser perseguidos y retenidos en las aduanas, acusados de atentar directamente contra la marca en virtud de duras normas de control de ACTA. De esta ma-

nera, se están poniendo obstáculos adicionales a los que ya se contemplaron en 1994 con el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC o TRIPs), que desde 2003, a través de la Declaración de Doha, ha contemplado ciertas flexibilidades que permiten a los países afectados por una crisis sanitaria a no tener que respetar la protección intelectual de un fármaco, y así poder fabricar o importar un genérico.

Farmamundi se considera que:

Existe una voluntad evidente de la industria farmacéutica por intentar frenar el uso de genéricos bajo el pretexto de la falsificación de marca.

El problema es considerar la falsificación de fármacos como un asunto puramente comercial y no de salud pública. En muchos países del Sur, el 50% de los fármacos comercializados incumplen los estándares de calidad.

Se debe redefinir, de forma clara, qué son medicamentos falsificados, para que el problema no se confunda con asuntos puramente comerciales sino que persiga el cumplimiento de los estándares de calidad.

La sociedad, debe poder participar de forma activa en cualquier acuerdo comercial que vaya a poner en riesgo la salud de los ciudadanos y, por tanto, sus derechos.

Ningún país desarrollado podrá presionar a los países empobrecidos a firmar el ACTA como condición de cualquier acuerdo de comercio bilateral a modo de presión, como así lo permite el ACTA.

Las autoridades no deberán tomar ninguna acción sin el debido proceso y la revisión judicial completa, contando con la participación del supuesto infractor.

No podrá realizarse ninguna modificación del ACTA, sin escrutinio público y la aprobación de los órganos democráticos.

El ACTA no debe establecer la responsabilidad civil y penal a terceros ni sanciones por "complicidad".

www.farmaceuticosmundi.org/farmamundi/main.php

UNIÓN EUROPEA: REDUCCIÓN DEL TIEMPO EN EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

La Comisión Europea ha presentado una propuesta para simplificar y reducir la duración de

la toma de decisiones nacionales sobre establecimiento de precios y reembolso de los medicamentos. Los nuevos plazos serían, según la propuesta, 120 días en el caso de los medicamentos innovadores, y en solo 30 días en el caso de los genéricos, en lugar de los 180 días actuales. Además, incluye en esta propuesta medidas coercitivas sino se respetan estos plazos. En octubre de 2011, la Comisión también presentó una nueva propuesta para mejorar la farmacovigilancia.

Concretamente la propuesta también incluye la posibilidad de adoptar medidas cautelares para corregir la presunta infracción o evitar nuevos daños a los intereses afectados, indemnizar por daños y perjuicios al solicitante e imponer el pago de una sanción por cada día de retraso. También se introduce la obligación de que los Estados miembros comuniquen con regularidad sus decisiones y el calendario de las mismas, y que notifiquen a la Comisión los proyectos de medidas nacionales de fijación de precios y reembolso para facilitar el cumplimiento desde el primer momento. Asimismo la Comisión pretende con esta propuesta arantizar la claridad jurídica y la coherencia con la jurisprudencia del Tribunal de Justicia y dejar claro el alcance de las obligaciones de transparencia.

La propuesta en forma de Directiva constituye una medida importante de simplificación, que derogará y sustituirá a la antigua, de 1989 que ya no refleja la creciente complejidad de los procedimientos de fijación de los precios y de reembolso en los Estados miembros.

ESPAÑA: EL ENTORNO ECONÓMICO AFECTA NEGATIVAMENTE A LA CREATIVIDAD

Las Agencias de Comunicación de Salud señalan que la crisis económica ha empeorado la calidad de la creatividad; que el entorno digital va a seguir influyendo notablemente en la oferta y estructuras de las agencias y que, a pesar de todo, el ejercicio de 2012 será igual o mejor que el anterior. Estas son algunas de las conclusiones de la encuesta realizada a las agencias que forman parte de la Asociación Española de Agencias de Comunicación de Salud (AEAPS).

Diez agencias de la Asociación han respondido al cuestionario. Los resultados dibujan un panorama difícil para 2012 pero con resultados eco-

nómicos que no diferirán mucho de los del 2011, año en que se mejoraron a su vez los del año anterior. Dicho de otra manera, las agencias de la AEAPS están sobrellevando la crisis mejor que en otros sectores.

De todas las actividades que realizan las agencias para la industria farmacéutica, las que más decaerán este año serán la publicidad (6 agencias apuestan por ello) y los eventos (así lo han señalado las cuatro restantes). Los sectores en los que prevén que más vayan a trabajar en 2012 son, por este orden, en el de los éticos (según cinco agencias), los hospitalarios (3 agencias), y las EFP y los *Wellnes* (un voto cada una).

Además, en la AEAPS son conscientes de que la calidad de la creatividad ha empeorado en el sector; y los motivos están claros: ante la pregunta de que si consideran que el entorno económico de 2011 y la situación de cambio de modelo en la industria farmacéutica ha afectado directamente a la calidad de la creatividad, ocho agencias han dicho que sí ha empeorado, una ha dicho que no ha influido y otra que ha sido un estímulo para mejorar.

Por otra parte, 6 de las diez agencias consideran que la reducción de los presupuestos de marketing es el factor que más va a influir en el resultado económico de este año mientras que las otras cuatro consideran que la "culpa" es de la política de precios de referencia y genéricos y otras medidas políticas de control de gasto sanitario.

Nadie duda ya de que el entorno digital está influyendo de gran manera en la oferta y las estructuras de las agencias. Pues bien, ante la pregunta de si en 2012 se va a seguir viendo un fuerte auge de la oferta digital en los servicios de las agencias, la gran mayoría, ocho, consideran que el efecto será mayor aún en 2012.

Preocupados, pesimistas o resignados, así perciben las agencias de la AEAPS los estados de ánimo de sus clientes respecto a conseguir los objetivos del año.

La gran mayoría de las agencias de la AEAPS tienen oficinas en Madrid y Barcelona o bien clientes en ambas ciudades. Por ello, se les preguntó si el entorno económico y de incertidumbre de la industria farmacéutica se vive diferente en ambas ciudades, ante lo que justamente la mitad, cinco agencias, señalaron que en Barcelona se nota más la crisis mientras que las otras cinco dijeron que es igual en ambas ciudades.

www.aeapsalud.es

Plantas medicinales en el tratamiento de alteraciones hepatobiliares (y VII): Diente de león

María Emilia Carretero-Accame

Para finalizar la serie de artículos dedicados a plantas medicinales con actividad en afecciones hepatobiliares, se dedica éste a la especie vegetal denominada diente de león. De la familia botánica Asteraceae, igual que las especies tratadas en el número anterior milenrama y achicoria, esta especie ha sido utilizada desde la antigüedad (principalmente sus raíces), para tratar problemas relacionados con la vesícula biliar y el hígado.

Diente de león

Taraxacum officinale Weber ex Wigg., perteneciente a la familia de las Asteraceae, se conoce con los nombres vulgares de diente de león, taraxa-

cón, amargón, etc. En inglés es conocida como "dandelion" y en francés como "pissenlit".

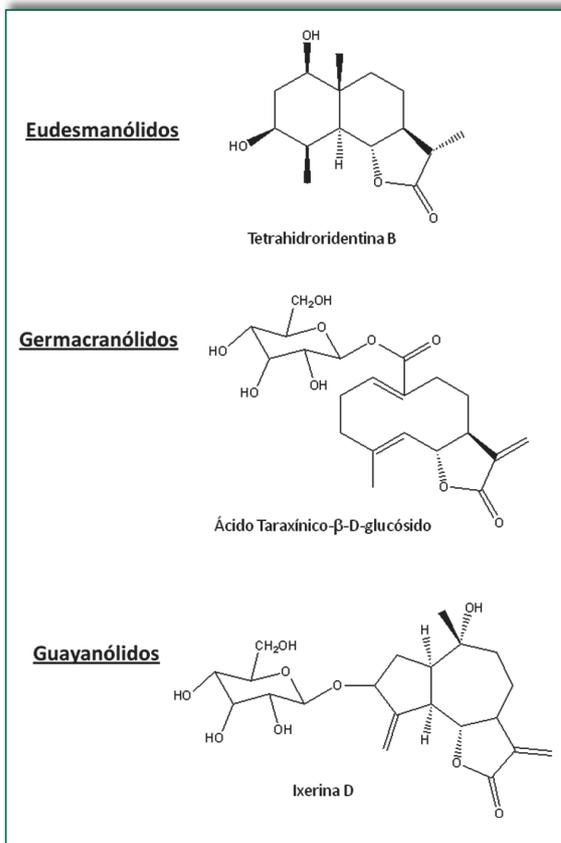
Este género se encuentra distribuido en zonas templadas por todo el hemisferio norte siendo muy común en Europa; se encuentra también en algunas zonas de América central y América del sur, Australia y Nueva Zelanda. Según figura en el borrador de "Flora Ibérica", consta de aproximadamente 2500 especies distribuidas en casi cincuenta secciones, de las cuales 15 están representadas en la Península Ibérica.

T. officinale es una especie herbácea, vivaz, que posee una raíz principal, robusta, de color pardo, con estrías longitudinales muy marcadas en su superficie externa y numerosos laticíferos en el líber secundario que se observan en la sección transversal. Las hojas, dispuestas en roseta en la base de la planta, están profundamente divididas en lóbulos triangulares desiguales y son profundamente serradas, de esta forma "serrada" deriva el nombre popular. Los capítulos solitarios poseen flores liguladas amarillas. Los frutos son aquenios pardos coronados por un vilano veloso.

Se utilizan en terapéutica tanto las raíces como las hojas de la planta, y en ocasiones la parte aérea. La Agencia Europea del Medicamento ha editado dos monografías de la planta: *T. officinale* Weber ex Wigg., *radix cum herba*, es decir la raíz con la parte aérea de diente de león y *T. officinale* Weber ex Wigg., *folium*. Por su parte ESCOP incluye también dos monografías (*T. officinale* Weber s.l.), una dedicada a la hoja y otra a la raíz. En Farmacopea Europea se describen tanto la raíz (*Taraxaci officinalis radix*) como la planta entera (*Taraxaci officinalis herba cum radice*).

Las raíces de *Taraxacum* contienen lactonas sesquiterpénicas amargas de tipo eudesmanólido, guayanólido y germacranólido; presentan además inulina (en una concentración que varía entre el 2% en primavera y el 40% en otoño), fructosa (máximo contenido en primavera), mucílago, carotenoides, flavonoides, triterpenos, fitosteroles (taraxasterol, sitosterol, etc.), ácidos fenólicos y derivados (ácidos clorogénico, cicórico, cafeilquínico, etc.), y cumarinas. En cuanto a las hojas, contienen un elevado porcentaje de polifenoles,





especialmente derivados del ácido hidroxicinámico, flavonoides, lactonas sesquiterpénicas, triterpenos, fitosteroles, cumarinas, y sales minerales, principalmente potásicas.

Tradicionalmente se atribuyen a las raíces de diente de león propiedades coleréticas y colagogas, habiéndose utilizado para tratar afecciones hepáticas como la ictericia y problemas biliares, mientras que las hojas se consideran diuréticas. Su uso se remonta a muchos siglos atrás, siendo empleado en diferentes lugares y por diversos sistemas de medicina. Parece ser que la primera mención data de los siglos X y XI, época en que los médicos árabes ya conocían y administraban la planta para tratar enfermedades del hígado y bazo. Tiene también actividad depurativa, laxante suave y tónico aperitivo. En medicina popular se ha empleado además en problemas reumáticos, eczemas y otras afecciones cutáneas. Se ha comprobado su actividad antioxidante, antiviral, antiinflamatoria, protectora hepática y anticancerígena, atribuyéndose los efectos principalmente a los polifenoles y sesquiterpenos que contiene.

A pesar del amplio empleo tradicional del diente de león, los ensayos publicados que recogen las investigaciones de la actividad a nivel biliar no son muy numerosos, y además son bastante antiguos; los realizados en animal de experimentación datan de los años 1930 a 1960. En cuanto a los estudios en humanos, son muy pocos y de limitada calidad científica.

ESCOP recoge las investigaciones realizadas *in vivo* hace muchos años sobre las propiedades coleréticas, principalmente de la raíz. La decocción de la droga fresca administrada por vía intravenosa en perros produjo un aumento importante en el volumen de bilis producido por el hígado. Lo mismo ocurrió cuando se administró un extracto de la raíz y otro de planta entera por vía intraduodenal, en ratas. Igualmente se demostró un incremento en la producción de bilis tras la administración intraduodenal de un extracto alcohólico de las hojas.

En estudios recientes, la raíz de *T. officinale* ha demostrado poseer propiedades protectoras hepáticas tanto *in vitro* como *in vivo*. Un extracto acuoso protege las células HepG2/2E1 del estrés oxidativo inducido por alcohol. Igualmente en ratón la protección producida por la droga frente a la intoxicación por alcohol es del cien por cien. Este efecto parece ser debido al aumento del potencial antioxidante y a la disminución de la peroxidación lipídica. Por otra parte, el extracto etanólico ha demostrado un elevado poder protector frente a la toxicidad inducida por tetracloruro de carbono en ratón. Lo mismo ha sido observado también con una fracción aislada enriquecida en lactonas sesquiterpénicas, por lo que al menos en parte, se puede considerar a estos compuestos como responsables de dicha actividad. Otro ensayo ha estudiado el efecto hepatoprotector de dos polisacáridos aislados de diente de león en un modelo animal de hepatitis inducida por CCl₄. El resultado positivo sugiere que el efecto puede deberse a la modulación de la respuesta inflamatoria y la mejora del estrés oxidativo.

Un extracto acuoso de las hojas ha demostrado también ejercer efecto protector frente al daño hepático ocasionado por CCl₄ en rata que puede atribuirse, en parte, a la disminución del estrés oxidativo.

En el año 2010 se publicó un ensayo clínico de cohorte sobre 311 pacientes (de los cuales 305 se incluyeron en el análisis), a los que se

administró un preparado comercial que contiene una mezcla de extractos de plantas consideradas protectoras hepáticas. El motivo del estudio era comprobar la eficacia del extracto de la hoja de alcachofa en el tratamiento de la sintomatología de la dispepsia funcional, para lo que los pacientes fueron observados de forma prospectiva durante 60 días. Pero el preparado contiene además de extracto de alcachofa con un 15% de ácido clorogénico, extracto de raíz de diente de león con un 2% de inulina, extracto de rizoma de cúrcuma (95% de curcumina) y aceite esencial de romero. Se evaluaron ocho síntomas de dispepsia mediante una serie de escalas, y en un número más limitado de pacientes, se llevó a cabo la valoración de diversos parámetros analíticos. Se pudo apreciar una disminución significativa de la severidad de los síntomas a los 30 días de iniciado el tratamiento, con una reducción del 50% de las medidas totales de todos los síntomas en el 38% de los pacientes y a los 60 días, se observó una importante mejoría en el 79% de los pacientes.

En lo que respecta a la actividad diurética, aunque existen algunos resultados contradictorios, parece haber sido comprobada *in vivo* principalmente para las hojas, mostrando además un efecto salurético. Se ha publicado un ensayo clínico, iniciado con 28 pacientes de los que terminaron 17, de cuatro días de duración, en el que la administración de un extracto hidroalcohólico de hojas frescas originó un incremento significativo en la frecuencia de excreción de orina durante un periodo de 5 horas tras la primera y segunda dosis, pero no así tras la tercera.

Referente a la actividad antiinflamatoria, los ensayos que demuestran dicha actividad e incluso proponen posibles mecanismos de acción, son mucho más recientes. Las propiedades antiinflamatoria, analgésica y antiangiogénica parecen tener lugar a través de la inhibición de la producción de NO, reducción de la expresión de iNOS y de COX-2, y por su capacidad de reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno.

Por otra parte, se ha comprobado también actividad hipoglucemiante para diversos extractos de la planta, lo que justifica su utilización tradicional en diversos países. A una concentración de 40 µg/ml un extracto etanólico produce un aumento de la liberación de insulina. La actividad antioxidante e hipolipidémica de raíces y hojas se ha estudiado

en conejos sometidos a una dieta rica en colesterol. Los extractos previenen la aterosclerosis hipercolesterolémica y disminuyen los factores de riesgo de padecer enfermedades coronarias.

Se ha comprobado que *T. officinale* induce apoptosis en algunas células cancerosas como de hepatoma humano o de leucemia y es citotóxico sobre células de adenocarcinoma colorectal humano y otros tipos de cáncer.

En combinación con otras plantas medicinales (hipérico, melisa, caléndula e hinojo), el diente de león parece ser eficaz en colitis crónica no específica.

En la medicina tradicional China (MTC) y Ayurvédica se emplean diversas especies de *Taraxacum* desde hace más de 2000 años entre otras cosas como colerético, antirreumático y para favorecer la diuresis. *T. officinale* es utilizado en MTC como agente antiviral. En este sentido, recientemente se ha demostrado que la droga posee una potente actividad inhibitoria frente a la replicación del VIH-1.

ESCOP reconoce para las raíces de diente de león las siguientes indicaciones: para restaurar las funciones hepáticas y biliares, en casos de dispepsia y pérdida de apetito. Por otra parte indica las hojas como coadyuvante en afecciones en las que es conveniente aumentar la eliminación de orina. La Comisión E añade para la parte aérea también las indicaciones de dispepsia y pérdida de apetito. En cuanto a la EMA, reconoce para la raíz y parte aérea únicamente el uso tradicional: para mejorar los síntomas debidos a problemas digestivos leves como sensación de plenitud, flatulencia y digestiones lentas, así como en enfermedades urinarias menores. Esta indicación como diurético es también reconocida para las hojas.

La posología recomendada de raíz, planta entera y hojas, por vía oral, para adolescentes, adultos y ancianos por EMA y ESCOP, queda reflejada en la siguiente tabla:

- A) Para trastornos digestivos (sensación de plenitud, flatulencia, digestión lenta) y pérdida de apetito
- B) Para favorecer la diuresis

Si los síntomas persisten tras dos semanas de tratamiento se debe consultar al médico. En el caso de ser empleada para favorecer la diuresis, se recomienda una adecuada administración de líquidos durante el tratamiento.

TABLA 1

Tipo de preparado		EMA		ESCOPE	
		Dosis	Tomas/día	Dosis	Tomas/día
Raíz	Pulverizada			3-5 g (ó infusión)	3
	Tintura 1:5 Etanol 25%			5-10 ml	3
Planta entera	Pulverizada	3-4 g (decocción) 4-10 g (infusión)	3 3		
	Exto. seco	150-300 mg	2-3		
	Exto. Líquido DER 1:0,9-1,1 Etanol 30%	3,15 ml	3		
	Exto. Líquido DER 0,75:1 Etanol 30%	1ml	3		
	Zumo (en flor, fresca)	10 ml	3		

TABLA 2

Tipo de preparado		EMA		ESCOPE	
		Dosis	Tomas/día	Dosis	Tomas/día
Planta entera	Pulverizada	3-4 g decocción 4-10 g infusión	3		
Hojas frescas	Zumo	5-10 ml	2	5-10 ml	2
Hojas secas	Pulverizada	4-10 g infusión	3	4-10 g (ó infusión)	3
	Exto. Líquido 1:1 Etanol 25%	4-10 ml	3		
	Tintura 1:5 Etanol 25%			2-5 ml	3

El diente de león se considera muy seguro y los estudios sobre su toxicidad así lo indican. La dosis letal 50 del extracto fluido de la raíz y la parte aérea administrados por vía intraperitoneal en ratón es de 36,6 y 28,8 g/kg, respectivamente. Para los extractos etanólicos la DL50

es superior a 10 g/kg vía oral y a 4 g/kg vía intraperitoneal, en rata y ratón. La administración a conejos de entre 3 y 6 g/kg de planta entera desecada, por vía oral, no permitió observar ningún signo de toxicidad aguda. No obstante, su empleo está contraindicado en casos de obs-

trucción de vías biliares o del tracto intestinal, en inflamación aguda de la vesícula biliar o en presencia de úlcera péptica. También hay que tener en cuenta la posibilidad de hipersensibilidad a la droga o a otros miembros de la familia Asteraceae.

No se debe utilizar durante el embarazo y lactancia ya que no hay datos suficientes de la seguridad de su empleo en estos casos.

Las hojas jóvenes se consumen en alimentación principalmente en ensalada y las raíces torrefactadas se han empleado como sustituto del café.

Bibliografía

- **Anónimo.** *Taraxacum officinale*. Monograph. *Altern Med Rev* 1999, **4**(2): 112-4.
- **Clare BA, Conroy RS, Spelman K.** The diuretic effect in human subjects of an extract of *Taraxacum officinale* folium over a single day. *J Altern Complement Med* 2009, **15**(8): 929-34.
- **Choi UK, Lee OH, Yim JH, et al.** Hypolipidemic and antioxidant effects of dandelion (*Taraxacum officinale*) root and leaf on cholesterol-fed rabbits. *Int J Mol Sci* 2010, **11**(1): 67-78.
- **EMA.** Community herbal monograph of *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba. Doc. Ref.: EMA/HMPC/212895/2008. [acceso 9/2/2012].
- **EMA.** Community herbal monograph of *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., folium. Doc. Ref.: EMA/HMPC/579636/2008. [acceso 9/2/2012].
- **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Thieme, 2003.
- **Flora Ibérica.** www.floraiberica.es/floraiberica/texto/borradores/vol_XVII/16_159_00_Taraxacum.pdf. [Acceso 14/2/2012].
- **Han H, He W, Wang W, Gao B.** Inhibitory effect of aqueous dandelion extract on HIV-1 replication and reverse transcriptase activity. *BMC Complement Altern Med* 2011, **11**: 112.
- **Hussain Z, Waheed A, Qureshi RA, et al.** The effect of medicinal plants of Islamabad and Murree region of Pakistan on insulin secretion from INS-1 cells. *Phytother Res* 2004, **18**(1): 73-7.
- **Jeon HJ, Kang HJ, Jung HJ, et al.** Anti-inflammatory activity of *Taraxacum officinale*. *J Ethnopharmacol* 2008, **115**(1): 82-8.
- **Jinchun Z, Jie C.** The effects of *Taraxacum officinale* extracts (TOE) supplementation on physical fatigue in mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2011, **8**(2): 128-33.
- **Koh YJ, Cha DS, Ko JS et al.** Anti-inflammatory effect of *Taraxacum officinale* leaves on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 cells. *J Med Food* 2010, **13**(4): 870-8.
- **Mahesh A, Jeyachandran R, Cindrella L et al.** Hepatocurative potential of sesquiterpene lactones of *Taraxacum officinale* on carbon tetrachloride induced liver toxicity in mice. *Acta Biol Hung* 2010, **61**(2): 175-90.
- **Ovadge P, Chatterjee S, Griffin C et al.** Selective induction of apoptosis through activation of caspase-8 in human leukemia cells (Jurkat) by dandelion root extract. *J Ethnopharmacol* 2011, **133**(1): 86-91.
- **Park CM, Youn HJ, Chang HK, Song YS.** TOP1 and 2, polysaccharides from *Taraxacum officinale*, attenuate CCl4-induced hepatic damage through the modulation of NF-kB and its regulatory mediators. *Food Chem Toxicol* 2010, **48**(5): 1255-61.
- **Park CM, Cha YS, Youn HJ, et al.** Amelioration of oxidative stress by dandelion extract through CYP2E1 suppression against acute liver injury induced by carbon tetrachloride in Sprague-Dawley rats. *Phytother Res* 2010, **24**(9): 1347-53.
- **Rácz-Kotilla E, Rácz G, Solomon A.** The action of *Taraxacum officinale* extracts on the body weight and diuresis of laboratory animals. *Planta Med* 1974, **26**(3): 212-7.
- **Sannia A.** Phytotherapy with a mixture of dry extracts with hepato-protective effects containing artichoke leaves in the management of functional dyspepsia symptoms. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010, **56**(2): 93-9.
- **Schütz K, Carle R, Schieber A.** *Taraxacum* – A review on its phytochemical and pharmacological profile. *J Ethnopharmacol* 2006, **107**(3): 313-23.
- **Tita B, Bello U, Faccendini P, et al.** *Taraxacum officinale* W.: pharmacological effect of ethanol extract. *Pharmacol Res* 1993, **27**(Suppl 1): 23-4.
- **You Y, Yoo S, Yoon HG et al.** *In vitro* and *in vivo* hepatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress. *Food Chem Toxicol* 2010, **48**(6): 1632-7.

Plan Nacional de Formación Continuada

CUESTIONES PARA RECORDAR

Los **fármacos antineoplásicos** son utilizados en el tratamiento (curativo o paliativo) de los procesos tumorales. Dentro de los antitumorales disponibles actualmente encontramos a los **agentes electrofílicos**, cuyo mecanismo de acción antineoplásico implica la formación de especies químicas de carácter electrofílico.

Estos fármacos producen un efecto citotóxico durante todo el ciclo celular, aunque su mayor **actividad** tiene lugar sobre las **células en rápida división**, fundamentalmente las que se encuentran al final de la fase G₁ o en la fase S. La posible **resistencia tumoral** a estos fármacos se puede deber a varios mecanismos: alta capacidad para reparar los daños del ADN, inactivación del citostático por conjugación con el glutatión, aumento de los niveles intracelulares de la aldehído deshidrogenasa o disminución de la capacidad del transportador. Puesto que no existe resistencia cruzada entre ellos, la administración de combinaciones de fármacos o el aumento de las dosis puede revertir una resistencia previa. Estos fármacos presentan una serie de **efectos secundarios** comunes a todos ellos, entre los que destaca la mielosupresión y la inmunosupresión.

Entre estos agentes disponemos de mostazas nitrogenadas, aziridinas, metanosulfonatos, metilhidrazinas, nitrosoureas y complejos de platino (II).

- Las **mostazas nitrogenadas** son capaces de inducir fácilmente la formación de iones de aziridinio altamente reactivos, especialmente en presencia de un agente nucleofílico (bases nucleicas), con la formación de un puente alquílico. Es por esto que se les conoce genéricamente como agentes alquilantes. Entre los fármacos que están comercializados se encuentra ciclofosfamida, ifosfamida, mefalán, clorambucilo, bendamustina y estramustina.
- Las **aziridinas** son análogos "estables" de las formas reactivas de las mostazas nitrogenadas. Se forma un ión carbonio que actúa como auténtico agente alquilante, a través del típico ataque electrofílico a las zonas nucleófilas de las bases nucleicas. Reaccionan con los nucleótidos del ADN de forma más lenta de cómo lo hacen las mostazas nitrogenadas. Entre ellas destacan el tiotepa y la mitomicina.
- Los **metanosulfonatos** basan su utilidad antineoplásica en la labilidad del enlace carbono-azufre y carbono-bromo. Su mecanismo alquilante parece depender de la rotura asimétrica del enlace, dando lugar a la formación de iones carbonio. La mielosupresión es limitante de dosis, siendo acumulativa y a veces irreversible en tratamientos prolongados. El único fármaco comercializado de este grupo es el busulfán.
- Las **metilhidrazinas** o carbazinas forman un pequeño pero importante grupo de fármacos antineoplásicos, cuyo efecto alquilante se debe a la formación de iones carbonio tras un proceso de activación metabólica, de naturaleza oxidativa y químicamente complejo. La activación de estos productos implica un proceso oxidativo, con formación de un inestable metildiazonio, que es rápidamente escindido en nitrógeno molecular y un ion carbonio, que actúa como elemento "alquilante". En este grupo figuran la dacarbazina, la temozolamida y la procarbazona.
- Las **nitrosoureas** son sustancias que se caracterizan por la presencia de un resto molecular de urea, uno de cuyos átomos de N está sustituido por un grupo nitroso. Es frecuente que el mismo átomo de N que soporta al grupo nitroso también esté unido a un resto de b-cloroetilamina, formando una auténtica mostaza nitrogenada. Por ello, constituyen estructuras bifuncionales, ya que producen dos reacciones electrofílicas. El ataque electrofílico de las N-nitrosoureas implica la formación previa de un diazohidróxido, liberando una molécula de isocianato. El diazohidróxido se descompone rápidamente, formando un diazoderivado que, a su vez, libera una molécula de nitrógeno y un ión carbonio, auténtico agente alquilante. Fotemustina y carmustina son las nitrosoureas comercializadas.
- Los **complejos de platino (II)** son uno de los agentes antineoplásicos electrofílicos más utilizados en clínica. Su importancia es tal que ha obligado a cambiar el nombre del grupo de los agentes alquilantes por el de agentes electrofílicos, ya que no son agentes alquilantes, pero su mecanismo antineoplásico es químicamente idéntico (son potentes electrofílicos).

Provocan la desnaturalización local de las hebras del ADN, al inducir una unión cruzada en la misma hebra de dos moléculas de guanina adyacentes, uniendo mediante una especie electrofílica de diaminoplatinato-II principalmente los átomos N₇ de una molécula de guanina con

el O₆ de otra guanina adyacente. Esta alteración produce la destrucción de los puentes de hidrógeno entre la guanina de una hebra y la citosina de la otra hebra. Los fármacos incluidos en este grupo son cisplatino, carboplatino y oxaliplatino.

	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 FARMACEÚTICOS

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
<i>Curso 3.- Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos (2ª Ed)</i>	20/3/2012 – 1/6/2012	Disponible <i>on line</i> 07/2012	1/2013
<i>Curso 4.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso</i>	20/3/2012 – 1/6/2012	Disponible <i>on line</i> 07/2012	1/2013

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA

(*) Créditos asignados

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA	
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS INFECCIOSOS Y PARASITARIOS SISTÉMICOS	13,8
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS NEOPLÁSICOS E INMUNOLÓGICOS	13,8

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
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 (ECDR 2012) <i>www.eurordis.org/es/rare-disease-news-events</i>	23-25 de mayo de 2012		Bruselas Bélgica		
FCE PHARMA 2012 SAO PAULO: FERIA DE TECNOLOGÍA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, BRASIL <i>www.icepharma.com.br/</i>	29-31 de mayo de 2012		Sao Paulo Brasil		
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
CPHI WORLDWIDE 2012 FERIA INTERNACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS <i>www.cphi.com/</i>	9-11 de octubre de 2012		Madrid		
EXPOPHARM 2012 MUNICH: FERIA INTERNACIONAL DE FARMACIA <i>www.messe-muenchen.de/index.php?cms-action:navigate=id:16629277 lng:de tag:online&pagepart=vd</i>	10-13 de octubre de 2012		Munich Alemania		
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