



355

Panorama Actual Med. 2012;
36 (Julio-Agosto): 537-644

Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

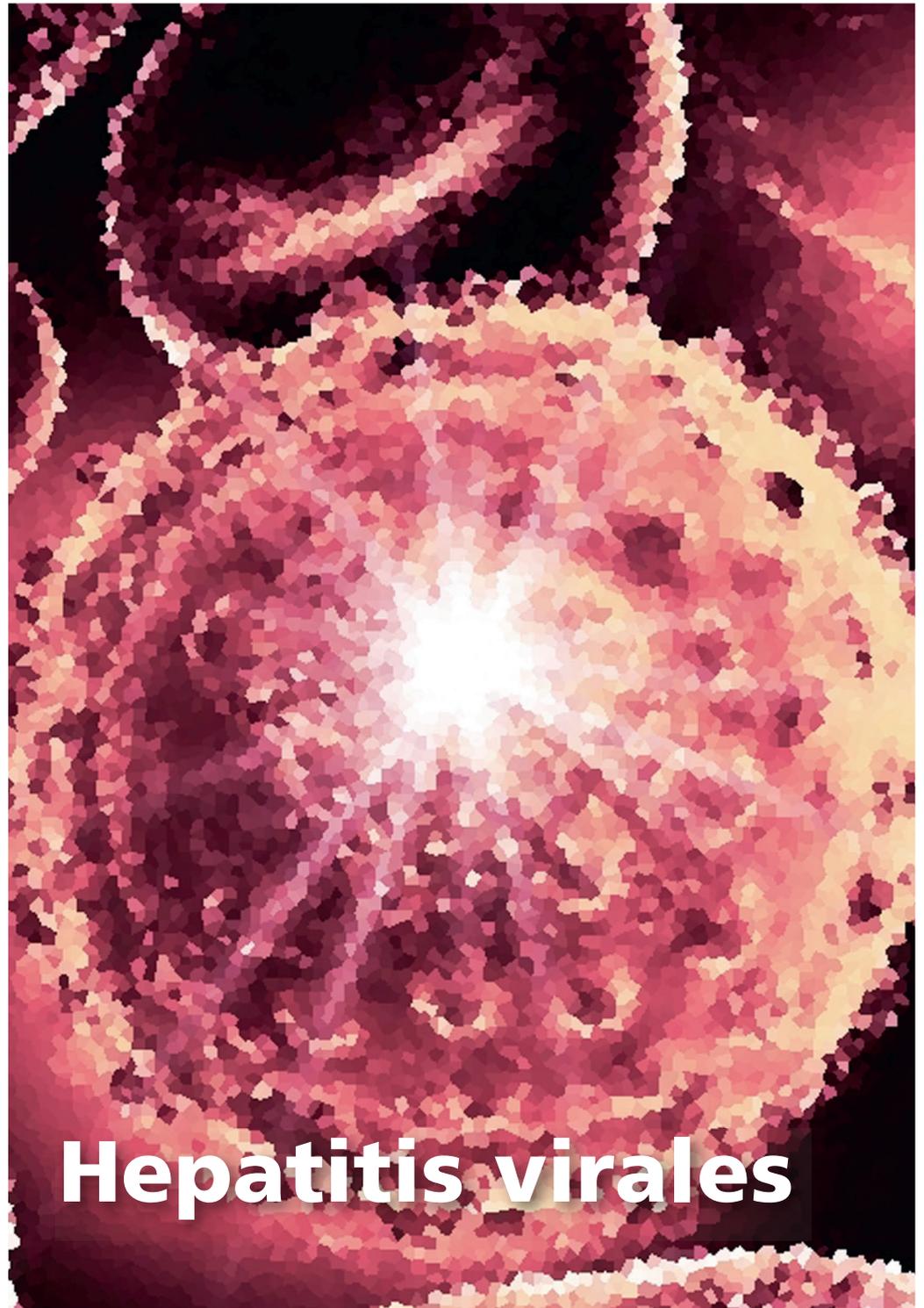
Cáncer de tiroides

Medicamentos
y ola de calor:
recomendaciones
para 2012

Trimetazidina:
restricción de
indicaciones

Efecto del coste
sobre la adherencia
a los tratamientos
farmacológicos

Asesoramiento
farmacéutico en
verrugas



Hepatitis virales



PREMIOS FORO AF-FC 2012

Pon en conocimiento de toda la sociedad tu compromiso asistencial con los pacientes, participando en los **Premios Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria 2012**, que reconocerán los mejores casos relacionados con los **Servicios de Atención Farmacéutica**.

La **Atención Farmacéutica** es la práctica profesional que contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante los conocimientos y habilidades de los farmacéuticos, de manera que estos garanticen el uso seguro, efectivo y responsable de los medicamentos, en colaboración con otros profesionales sanitarios y la población.

Requisitos

Caso relacionado con los Servicios de Atención Farmacéutica desarrollado durante el año **2012** en el entorno de la **farmacia comunitaria** (Servicios de Dispensación, Indicación Farmacéutica o Seguimiento Farmacoterapéutico), **resuelto según la sistemática de trabajo consensuada por Foro AF-FC**.

Premios

Se establecen los siguientes premios para los casos de mayor interés:

- 1^{er} premio: 600 €.
- 2^o premio: 300 €.
- 3^{er} premio: 200 €.

Diseño y maquetación de los casos premiados (formato **póster científico**) para facilitar su presentación en congresos profesionales.

Los casos más relevantes, además de los premiados, se recogerán en una **publicación** de difusión masiva.

Plazo

Los casos podrán enviarse **desde el 16 de julio hasta el 5 de octubre de 2012** a premiosforo@medea.es. Los premiados se darán a conocer en el **XIX Congreso Nacional Farmacéutico** (Santander, 24-26 de octubre de 2012).



Encontrarás las bases, modelos para desarrollar los casos y más información en:

www.portalfarma.com

www.pharmaceutical-care.org

www.sefac.org

www.atencionfarmaceutica-ugr.es



FORO DE
ATENCIÓN
FARMACÉUTICA
Farmacia Comunitaria



NÚM. 355 • JULIO-AGOSTO 2012

DIRECTOR

Luis Amaro Cendón

REDACCIÓNSantiago 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

EDITAConsejo 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	538
REVISIÓN	
– Hepatitis virales	539
– Cáncer de tiroides.....	558
NUEVOS FÁRMACOS	
Nuevos principios activos	
<i>Nuevos principios activos en España</i>	
• Evaluados por AEMPS/EMA	567
<i>Nuevos fármacos en el mundo</i>	
• Nuevos principios activos.....	572
• Nuevas terapias avanzadas	574
• Nuevos medicamentos huérfanos.....	576
<i>Nuevos medicamentos en España</i>	
Estadísticas	583
Altas, bajas y modificaciones	584
Nuevas indicaciones terapéuticas	595
Alertas de la AEMPS	604
FARMACOVIGILANCIA	
– Emla® (Prilocaina/Lidocaina): recomendaciones de uso.....	607
– Doripenem: recomendaciones en pacientes con neumonía nosocomial.....	608
– Trimetazidina: restricción de indicaciones.....	609
– Medicamentos y ola de calor: recomendaciones 2012	610
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	
– 9º Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica, centrada en pacientes con osteoporosis (VI): casos prácticos en dispensación de bisfosfonatos	614
ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE	
– Verrugas.....	618
ACTUALIDAD FARMACOTERAPÉUTICA	
Aparato digestivo y metabolismo	
– Diabetes: estatinas y diabetes de tipo 2	625
Aparato Cardiovascular	
– Hiperlipemia: atorvastatina ¿diaria o cada dos días?	625
Aparato genitourinario	
– Anticoncepción: riesgos aterotrombóticos de los anticonceptivos hormonales.....	626
Sistema Nervioso	
– Trastorno bipolar: eficacia real de los antiepilépticos.....	626
– Esquizofrenia: prevención de recaídas	627
FARMACOECONOMÍA	
– Eficiencia de una intervención farmacéutica en faringitis por Streptococcus grupo A.....	628
– Efecto del coste sobre la adherencia a los tratamientos farmacológicos	629
– Coste de los eventos clínicos en diabetes.....	631
ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO	
– Internacional: mejorar la atención a drogodependientes	632
– Internacional: creencias erróneas de los pacientes con VIH afectan a la adhesión al tratamiento	632
– Internacional: polémica en torno al único caso de curación de la infección por VIH.....	633
– Estados Unidos: la FDA desaconseja usar los datos de efectos adversos de nuevos medicamentos.....	634
– España: la inversión digital crece en el sector farmacéutico	635
PLANTAS MEDICINALES	
– Granada	636
FORMACIÓN CONTINUADA	642
CONGRESOS Y CURSOS	644

monodosis

• ¿Bisfosfonatos para siempre?

Amplios ensayos clínicos aleatorizados y controlados han demostrado que la terapia con bisfosfonatos durante 3 a 4 años es eficaz para disminuir el riesgo de fracturas óseas, tanto vertebrales como no vertebrales, de origen osteoporótico en mujeres. Sin embargo, existe una fuerte controversia sobre la duración idónea de este tratamiento, habida cuenta de que se ha descrito la aparición de fracturas subtrocantéreas atípicas, así como osteonecrosis de la mandíbula tras tratamientos prolongados con bisfosfonatos. Esto ha movido a la FDA estadounidense a reevaluar el balance beneficio-riesgo de estos fármacos cuando son utilizados durante periodos prolongados de tiempo (más de tres años).

Los datos disponibles actualmente parecen confirmar que, aunque la evidencia es limitada en relación con el riesgo de fractura con la continuación de la terapia con bifosfonatos más allá de 3 a 5 años, el riesgo de fracturas vertebrales se reduce. Podría concluirse los pacientes con baja densidad mineral ósea en el cuello femoral (T score inferior a -2,5) después de 3 a 5 años de tratamiento se encuentran en mayor riesgo de fracturas vertebrales y por lo tanto, parece que se benefician más de la continuación de los bifosfonatos. En el caso de pacientes con una fractura vertebral existente que tienen una densidad mineral un poco más alta (T-score no superior a -2,0) también podrían beneficiarse de la terapia continuada, pero aquellas con una puntuación T del cuello femoral por encima de -2,0 tienen un bajo riesgo de fractura vertebral y es improbable que se beneficien de la continuación del tratamiento. En cualquier caso, estas conclusiones, que se basan en la tasa de reducción de fracturas vertebrales, podría cambiar a medida que se disponga de datos adicionales sobre riesgos a largo plazo de la terapia con bifosfonatos.

- **Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ.** Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long? *N Engl J Med* 2012; **366**: 2051-3.

• ¿Hipolipemiantes para combatir la disfunción eréctil?

A partir de la observación de que la disfunción eréctil se asocia frecuentemente con una alteración de función endotelial, hasta el punto de que se la considera como un marcador para la enfermedad vascular subyacente, y considerando el papel relevante que tiene la hipercolesterolemia en este proceso, un grupo de científicos británicos ha realizado un estudio ensayo clínico para evaluar la eficacia y la rentabilidad de la simvastatina sobre la función eréctil y la salud relacionados con la calidad de vida en hombres y mujeres ≥ 40 años con disfunción eréctil. Para ello, 173 hombres elegibles sin tratar la disfunción eréctil fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento doble ciego con 40 mg de simvastatina o placebo una vez al día durante 6 meses. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la función eréctil entre la simvastatina y el grupo placebo (cambio promedio, 1,28 vs. 0,07, $z = 1,1$, $p = 0,27$), a pesar de registrarse una mejora significativa en la calidad de vida. Tanto el riesgo cardiovascular a 10 años y lipoproteínas de baja densidad se redujeron (el riesgo cardiovascular, $z = -3,67$, $p < 0,001$; lipoproteínas de baja densidad, $z = -5,46$, $p < 0,001$), sin un cambio constante en la función endotelial. La frecuencia de los encuentros sexuales se correlaciona con una mejor función eréctil. Los autores concluyen que la identificación de pacientes con disfunción eréctil fue, al menos, útil para modificar el riesgo cardiovascular futuro y para mejorar la calidad de vida.

- **Trivedi D, Kirby M, Wellsted DM, Ali S, Hackett G, O'Connor B, van Os S.** Can simvastatin improve erectile function and health-related quality of life in men aged ≥ 40 years with erectile dysfunction? Results of the Erectile Dysfunction and Statins Trial [ISRCTN66772971]. *BJU Int.* 2012 Jun 11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11241.x. [Epub ahead of print]

• Antidepresivos y crisis cardíacas.

Algunos datos preliminares han apuntado el riesgo de que algunos tipos de antidepresivos estén asociados con la muerte cardíaca repentina. Se desconoce si esto se debe a un efecto de clase o estaría relacionado con determinados antidepresivos. Con el fin de estudiar este fenómeno, se investigó los registros de todos los pacientes en Dinamarca que habían padecido una crisis cardíaca extrahospitalaria entre 2001 y 2007, procediéndose a su análisis por regresión logística condicional. En total, se identificaron 19.110 pacientes, de los que 2.913 (15,2%) estaban recibiendo tratamiento antidepresivo en el momento de la crisis cardíaca, siendo el citalopram es el más frecuente de los antidepresivos (50,8%) empleados. Los antidepresivos tricíclicos (ATC; odds-ratio (OR) = 1,69, intervalo de confianza (IC): 1.14-2.50) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, OR = 1,21, IC: 1,00-1,47) se asociaron con un aumento del riesgo, mientras que no se encontró asociación con aquellos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (OR = 1,06, IC: 0.81-1.39). Los mayores riesgos se asociaron principalmente a citalopram (OR = 1,29, IC: 1.02-1.63) y nortriptilina (OR = 5,14, IC: 2.17 a 12.2).

- **Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Andersson C, Fosbøl EL, Larsen JK, Lippert FK, Nielsen SL, Gerds T, Andersen PK, Kanters JK, Poulsen HE, Pehrson S, Køber L, Torp-Pedersen C.** Antidepressant Use and Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Case-Time-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 May 16. doi: 10.1038/clpt.2011.368. [Epub ahead of print]

Hepatitis virales

La hepatitis es un cuadro inflamatorio del hígado cuyo origen puede ser infeccioso (tanto viral como bacteriano), inmunológico (hepatitis autoinmune) o tóxico (alcohol, setas venenosas o fármacos). De todas ellas, sin duda, las hepatitis virales son las más relevantes por su elevada frecuencia y morbimortalidad asociadas; se trata de un problema de salud pública a escala mundial.

Por el este motivo, la Organización Mundial de la Salud, estableció el 28 de julio como *Día Mundial contra la Hepatitis*, con el objeto de fomentar la toma de conciencia sobre las hepatitis virales y las enfermedades que causan, así como la difusión de conocimientos sobre ellas. No en balde, la OMS estima que más de un 1% de la población mundial presentan hepatitis B o C: 100 millones de personas con hepatitis crónica C y 50 millones de personas con hepatitis crónica B. A eso hay que añadir el elevado riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma con las hepatitis crónicas y el insatisfactorio resultado a medio plazo de tratamientos de último recurso, como el trasplante hepático. La hepatitis C crónica constituye la primera indicación de trasplante hepático en Europa y en EE UU, pero siempre se produce recidiva viral después del trasplante. Se estima un millón de personas mueren cada año en todo el mundo como la consecuencia de la hepatitis B o C.

ASPECTOS PATOLÓGICOS GENERALES

Las hepatitis virales se clasifican según el agente infeccioso que las origina y toman el nombre del mismo. 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.

Los virus *hepatotropos* pertenecen a cuatro familias diferentes (*Picornaviridae*, *Hepeviridae*,

Flaviviridae y *Hepeviridae*), más uno de ellos sin asignación clara a una familia. Son conocidos como virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (o delta, δ ; VHD) y virus de la hepatitis E (VHE). Los virus de F y G de la hepatitis son mucho menos conocidos, así como sus implicaciones patológicas. De este modo, hablaremos de hepatitis A (que siempre es aguda y no se cronifica), de hepatitis aguda o crónica B, de hepatitis aguda o crónica C, de hepatitis D y de hepatitis E (que es también aguda y no se cronifica).

El cuadro clínico producido por todos estos virus 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). Menos conocidas que las anteriores son las hepatitis E y G. La hepatitis E es capaz de provocar epidemias, pero no desarrolla formas crónicas de la enfermedad, ni se le asocia a un incremento del riesgo de cáncer de hígado. De la hepatitis G se sabe poco más de que es capaz de desarrollar formas crónicas.

Las hepatitis virales consisten en una inflamación en el hígado, que puede tener una evolución autolimitada (aguda) pero en otras ocasiones se perpetúa (hepatitis crónicas). Sin embargo, y eso es muy importante tanto desde el punto de vista patológico como terapéutico, la lesión progresiva del tejido hepático se debe fundamentalmente al sistema inmunológico y no al propio virus hepatotropo, debido a que está determinada por la existencia de múltiples y diversas reacciones humorales y celulares contra distintas proteínas estructurales y no estructurales de los virus encaminadas a erradicarlos del hepatocito.

La relevancia clínica de las hepatitis virales está determinada por la propia importancia que tiene el correcto funcionamiento del hígado

para el conjunto del organismo. Conviene no olvidar que el hígado, junto con el páncreas y la vesícula biliar, aporta secreciones digestivas que permiten la digestión de los alimentos y la absorción de los nutrientes. Además, juega un papel esencial en el metabolismo de los glúcidos, de las proteínas y de las grasas, y almacena glucógeno, vitaminas y minerales. Asimismo, desempeña una función clave en el mantenimiento de los niveles de glucemia, la obtención de energía, la síntesis de proteínas con importantes funciones en el organismo (por ejemplo, las proteínas plasmáticas o los factores de coagulación) y de otros elementos estructurales (como el colesterol o los fosfolípidos); asimismo, está implicado en el metabolismo de hormonas y de fármacos, y ejerce una función desintoxicante esencial, eliminando sustancias nocivas para el organismo.

En las hepatitis agudas virales, la generación de una respuesta inmune intensa de los linfocitos T cooperadores o facilitadores (linfocitos T *helper* o **Th**, CD⁺) frente a diversos antígenos virales es decisiva para erradicar la infección, resolver la inflamación y evitar la evolución hacia la cronicidad. La acción de los linfocitos T CD⁺ ejerce un control sobre las reacciones inmunes efectoras a través de dos poblaciones linfocitarias:

a) Linfocitos **Th1**, que produce interferón γ (IFN- γ), interleucina 2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), capaces de generar una acción citotóxica mediada por linfocitos T, y

b) Los linfocitos **Th2** que sintetizan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, y que promueven la respuesta humoral productora de anticuerpos.

Una respuesta vigorosa y multiespecífica de tipo **Th1** frente a distintos antígenos virales se correlaciona con la resolución de la hepatitis aguda. Por el contrario, una función cooperadora deficiente, junto a una citotoxicidad por los linfocitos T CD⁺ ineficaz, da como resultado la persistencia de la replicación vírica en el hígado y la evolución de la hepatitis aguda a la cronicidad.

En el proceso de evolución de la hepatitis crónica se produce, con independencia de su etiología, la formación intrahepática de nuevas

(*neoformación*) estructuras vasculares, de estructura anómala, que se conoce como *angiogénesis* o, más propiamente, *neoangiogénesis*. El típico endotelio hepático *fenestrado* (sinusoides) se transforma en un endotelio de tipo capilar, que impide el correcto intercambio de oxígeno, de nutrientes y de catabolitos (productos de desecho procedentes del metabolismo celular), entre el hígado y el torrente sanguíneo. De hecho, la activación desorganizada y persistente de la neoangiogénesis en respuesta a la inflamación crónica es posiblemente el elemento fundamental en la etiopatogenia de las hepatitis crónicas virales, hasta el punto de que el análisis en sangre periférica e intrahepática de los factores relacionados con la angiogénesis es un factor predictor de la evolución de la enfermedad e incluso de la respuesta a su tratamiento.

Anteriormente, se ha mencionado el riesgo real de que la hepatitis viral crónica, especial la B y la C, progresen a cirrosis y a carcinoma hepático. El desarrollo de este último parece estar facilitado por determinados factores responsables de la lesión hepática crónica. En concreto, las células del sistema inmune que participan en el proceso de reparación de estructuras dañadas (cicatrización de la lesión), si no están reguladas de forma muy precisa, pueden provocar la estimulación persistente de procesos profibróticos y proangiogénicos, responsables de las alteraciones estructurales y funcionales hepáticas, con riesgo de degenerar y formar un tumor cancerígeno en el hígado. Por el contrario, una buena y equilibrada respuesta de la inmunidad, de forma espontánea o inducida por el tratamiento antiviral, puede lograr la erradicación del virus, al menos en algunos pacientes.

HEPATITIS A Y E

El virus de la hepatitis A (VHA) tiene una transmisión fecal-oral y suele cursar con brotes epidémicos en el 0% de los casos. Por tanto, la forma de transmisión más común es a través

de alimentos o agua de bebida contaminados. Obviamente, los países con condiciones higiénico-sanitarias deficientes tienen unas tasas de infección mucho más elevadas que los países desarrollados. A nivel mundial, las infecciones por VHA ascienden aproximadamente a 1,5 millones de casos al año. En España la prevalencia ha disminuido desde que en 1970 se comenzó a vacunar grupos de riesgo. Debido a que el VHA se contagia fundamentalmente vía persona-persona, algunos brotes se dan más frecuentemente en comunidades cerradas.

Los últimos datos epidemiológicos disponibles, correspondientes a 2010, indican una incidencia de 5,2 casos por 100.000 habitantes en España, frente a 1,5 en el conjunto de la Unión Europea. Es más frecuente en varones que en mujeres y el pico de incidencia se sitúa entre los 25 y los 40 años. En nuestro país, la mayor incidencia se sitúa en Ceuta (12,5) y Melilla (21,2). Muy por debajo está el resto de España, aunque entre los más altos están Andalucía (1,5), País Vasco (1,05) y Madrid (5,10); entre los más bajos están Baleares (0,5), Asturias (2,0) y Castilla y León (2,0).

La evolución biológica del VHA en el organismo humano, tras su adquisición por vía oral, comienza con su paso a la circulación sanguínea general a través de la mucosa intestinal, accediendo por la vena porta al hígado y a otros órganos, como el bazo, los riñones y los ganglios linfáticos. La replicación comienza en los hepatocitos, donde maduran y pasan a la circulación sistémica por los sinusoides hepáticos, y a la bilis por los canalículos biliares. El VHA es vehiculado por la bilis hasta el intestino y se elimina por las heces.

Por su parte, **el virus de la hepatitis E (VHE)** tiene también una transmisión fecal-oral, fundamentalmente a través de aguas contaminadas; pero, contrariamente a lo que sucede con el VHA, el contagio persona-persona es muy poco frecuente. Es endémico en el sureste de Asia, noroeste de África y Méjico. Cursa por brotes epidémicos y suele afectar a los adultos, y en las mujeres embarazadas incrementa el riesgo de aborto. La prevalencia de anticuerpos anti-VHE (Ac-VHE) en las zonas endémicas

es del 10-20%, y en las no endémicas cae al 0-5%; en España es de un 10% aproximadamente.

A pesar de la aparición de la vacuna contra la hepatitis A en 1995, el virus de la hepatitis A todavía es una de las enfermedades que se pueden evitar por vacunación, que se reporta con más frecuencia. Los niños desempeñan un papel importante en la propagación del VHA, ya que son los que tienen más probabilidades de contraer la infección y debido a que rara vez presentan síntomas, constituyen una silenciosa fuente de infección para otras personas.

También se propaga a través de las relaciones sexuales y, aunque es menos común, también se puede propagar por transfusiones de sangre y, en particular, se transmite entre drogadictos por vía intravenosa. Sin embargo, el virus no se transmite por mero contacto físico, como besarse. La transmisión puede ocurrir por beber agua o comer hielo o frutas contaminadas no cocidas, o vegetales cultivados o lavados con agua contaminada por materias fecales de personas infectadas. Particularmente, el VHA se acumula en altas concentraciones en los mariscos crudos (ostras, almejas) o insuficientemente cocidos (mejillones), dado que estos bivalvos tienden a absorber el virus a partir de los ambientes marinos contaminados por aguas residuales. En ocasiones, se presentan brotes epidémicos periódicos de hepatitis en restaurantes, cuando algún cocinero o camarero está infectado y no se lava las manos correctamente.

La concentración más elevada del virus en las heces se produce entre una semana antes y una semana después de la aparición de los síntomas o del aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas). En consecuencia, las personas que pueden transmitir la enfermedad a menudo no saben todavía que ellas mismas están infectadas.

En cuanto a su evolución biológica en el cuerpo humano, el VHE llega al hígado, pero se desconoce el mecanismo fisiopatogénico exacto. Ninguno de los dos virus, VHA y VHE, son citopáticos directos sino que es la respuesta inmunológica la que genera el daño hepático. Por eso, solo al detectar en el suero los Ac-VHA

o Ac-VHE es cuando comienza la necrosis hepatocelular, la elevación de transaminasas y la posible ictericia, que en la mitad de los casos corresponde a una hepatitis colestásica.

Tras un periodo de incubación de 2-3 semanas aproximadamente, ambas hepatitis producen una clínica leve y autolimitada en la mayoría de los casos. Se trata de manifestaciones de carácter inespecífico, mayoritariamente sensación de malestar general y astenia, acompañada en ocasiones de náuseas y vómitos. Tras 2 semanas, se inicia la fase colestásica con ictericia, que finaliza habitualmente al cabo de 2-3 semanas. En cualquier caso, la duración es variable, pero estas hepatitis nunca se cronican. El 10% se resuelve en 2 semanas y prácticamente el 90% a los 3 meses. Por orden de frecuencia, las formas de presentación son:

Asintomática: en niños menores de 5 años, más del 10% cursa de esta forma.

Ictericia autolimitada en unas 3 semanas.

Recidivante: cursa con varios brotes a lo largo de 10-12 semanas. Hasta un 20% puede presentar recaída múltiple pasados los 3 meses de la infección.

Hepatitis grave o fulminante (menos 2%, habitualmente mucho menos): se da más frecuentemente en embarazadas infectadas por el VHE (tercer trimestre), en pacientes con malnutrición y en cirróticos.

Actualmente no hay tratamiento específico para las personas que padecen hepatitis A. Los pacientes gravemente enfermos son hospitalizados para recibir un tratamiento sintomático y asegurar que tengan una dieta adecuada y descanso. Obviamente, deben retirarse todos los medicamentos hepatotóxicos y, en particular, el alcohol; esta restricción se aconseja mantenerla incluso tras superar la enfermedad.

Una dosis de vacuna antihepatitis A (*pa a*[®] *a ta*[®]) contiene virus inactivado de la hepatitis A (cepa RG-SB), o antígenos de superficie del VHA (*Havri*[®] en *T-inri*[®] están combinados con antígenos de superficie de VHB). La vacunación con una dosis de 0,5 ml produce unos niveles de anticuerpos protectores (mínimo 20 mUI/ml) al cabo de dos semanas en un 100% de los sujetos vacunados, porcentaje que as-

ciende al 100% al cabo de cuatro semanas. La primera dosis con 0,5 ml produce niveles de anticuerpos protectores en un 100% de los sujetos vacunados durante al menos 2 meses. Se estima que una segunda vacunación (refuerzo) con 0,5 ml, preferentemente administrada a los 6-12 meses de la primera, prolonga la eficacia protectora por lo menos durante 20 años en un 95% de los sujetos vacunados.

Para máxima protección cuando una persona ha estado expuesta al VHA, se puede administrar inmunoglobulina (*Beriglobina P*), se debe administrar simultáneamente o como mucho dentro de las dos semanas siguientes a haber estado expuesta al virus.

HEPATITIS B Y D

Se calcula que en el mundo hay 2.000 millones de personas infectadas por el VHB y más de 50 millones con infección hepática crónica, con unas 100.000 personas que fallecen anualmente como consecuencia de esta enfermedad, todo ello a pesar de que está disponible una vacuna eficaz.

La hepatitis B es endémica en África y Asia, donde la mayoría de las infecciones se producen durante la infancia. La prevalencia del virus de la hepatitis B varía ampliamente según las diferentes zonas geográficas, yendo desde menos de un 0,2% en algunos países europeos occidentales, hasta más de un 10% en áreas de alta prevalencia de Sudeste asiático o África subsahariana. En España, la prevalencia es del 1-2%, padeciendo una hepatitis B crónica aproximadamente medio millón de personas. No obstante, los estudios de prevalencia de portadores crónicos demuestran diferencias significativas entre áreas rurales (0,1%) y áreas urbanas (1,5%), debido probablemente a la mayor presencia de factores de riesgo en estas últimas. En las mujeres embarazadas españolas se estima una prevalencia de AgHBs del 0,1-0,2% con diferencias geográficas.

La hepatitis B es una enfermedad de declaración obligatoria, con mayor incidencia entre los

5-2 años, en población urbana y en personas de nivel socioeconómico y cultural bajo. Se producen unos 2.000 casos anuales en España, con un 5-10% de formas de evolución crónica y unos 250 casos de hepatocarcinoma.

Aunque los distintos genotipos del VHB se asocian a una distribución geográfica concreta, las grandes migraciones históricas y la actual globalización está facilitando la difusión de los diversos genotipos. En términos generales, la localización más habitual de tales genotipos es:

A: Principalmente en Norteamérica, el Noroeste de Europa y Sur de África y Australia.

B y C: Principalmente en el Sudeste asiático, China, Japón y Australia.

D: Sur de Europa, Norte de África, en Oriente Medio, Rusia, India y Australia.

E: Principalmente en África.

F: América Central, Sudamérica, Polinesia y nativos norteamericanos

G: Estados Unidos, Francia y Alemania.

H: América Central.

En cuanto al *virus de la hepatitis D* (VHD), requiere de la infección por el VHB para poder infectar al huésped y se distinguen dos formas: coinfección y sobreinfección. Se estima que un 5% de los pacientes con infección por VHB están coinfectados con el VHD. En la última década ha descendido notablemente la infección por el VHD, al disminuir la población de adictos a drogas por vía parenteral.

Los virus de la hepatitis B (VHB) contienen ADN, a diferencia de los agentes causantes del resto de hepatitis virales, que contienen exclusivamente ARN. Precisamente, a esta peculiaridad hace mención el nombre de la familia a la que pertenece, la hepadnaviridae (virus hepatotropos con ADN: hepadnaviridae). No obstante, los VHB precisan replicarse a través de un ARN intermediario, por lo que el virus contiene también una retrotranscriptasa, igual que los virus de la familia retroviridae (entre ellos, el VIH). Otra característica particular de estos virus es su capacidad para formar anillos de ADN cerrados por enlaces covalentes (ADNccc), que les permiten permanecer de manera indefinida en la célula infectada.

La transmisión se puede producir vía parenteral (transfusiones, uso compartido de jeringuillas

o material de inyección, tatuajes, *piercing*...), vertical (de madre a hijo, durante la gestación y parto) y sexual. La transmisión por picaduras de insectos es muy dudosa, aunque algunos casos de hepatitis B aguda suceden de forma espontánea, sin un origen conocido. El periodo de incubación es de 5 a 10 días.

Como ocurre con otros virus hepatotropos, tanto el VHB como el VHD no son directamente citopáticos. En la infección por el VHB, la respuesta innata es poco eficaz, y no es inducida. Por alguna razón todavía no conocida, el VHB permanece oculto en la primera fase de la respuesta inmunológica, no activando los linfocitos T (mediante los receptores *toll-like*), aunque, por el contrario, estimula la síntesis de IL-10, que inhibe la respuesta de tipo Th1.

El periodo medio de incubación de la hepatitis B y de la hepatitis D comprende entre 1 y 2 semanas. El cuadro prodrómico es variable e incluye malestar general, anorexia, astenia, náuseas, vómitos, cefalea y artromialgias y otros síntomas. Distintos estudios sugieren que tanto la clínica como la respuesta al tratamiento pueden variar dependiendo del genotipo viral.

La partícula viral de los VHB está formada por un núcleo central *core* rodeado por una envoltura superficial (nucleocápsida). Se replica en el interior de los núcleos de los hepatocitos infectados. La envoltura superficial se añade en el citoplasma, con la particularidad de producirse con gran exceso (sin que, por el momento, esto se haya explicado). Los tres principales sistemas antígeno-anticuerpo relacionados con el VHB son:

- **Antígeno de superficie (HbsAg)**, antiguamente antígeno *Australia*. Está asociado con la envoltura superficial del virus; su presencia en el suero se considera como la primera evidencia de una infección aguda por el VHB y es indicativo de la infectividad de la sangre. Aparece típicamente durante la incubación, generalmente entre una y seis semanas antes de que comience la afección clínica o bioquímica, y desaparece durante la convalecencia. El correspondiente anticuerpo (anti-HBs o Ac-HBs) aparece semanas o meses después, tras la recuperación clínica, y suele persistir toda la vida.

- **Antígeno del core (HBcAg).** Asociado con el núcleo central del virus. Presente en las células hepáticas infectadas, pero no fácilmente detectable en sangre (salvo mediante técnicas analíticas muy especiales). Suele aparecer conjuntamente con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, disminuyendo posteriormente de forma gradual durante años o incluso a lo largo de toda la vida. Su presencia junto al anti-HBs no tiene más significación que la de indicar una infección previa por el VHB.
- **Antígeno e (HBeAg).** Es un péptido derivado del core del virus. Está presente exclusivamente en sueros HBsAg-positivos, en paralelo a la producción de ADN-polimerasa. Su presencia indica una replicación vírica más activa y está generalmente asociado a una infectividad mayor de la sangre y a una probabilidad de progresión mayor a la hepatopatía crónica. La presencia del anticuerpo correspondiente (anti-Hbe) muestra una infectividad relativamente más baja y suele implicar un pronóstico benigno. La seroconversión HbeAg se produce de forma espontánea a un ritmo anual del 5- 5%. Aunque esta respuesta representa generalmente un proceso de transición hacia un estado de menor replicación viral activa, el paciente mantiene el carácter de infeccioso, aunque menos. Tanto la forma HbeAg-positiva como la HbeAg-negativa pueden evolucionar a cirrosis y a cuadros graves de hepatitis.

El VHB tiene una elevada capacidad para mutar de forma espontánea. Concretamente, la mutación de la región pre-core del gen que codifica la nucleocápsida detiene la síntesis de HbeAg. Es importante tener en cuenta que los pacientes infectados con cepas mutantes de VHB HbeAg-negativos o con mutantes pre-core representan un 10- 20% de todas las infecciones, siendo particularmente frecuentes en el sur de Europa.

Los síntomas clínicos iniciales más comunes de la hepatitis B son de tipo gripal, amén de la típica ictericia. Para más del 50% de los pacientes la enfermedad tiene un carácter autolimitante, eliminando el virus pero manteniendo la

presencia de anticuerpos en sangre. En general el cuadro clínico de la hepatitis se resuelve espontáneamente después de 4- 6 semanas y comienza con coluria, hipocolia e ictericia, con hepatomegalia dolorosa. El espectro de las manifestaciones clínicas es muy variable: hepatitis aguda subclínica, estado de portador inactivo del HBsAg, hepatitis crónica con la posibilidad de evolución a cirrosis e, incluso, la aparición de un carcinoma hepatocelular. Las espectaculares elevaciones de las aminotransferasas (500 a 2.000 UI de AST y ALT) son el signo bioquímico característico de la enfermedad. Aparecen valores altos al principio de la fase prodrómica, son máximos antes de que lo sea la ictericia y caen lentamente durante la fase de recuperación.

Aproximadamente el 25- 30% de los pacientes con infección crónica por el VHB desarrolla una hepatitis crónica B (HCB). A su vez, los pacientes con HCB pueden progresar a cirrosis, con una incidencia anual del 2 al 5%. Concretamente, en torno al 5% de los adultos y entre el 20% y 30% de los niños son incapaces de producir una respuesta inmune adecuada y acaban padeciendo la enfermedad en forma persistente o crónicamente activa, actuando como portadores virales. Entre ellos, un 10% acabarán padeciendo una cirrosis a lo largo de su vida (a un ritmo de un 2% anual); mientras que la décima parte de los pacientes con cirrosis estabilizada desarrollan una arteritis nodosa, caracterizada por la destrucción de las paredes de los vasos sanguíneos de tamaño medio, así como insuficiencia renal, lo que conduce a que la supervivencia de estos pacientes al cabo de un año sea solo del 50% (frente al 80% en aquellos con cirrosis compensada). Algo más del 10% evoluciona a una insuficiencia hepática fulminante, con necrosis celular hepática.

La infección crónica por el VHB puede llevar finalmente a un carcinoma hepatocelular. Pero, además, hay que tener en cuenta que el VHB es un agente oncogénico por sí mismo y puede favorecer el desarrollo de un carcinoma hepático en un hígado sano, sin necesidad de cirrosis previa establecida, a través de

la que se denomina proteína transactivadora (HBxAg).

En resumen, en el curso de la infección por el VHB se pueden diferenciar cuatro situaciones clínicas:

Fase de inmunotolerancia: el paciente presenta niveles séricos de HBsAg, HBeAg y ADN-VHB muy elevados y cifras de transaminasas normales; es típica de la infección en el periodo perinatal, con baja tasa de seroconversión del HBeAg.

Fase inmunoactiva o hepatitis crónica HBeAg⁺: el paciente tiene HBsAg⁺, HBeAg⁺, niveles más bajos de ADN-VHB pero transaminasas elevadas. Esta fase se da en los primeros años de los pacientes infectados en la infancia o en adultos y a los 20-30 años de aquellos que se infectaron perinatalmente.

La fase no replicativa, conocida como de *portador inactivo*, sigue a la seroconversión y en ella se detectan anti-HBe⁺, HBeAg⁻ y títulos de ADN-VHB persistentemente muy bajos, con transaminasas normales.

Hepatitis crónica HBeAg⁻: los pacientes presentan un patrón de mutación en el gen pre-core y no se produce HBeAg; son Anti-HBe⁺, portadores de niveles altos de ADN-VHB y presentan transaminasas también elevadas. Esta forma de hepatitis B crónica es muy prevalente en el área mediterránea y en Asia.

Por su parte, la **infección por el virus de la hepatitis D (VHD)** puede presentarse en el curso de una infección aguda o crónica por el VHB. Si la infección por el VHD y el VHB es simultánea, la clínica es indistinguible de la hepatitis B. En este caso, más del 5% de las ocasiones evoluciona hacia la curación. Si se trata de una sobreinfección por el VHD en pacientes con HBsAg⁺, puede presentarse clínicamente como una hepatitis aguda o como un empeoramiento de la HCB ya existente, que puede llegar a ser muy grave.

En general, el pronóstico de la infección por el VHB es menos favorable que el de la producida por el VHA, sobre todo en los ancianos y cuando el origen es transfusional, en cuyo caso la mortalidad puede alcanzar hasta un 5%.

Prevención y tratamiento de la Hepatitis B

El objetivo terapéutico en los pacientes con hepatitis B crónica es impedir la replicación del VHB e inducir la remisión de la enfermedad hepática antes de que evolucione hacia la cirrosis y el cáncer hepático. Desgraciadamente, no existe por el momento ningún tratamiento definitivo para la hepatitis B crónica.

Sin embargo, sí existe una vacuna muy eficaz. Por consiguiente, la profilaxis es la mejor forma de actuación en salud pública, mediante la administración programada de **vacuna antihepatitis B (Ingeri[®], Fendri[®], HB a pro[®] y T-inri[®])**, en este último en combinación con antígenos de superficie de VHA). Esta vacuna es capaz de inducir la producción de anticuerpos frente al HBsAg (anticuerpos anti-HBs), alcanzando titulaciones elevadas. En este sentido, un título de anticuerpos anti-HBs por encima de 10 UI/ml se correlaciona con protección frente a la infección por VHB.

Se ha demostrado una eficacia preventiva del 95-100% en neonatos, niños y adultos en riesgo. En neonatos de madres HBsAg positivas una eficacia protectora del 95%, inmunizando de acuerdo a las pautas de 0, 1 y 2 meses ó 0, 1 y 6 meses, sin administración concomitante de IgHB al nacimiento. Sin embargo, la administración simultánea en el nacimiento de IgHB y vacuna, aumenta la eficacia protectora al 100%.

Por su parte, en sujetos sanos cuando se sigue una pauta de vacunación 0, 1 y 2 meses, del 95% de los vacunados tienen títulos de anticuerpos seroprotectores a los 12 meses tras la administración de la primera dosis. Cuando la pauta utilizada es 0, 1, 2 y 6 meses, el 95% y el 100% de los vacunados presentan títulos seroprotectores de anticuerpos un mes después de la administración de la primera dosis y un mes después de la tercera dosis respectivamente. Un mes después de la administración de la cuarta dosis, el 100% de los vacunados tienen títulos seroprotectores.

La vacunación frente a la hepatitis B está incluida en España dentro de todos los calendarios de vacunación oficiales y en los recomendados por las sociedades científicas. Se suelen emplear tres dosis repartidas en los seis primeros meses de vida o, para aquellos no vacunados durante este periodo, a los 12, 24 y 48 meses.

En pacientes no vacunados expuestos a contagio (pinchazos de origen sospechoso, etc), existe un **suero específico antihepatitis B** que contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un contenido elevado de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). En concreto, se emplea en profilaxis post-exposición de la hepatitis B en personas que no hayan sido vacunadas previamente o cuya vacunación sea incompleta o cuyo nivel de anticuerpos sea inferior a 0 mUI/ml. La inmunización pasiva de personas con riesgo elevado de infección debe simultanearse con la vacunación. La profilaxis debe considerarse en circunstancias tales como: exposición parenteral (pinchazo accidental por aguja), contacto directo por membrana mucosa (salpicadura accidental) o por ingestión oral (accidente pipeteando) a materiales HB Ag positivos tales como: plasma, suero o sangre, exposición sexual con una persona positiva Ag HBs y en niños menores de 2 meses de edad, si la madre o contacto primario presenta una infección aguda del virus de la hepatitis B.

El suero antihepatitis B debe ser administrado antes de una semana tras el posible contagio, repitiéndose la dosis un mes después. En cualquier caso, debido al aumento de riesgo de cirrosis y carcinoma hepático, se recomienda el tratamiento farmacológico activo.

Dado que no siempre es posible erradicar la infección viral, la supresión de la replicación viral mediante agentes antivirales específicos permite obtener una mejoría notable de la inflamación y de la fibrosis hepática, lo que puede colaborar en prevenir la progresión de la enfermedad hacia la cirrosis y hacia el cáncer hepático. El tratamiento está especialmente indicado en pacientes con cargas virales superiores a 0.000 copias de ADN viral por ml en sangre y/o valores elevados de transaminasas acompañados de afectación del tejido hepático, ya que son los que tienen más posibilidades de que la enfermedad progrese a fases más avanzadas.

Se ha empleado **interferón alfa**, en sus diferentes formas: 2a (interferón[®]) y 2b (interferón[®]),

así como sus respectivas formas *pegiladas*²: 2a (Pegasif[®]) y 2b (Pegintron[®]). Durante tres a seis meses, aunque son muchos los pacientes que experimentan recaídas cuando se suspende el fármaco. No obstante, un 5-10% tiene un cese permanente de la actividad inflamatoria, acompañado por el desarrollo de anticuerpos anti-e y desaparición del ADN viral del suero. La respuesta es más probable en los pacientes no cirróticos cuya enfermedad es de una duración relativamente corta. Por otro lado, hay datos epidemiológicos que demuestran que el empleo de interferón incrementa la vida de los pacientes en una media de tres años.

La dependencia que tienen los virus de la hepatitis B de la actividad de una *retrotranscriptasa transcriptasa inversa* para replicarse a través de un ARN intermediario deriva del hecho de que este ARN es transcrito a un ADN relativamente simple que sirve como modelo para la síntesis de cadenas más complejas. Este hecho motivó la hipótesis sobre la que se apoya la utilización de los fármacos *inhibidores de la retrotranscriptasa* empleados convencionalmente en el tratamiento de sida.

En este sentido, la **lamivudina** (efavirenz[®]) ha demostrado ser uno de los más potentes inhibidores de la *transcriptasa inversa* y de hecho es utilizada en infecciones producidas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en asociación a zidovudina y a otros antirretrovirales. Aunque los resultados clínicos de la lamivudina en hepatitis B son similares a los obtenidos con interferón alfa, los dos fármacos combinados producen resultados claramente superiores.

Uno de los problemas observados con lamivudina y otros fármacos inhibidores de la *retrotranscriptasa* es la aparición de cepas virales resistentes. Esto se observó con el VIH y también

² La *pegilación* consiste en incorporar a la molécula peptídica de interferón una o varias cadenas poliméricas de etilenglicol (polietilenglicol o PEG, de donde deriva el término *pegilación*); estando formada la mayor parte del peginterferón por especies monopegiladas. La *pegilación* incrementa notablemente la semivida plasmática y, con ello, permite reducir la frecuencia de administración. Los peginterferones tienen la capacidad de *despegilarse* a interferón libre; en cualquier caso, la actividad biológica de los interferones pegilados es cualitativamente similar, pero más débil que la del correspondiente interferón libre.

ha sido puesto de manifiesto con el VHB (virus de la hepatitis B). En este sentido, la tasa anual de aparición de cepas mutantes a lamivudina es superior al 20%. Uno de los mecanismos asociados a la aparición de cepas virales resistentes es la existencia de mutaciones la *polimerasa* viral. Con todo, este nivel de resistencia no es comparable con el observado en pacientes con SIDA cuando se emplean antirretrovirales en solitario.

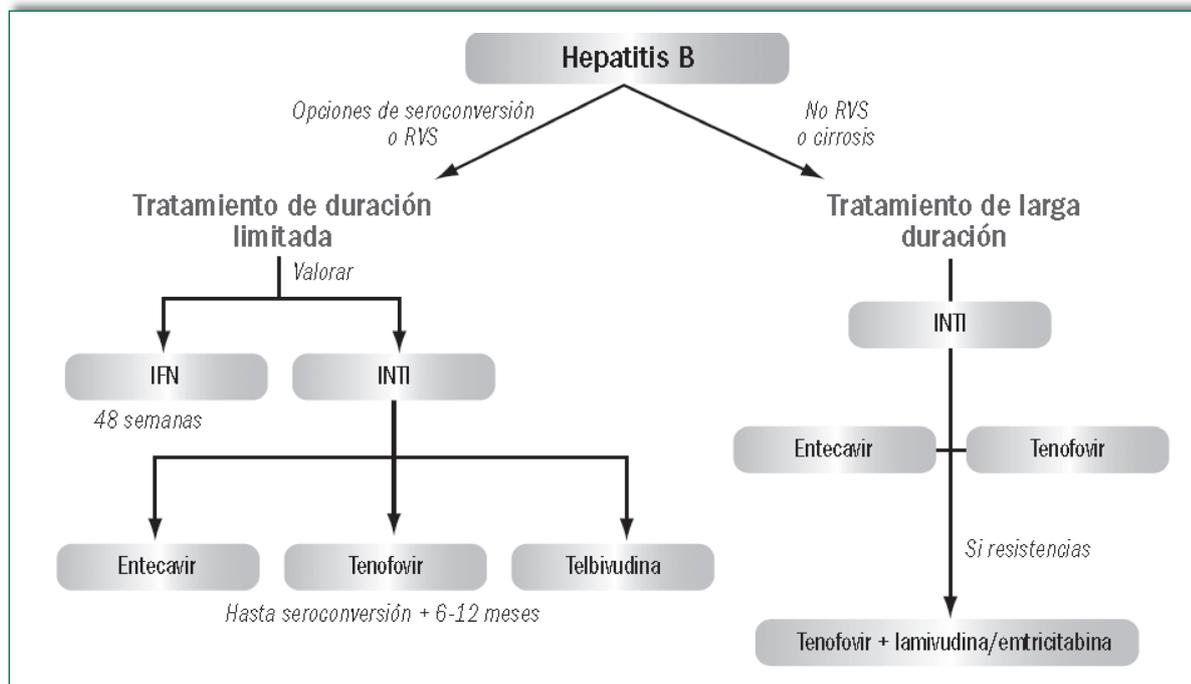
Por su parte, **adefovir** (*Hepsera*®) es otro antiviral de similares características a lamivudina, también indicado en el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos. Reduce la progresión de la infección crónica interfiriendo con la replicación viral, provocando la interrupción de la síntesis de la cadena de ADN, tras incorporarse el fármaco al ADN viral. El fármaco es administrado como profármaco (adefovir pivoxil) con el fin de garantizar su adecuada absorción oral.

Presenta un cierto nivel de eficacia en pacientes con hepatitis B resistente a lamivudina y actúa sobre cualquier subtipo de la enfermedad (HbeAg-positivos o negativos, enfermedad hepática compensada o no) o de los virus (cepas salvajes o mutantes YMDD asociados a resistencia a lamivudina). Por otro lado, la capacidad de

inducir la aparición de mutaciones del VHB que confieran resistencia a adefovir parece ser baja.

Igualmente, **entecavir** (*Baraclude*®) es un agente antiviral capaz de reducir la progresión de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB), mediante la interferencia con la replicación viral, provocando la interrupción de la síntesis de la cadena de ADN, tras incorporarse el fármaco al ADN viral. Es un análogo de nucleósido estructuralmente relacionado con la guanosina. Una vez en el interior celular, es transformado en trifosfato de entecavir. Este metabolito compite con la base nucleica desoxiguanosina-trifosfato (dGTP), inhibiendo la *ADN polimerasa* viral en tres facetas importantes: cebado del enzima, transcripción inversa de la hélice negativa ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y síntesis de la hélice positiva del ADN viral.

El último fármaco comercializado específicamente indicado para el tratamiento de la hepatitis B es la **telbivudina** (*Sebivo*®) es un agente antiviral de tipo nucleosídico, análogo de la timidina, que actúa inhibiendo la *transcriptasa inversa* o *ADN polimerasa* del virus de la hepatitis B (VHB). Requiere un proceso previo de fosforilación por las *cinasas* celulares, dando lugar al correspondiente 5'-trifosfato, el cual es el auténtico responsable



de la inhibición competitiva de la *transcriptasa inversa*, que se traduce en una interrupción de la finalización de la cadena de ADN a partir del ARN viral, provocando la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis B. Tiene un mínimo efecto inhibidor sobre las *ADN polimerasas* nucleares y mitocondriales de células animales.

Telbivudina es activa frente al virus de la hepatitis B (concentración inhibitoria eficaz de la síntesis vírica para el 50% - IC_{50} - de 0,2 μ M) y otros *hepadnavirus*, pero carece de actividad frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se ha observado el desarrollo de resistencia genotípica en menos del 10% de los pacientes, tras un año o continuado de tratamiento. Telbivudina es ineficaz (susceptibilidad reducida en ≥ 1000 veces) frente a las cepas con la mutación sencilla *rtM2* o la doble *rtA1* "M" *rtM2*, que presentan también resistencia a la lamivudina. Por su parte, las cepas resistentes a adefovir con mutación *A1* "1" solo mostraron una pequeña disminución de la susceptibilidad (entre 2 y 5 veces) frente a telbivudina.

La duración del tratamiento antiviral depende del grado de respuesta o lo que se conoce como *respuesta viral sostenida* (RSV), de acuerdo con el esquema indicado en la figura.

En definitiva, las actuales opciones terapéuticas no pueden curar la hepatitis B, hasta el punto de erradicar el VHB. Por ello, lo que se espera de su empleo en los pacientes con hepatitis B crónica es una mejoría clínica de los pacientes, con respuestas durables, definidas por una supresión prolongada de la replicación viral, mejoría histológica e incremento de la supervivencia en los pacientes con enfermedad descompensada. Por ello, tiene interés el desarrollo de nuevos medicamentos que combatan la aparición de cepas resistentes a los anteriores.

HEPATITIS C

La prevalencia de la hepatitis C a nivel mundial se estima alrededor del 2-3%, pero en poblaciones de riesgo (hemofílicos que recibieron factores de coagulación antes de 1982 y adictos

a drogas por vía parenteral) se alcanzan valores que llegan al 10-20% y es responsable del 20% de las hepatitis agudas y más del 50% de las hepatitis crónicas. En España la prevalencia general se sitúa en el 2-3%, lo que supondría un número de personas infectadas de entre 500.000 y 1.000.000. De hecho, la hepatitis C es la enfermedad hepática más común en nuestro país.

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 maternofiliar 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.

El VHC, anteriormente denominado virus de la hepatitis no-A no-B, fue identificado en 1989 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, que presenta una gran heterogeneidad, que se refleja en la existencia de cuasiespecies, genotipos y subtipos. Existen 6 genotipos y más de 10 subtipos, que varían en cuanto a distribución geográfica, patogenicidad, pronóstico y respuesta al tratamiento.

En Europa y EEUU el más frecuente es el 1 (40% de los casos), seguido por el 2 y 3 (25%). El 4 es más común en África del Norte y Central, el 5 lo es 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. Sin embargo, el genotipo más frecuente en España es el 1b, que supone un pronóstico más desfavorable y con peor respuesta al tra-

tamiento; con menor frecuencia que éste se encuentran los 2a, 2b, 2c y 1a.

El virus de la hepatitis C (VHC) se replica principalmente en los hepatocitos, aunque se ha sugerido la posibilidad de que también pudiera 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 *Sialina II*. 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 (170 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 *proteínas no estructurales* (NS).

Las proteínas NS toman el ARN viral formando un complejo de replicación – *sistema replicón* – que es asociado a membranas citoplasmáticas modificadas. Concretamente, la proteína NS5B es una ARN polimerasa 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 traducidas, 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 (10^9) 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 fa-

cilidad para desarrollar resistencias a fármacos antivirales.

Más del 5% de las infecciones agudas son asintomáticas, registrándose solo una marcada elevación de los valores (más de 10 veces por encima de los normales) de las transaminasas. En el 5% restante, los pacientes presentan ictericia y síntomas de carácter inespecífico. Solo en casos excepcionales se han observado cuadros de hepatitis fulminante.

Aunque en un 5-10% de los casos puede existir una curación espontánea (con negativización mantenida del ARN-VHC así como con cifras normales de transaminasas), más del 5% de las hepatitis agudas C acaban por cronificarse, persistiendo una viremia positiva, mientras que los valores de las transaminasas fluctúan, pudiendo ser normales a veces. La mayor parte de los pacientes con hepatitis C crónica no experimentan síntomas clínicos significativos, aunque algunos pacientes refieren síntomas como astenia y dolor abdominal localizado. En un 20% de los pacientes pueden producirse manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el tiroides (tiroiditis), con la piel (vasculitis), con el riñón (glomerulonefritis), crioglobulinemia, etc.

La mayoría de los pacientes se mantendrá en fase de hepatopatía crónica compensada, mientras que el 20-30% pueden evolucionar a cirrosis al cabo de 20-25 años, con un riesgo de evolución a carcinoma hepatocelular del 1-2% al cabo de cinco años, aunque el paciente se mantenga clínicamente estable; un 1-2% de los pacientes habrá muerto en ese periodo debido a problemas hepáticos. 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 descompensados de hepatitis C crónica pueden existir numerosos signos y síntomas, en su mayoría derivados de la existencia de hipertensión portal: varices esofágicas y gástricas, gastropatía de la hipertensión portal, ascitis, derrame pleural, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, etc. En los cuadros que evolu-

cionan negativamente, se desarrolla una fase de fibrosis hepática que puede llegar a desembocar en cirrosis en unos años y posteriormente en cáncer de hígado.

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), pacientes alcohólicos crónicos, inmunodeprimidos, así como en pacientes trasplantados.

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.

Prevención y tratamiento de la hepatitis C

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. Dado el carácter asintomático de la infección por el VHC, la medida más eficaz para prevenir la difusión de la enfermedad es identificar a los portadores asintomáticos y someterles al correspondiente tratamiento, además de las obvias medidas de prevención relativas a las enfermedades de transmisión sexual, aunque ésta no sea una vía frecuente de contagio.

El objetivo fundamental del tratamiento de la HCC es la erradicación de la infección por el VHC para evitar la progresión de la enfermedad hepática. Las respuestas al tratamiento antiviral se verifican en la práctica clínica mediante la determinación de la viremia o carga viral (ARN-VHC sérico) con una técnica de amplificación génica por PCR que detecta hasta 50 UI/mL; por debajo de estos valores, se considera que es indetectable. Se considera que un paciente presenta una respuesta al finalizar el tratamiento cuando la viremia es indetectable al terminar el mismo; por el contrario, los enfermos en los que no se consigue en ningún momento la

negativización del ARN-VHC son denominados como no respondedores. Aquellos en los que la viremia reaparece tras haber alcanzado una respuesta previa se clasifican como recidivantes. La confirmación de la negatividad del ARN-VHC sérico a los meses o un año después de finalizar el tratamiento se asocia con la erradicación definitiva del VHC y se define como respuesta viral sostenida (RVS). Prácticamente todos los pacientes (%) que presentan RVS tras el tratamiento antiviral mantienen la erradicación del virus tras un seguimiento de 2-3 años, por lo que se estima que se ha producido una curación.

Los fármacos que hasta ahora han demostrado un cierto grado de eficacia en el tratamiento de las formas crónicas de la hepatitis C son los que se indican a continuación.

Interferón alfa

Como tales o pegilados, los interferones alfa 2a y 2b permiten 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.

Ribavirina (Copegus®, Rebetol®, EFG)

Se trata de 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 α o β (que han desplazado a las formas no pegiladas, por su mayor comodidad de uso) se haya convertido en el tratamiento

Entre el 0% y el 50% de los pacientes con VIH están coinfectados por VHC en España.

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 b 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 100% para los genotipos 2 y 3; en estos últimos se realiza tratamiento durante 12 meses.

Boceprevir (Victrelis®)

Es la cabeza de serie de una nueva línea de agentes antivirales frente al VHC basada en la inhibición de las proteasas del VHC implicadas en la activación de las proteínas virales. 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. El boceprevir 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 que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

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 boceprevir se une de forma selectiva y reversible al sitio activo de la proteasa NS3 (Ser 139), través de un resto cetamida, bloqueándolo.

La resistencia del VHC al boceprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones (V170, V179, F100, T58, S22, A50, R55, A57, V100 y E139), que reducen en varias

veces la sensibilidad al fármaco. La incorporación de una segunda mutación puntual, en especial de la A57T, llega a reducir la sensibilidad en 10 veces. En los estudios clínicos realizados sobre genotipo 1b, la incidencia de cepas variantes resistentes afectó al 5% de los pacientes.

La posología del boceprevir varía según el estatus del cada paciente:

Pacientes sin cirrosis:

- Pacientes sin tratamiento previo (*naïve*):
 - RNA viral indetectable en la semana 0: 2 semanas, divididas en 2 semanas con peginterferón alfa y ribavirina (PR), seguidas de 2 más añadiendo boceprevir.
 - RNA viral detectable en la semana 0: 2 semanas, divididas en 2 semanas PR, seguidas de 2 semanas con PR y boceprevir, finalizando con 2 semanas de PR. Esta pauta sólo se ha evaluado en pacientes con fracaso terapéutico previo que eran respondedores tardíos.
 - Pacientes en los que el tratamiento previo haya fracasado: 2 semanas, empezando con 2 semanas de PR, seguido de 2 semanas con PR y boceprevir, finalizando con 2 semanas de PR.

Pacientes con cirrosis o con ausencia total de respuesta: 2 semanas, empezando con 2 semanas de PR, seguidas de 2 semanas de PR y boceprevir. El tratamiento triple nunca podrá tener una duración inferior a 2 semanas. En caso de pobre tolerancia por el paciente podrá valorarse el tratamiento PR durante las últimas 2 semanas de terapia triple.

El tratamiento triple se suspenderá si el paciente tiene niveles de ARN viral ≥ 100 UI/ml en la semana 2 o ARN detectable en la semana 2.

Telaprevir (Incivo®)

Está estrechamente relacionado con el boceprevir. 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 resis-

Fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) dos meses antes (1 de julio vs. 1 de septiembre de 2011) que el siguiente de la serie, el **telaprevir**.

tencia del VHC al telaprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones (V , T5 y R 55), que reducen entre y 25 veces la sensibilidad al fármaco. Aún mayor resistencia confiere la mutación A 5 y la doble sustitución V R 55, 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.

Para comprobar la eficacia del tratamiento y establecer su duración se deberán cuantificar los niveles de ARN viral (ARN-VHC) en las semanas y 2, así como en las semanas 2 ó para aquellos pacientes que prolonguen el tratamiento con peginterferón y ribavirina hasta semanas. Además, en el caso de pacientes no respondedores a un tratamiento previo se aconseja otra medición adicional entre las semanas y 2.

El tratamiento conjunto de telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina se prolongará durante 2 semanas. A partir de entonces, se administrará únicamente peginterferón alfa y ribavirina durante el siguiente periodo:

Pacientes *na ve* (no tratados previamente) o que han recaído:

- Si ARN-VHC es indetectable en las semanas y 2, se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 2 semanas adicionales, hasta una duración total del tratamiento de 2 semanas.
- Si ARN-VHC es detectable en las semanas ó 2, así como en cualquier paciente con cirrosis independientemente de los niveles de ARN viral, se debe administrar peginterferón alfa y ribavirina durante semanas adicionales, hasta una duración total del tratamiento de semanas.

Pacientes parcialmente respondedores o no respondedores a tratamiento previo: Administrar peginterferón y ribavirina durante semanas adicionales, hasta una duración total del tratamiento de semanas.

Si el ARN-VHC es .000 UI/ml en la semana ó 2 de tratamiento, se suspenderá la administración de telaprevir, peginterferón y ribavirina, ya que es poco probable que se obtenga una

respuesta viral sostenida. También se suspenderá el tratamiento en pacientes no respondedores a tratamiento previo si ARN-VHC en la medición entre las semanas y 2 es .000 UI/ml. Por último, se suspenderá peginterferón y ribavirina en pacientes que reciban semanas de tratamiento, y en los que el ARN-VHC sea detectable en la semana 2 ó del tratamiento.

Tratamiento antiviral de la hepatitis C

La comercialización de boceprevir y telaprevir, inhibidores de la proteasa NS del VHC, ha supuesto una clara mejora del tratamiento de la hepatitis C crónica. En este sentido, con triple terapia basada en interferón pegilado, ribavirina y boceprevir o telaprevir se puede lograr una respuesta viral sostenida de hasta en el 5 % de los pacientes infectados por el genotipo sin tratamiento previo para el VHC (enfermos *na ve*) y hasta en el 50 % de los que han fracasado a un tratamiento previo para la hepatitis crónica C.

Sin embargo, la triple terapia puede asociarse a ciertos efectos indeseables como, por ejemplo, a la presencia de exantema cutáneo (telaprevir) que hasta en un 5% de los casos podría ser grave, de anemia (telaprevir y boceprevir) o de disgeusia (boceprevir). Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia al antiviral. Estas resistencias, aunque parece que desaparecen de manera progresiva, tienen, a día de hoy, un significado incierto.

Por otro lado, no se dispone de datos clínicos que avalen el uso de boceprevir o telaprevir en otros tipos de pacientes, como aquellos co-infectados por el VIH, los trasplantados de hígado y los pacientes pediátricos. Todo ello condujo a que Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) elaborase un documento de recomendaciones de uso fuera de las condiciones autorizadas en ficha técnica para boceprevir y telaprevir. En todo caso, el tratamiento con algunos de estos fármacos debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH y de la hepatitis crónica por el VHC.

Pacientes coinfectados por VIH y VHC

Según las recomendaciones de la AEMPS, la dosis de **boceprevir** debe ser de 800 mg cada 8 horas, administrados con comida. Los pacientes deben tragar los comprimidos enteros, sin masticar o triturar o disolver. La duración total del tratamiento es de 24 semanas. Boceprevir debe administrarse en combinación con peginterferón alfa (2a o 2b) y ribavirina, iniciándose después de un periodo de 4 semanas solo con peginterferón alfa y ribavirina. La triple terapia (boceprevir, peginterferón y ribavirina) debe mantenerse durante 24 semanas más hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.

En el caso del telaprevir, la dosis es de 375 mg cada 8 horas, administrados con comida pero sin masticar ni triturar. Cuando se utilice efavirenz, la dosis recomendada es de 600 mg cada 12 horas. La duración total del tratamiento es de 24 semanas. Telaprevir debe administrarse en combinación peginterferón alfa (2a o 2b) y ribavirina durante 24 semanas, seguidas de 24 semanas de tratamiento con peginterferón (2a o 2b) y ribavirina hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.

Los criterios para suspender el tratamiento en estos pacientes son los siguientes:

Boceprevir:

- Determinar los niveles de ARN-VHC en la semana 2 de tratamiento (semana 2 de la triple terapia), y si es mayor o igual a 100 UI/ml todos los tratamientos (boceprevir, peginterferón alfa y ribavirina) deben ser suspendidos.
- Determinar ARN-VHC en la semana 2 y 4 de tratamiento (semana 20 y 24, respectivamente, de la triple terapia), y si es detectable todos los tratamientos deben ser suspendidos (esta decisión debe de basarse en una determinación con límite de detección en 10-5 UI).
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el peginterferón alfa y la ribavirina, también se tiene que suspender el boceprevir.

Telaprevir:

- Determinar RNA-VHC en la semana 2 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI•

ml todos los tratamientos (telaprevir, peginterferón alfa y ribavirina) deben ser suspendidos.

- Determinar RNA-VHC en la semana 2 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (peginterferón y ribavirina) deben ser suspendidos.
- Determinar el RNA-VHC en la semana 2 y 4 de tratamiento, y si el RNA-VHC es detectable todos los tratamientos (peginterferón y ribavirina) deben ser suspendidos.
- Si por cualquier razón se tuviera que suspender el tratamiento con peginterferón y ribavirina, también se tiene que suspender el telaprevir.

Pacientes con trasplante hepático y VHC

En la actualidad existen ensayos clínicos en marcha en España en la subpoblación de pacientes trasplantados. Los pacientes trasplantados de hígado con recurrencia de la hepatitis por el VHC candidatos a triple terapia con interferón pegilado, ribavirina y un inhibidor de la proteasa del VHC (boceprevir o telaprevir) han de cumplir todos los criterios siguientes:

Criterios de inclusión

- Infección por VHC genotipo
- Fibrosis significativa o cirrosis (F2-F4) o hepatitis colestásica fibrosante (HCF) diagnosticada durante el primer año post-trasplante y confirmada por biopsia hepática, hemodinámica hepática (gradiente igual o superior a 11 mmHg).
- Concentración de hemoglobina $\geq 10,5$ g/dl en mujeres y ≥ 12 g/dl en hombres
- Ausencia de descompensación en el momento de indicar el tratamiento (ascitis, encefalopatía, hemorragia)
- Filtrado glomerular estimado superior a 30 ml/min.
- Inmunosupresión con ciclosporina o tacrolimus (y prednisona a dosis inferiores o iguales a 10 mg/día). Es preferible la inmunosupresión con ciclosporina por su manejo más fácil (dada la menor interacción farmacológica).

Criterios de exclusión:

- Cualquier contraindicación al tratamiento con interferón.
- Presencia de rechazo o de hepatitis autoinmune en la biopsia hepática realizada antes de iniciar en tratamiento antiviral.
- Descompensación (ascitis, encefalopatía, hemorragia).
- Infección activa (ya sea bacteriana, por citomegalovirus o fúngica).
- Insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado inferior a 50 ml/min).
- Historia de complicaciones neurológicas relacionadas con el tratamiento inmunosupresor (convulsiones, encefalopatía, etcétera)

Los criterios para suspender el tratamiento en estos pacientes son los mismos que los indicados anteriormente en el caso de pacientes coinfectados por VIH y VHC.

Niños y adolescentes

Actualmente no existen datos de eficacia y seguridad de los nuevos inhibidores de la proteasa (boceprevir o telaprevir) en la población pediátrica, motivo por el cual no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Recomendaciones para el manejo del exantema

Se debe recomendar a los pacientes el uso diario de cremas hidratantes y emolientes. Los antihistamínicos y corticosteroides tópicos pueden proporcionar alivio sintomático a los pacientes que presenten exantema y síntomas acompañantes, como prurito. El tratamiento del exantema durante el periodo de tratamiento debe ajustarse siempre a la práctica clínica habitual. Entre los antihistamínicos recomendados en todos los grados de exantema figuran difenhidramina hidroxizina, levocetirizina y desloratadina.

Se permitirá el uso de corticosteroides tópicos, aunque deberá limitarse a periodos breves, p. ej., un máximo de 2 semanas de uso continuo o regular y limitado al uso sobre el 50% de la superficie corporal como máximo. En esta situación se recomendará

encarecidamente el uso de cremas o lociones, por su menor potencial de absorción. Se desaconseja el uso de geles o pomadas de corticosteroides tópicos, pues su potencial de absorción es relativamente mayor. Los pacientes que presenten un exantema (de cualquier grado) que requiera tratamiento con corticosteroides sistémicos deberán interrumpir el tratamiento de manera inmediata y definitiva.

Recomendaciones para el manejo de la anemia secundaria al tratamiento

El tratamiento de la anemia debe llevarse a cabo según la práctica clínica protocolizada en cada centro. Los cambios en la dosis de ribavirina deben hacerse basándose en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. Debe tenerse en cuenta que si para el tratamiento de la anemia se decide la suspensión permanente de ribavirina, los inhibidores de la proteasa deben suspenderse de forma permanente.

El uso de AES (agentes estimulantes de la eritropoyesis), se llevará a cabo en base a la práctica clínica habitual de cada Unidad; no obstante deben tenerse en cuenta las advertencias específicas sobre el riesgo de aplasia eritrocítica pura mediada por los anticuerpos anti-eritropoyetina, eventos trombóticos y la proliferación tumoral, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

LA ATENCIÓN DEL PACIENTE Y EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Las hepatitis virales son, por lo visto hasta aquí, patologías clínicas y epidemiológicamente muy importantes y, desde luego, un problema de salud pública de primera magnitud. Por este motivo, el papel del farmacéutico como agente de salud tiene el doble cometido de participar activamente tanto en la prevención como en el proceso curativo. En este sentido, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano, permite que pueda ejercer una labor

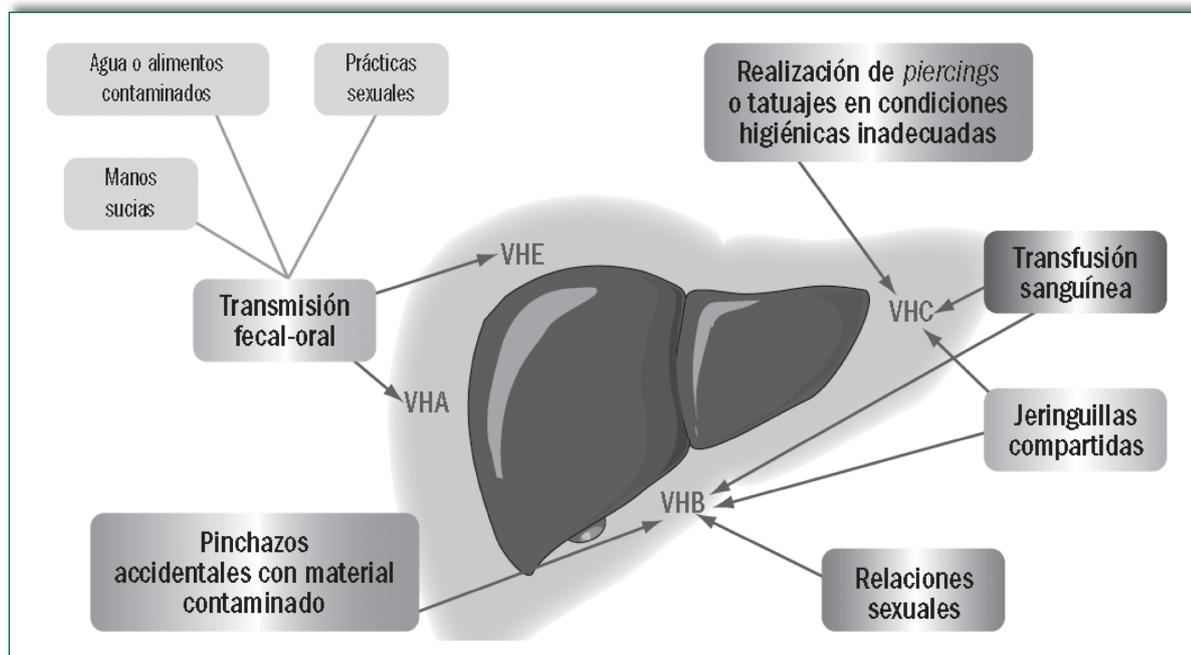
activa en ambos cometidos, a través de los procedimientos de Atención Farmacéutica. La oficina de farmacia es el establecimiento sanitario por el que pasan diariamente dos millones de personas, de ahí que resulte especialmente adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que permita evitar infecciones y, en su caso, mejorar el uso de los tratamientos y prevenir los problemas relacionados con los mismos.

Obviamente, las hepatitis virales requieren un preciso diagnóstico médico; sin embargo, conviene tener en cuenta desde la prevención que las primeras fases de evolución de las distintas hepatitis virales suelen ser asintomáticas y esto constituye, paradójicamente, un problema notable. Lo es porque proporciona al paciente contagiado una falsa seguridad que le lleva, en ocasiones, a adoptar comportamientos de riesgo al relajar el cumplimiento de las medidas higiénicas preventivas más elementales y eficaces.

Desde el punto de vista de prevención del contagio, debe tenerse en cuenta las siguientes medidas:

- Lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón, especialmente antes de cualquier comida.

- Evitar prácticas sexuales de riesgo y, en su caso, utilizar preservativos, etc.
- Desechar cualquier alimento o bebida, incluida el agua, de procedencia desconocida o sin las debidas garantías sanitarias.
- Evitar la realización de tatuajes o de *piercings* en locales que no estén debidamente acreditados por las autoridades sanitarias para ello.
- Evitar compartir jeringuillas u otros dispositivos para la administración parenteral de drogas.
- Solo aceptar transfusiones sanguíneas en las instituciones hospitalarias de países extranjeros que dispongan de las debidas garantías.
- Realizar una consulta previa a los viajes con destino a zonas geográficas donde la prevalencia de uno o más tipos virales de hepatitis sea elevada. Existen vacunas eficaces frente a la hepatitis A y frente a la hepatitis B, pero no frente a la hepatitis C.
- Realizar pruebas de detección de virus de hepatitis en la donación de sangre, dado que muchos de los pacientes infectados por virus causantes de hepatitis no presentan ningún signo o síntoma.
- Proceder a la vacunación pediátrica sistemática, siguiendo las recomendaciones oficiales. Asimismo, proceder a la vacunación de per-



sonas sujetas a circunstancias de riesgo en función de su actividad profesional (personal sanitario, policías, etc.), por punción o inoculación accidental.

Una vez diagnosticado y establecido el tratamiento por el médico, debe reforzarse la actitud del paciente para mantener la más estricta adherencia al tratamiento prescrito, como elemento determinante de dicha respuesta. De nada sirve el diagnóstico más certero y la prescripción del régimen farmacológico más idóneo, si el paciente no colabora cumpliendo estrictamente las indicaciones recibidas. Por ello, es especialmente relevante vigorizar desde la oficina de farmacia dicho comportamiento colaborador del paciente, controlando con la debida discreción la adherencia mediante preguntas sobre la evolución de los síntomas y el registro de las fechas de dispensación de los medicamentos, así como cualquier otra información de carácter sanitario que voluntariamente quiera aportar el paciente como complemento de lo anterior.

Debe tenerse en cuenta que el hígado es un órgano determinante para el metabolismo orgánico. En este sentido, un gran número de medicamentos son transformados y eliminado por esta vía. Consecuentemente, los efectos de tales medicamentos pueden variar si la vía metabólica hepática se encuentra alterada, como es lo que sucede en las hepatitis.

Por lo tanto, debe limitarse la utilización de medicamentos a los estrictamente imprescindibles para el tratamiento de la hepatitis. La administración de cualquier otro medicamento deberá ser cuidadosamente sopesada, teniendo en consideración tanto los riesgos derivados de una **afectación de la farmacocinética** de dicho medicamento, como de la posibilidad de **interacciones farmacológicas**. Para ello, la utilización de sistema de información y detección, como Bot PLUS, resulta de extremada utilidad. Muchos de los medicamentos antivirales utilizados presentan un perfil muy complejo de interacciones y, en consecuencia, es necesario dispensar cualquier medicamento teniendo en cuenta estas circunstancias.

Atendiendo a la trascendencia metabólica del hígado, los pacientes con hepatitis requieren unos cuidados especiales en cuanto a alimentación. Así pues, el farmacéutico deberá asesorar nutricionalmente a estos pacientes teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- La hepatitis puede afectar a la absorción de nutrientes e influir sobre el apetito del enfermo. Por el contrario, una dieta equilibrada ayudará al paciente a mantener un adecuado balance de hidroelectrolítico y reducirá la sobrecarga metabólica del hígado.
- Los glúcidos – hidrato de carbono – deben ser la fuente principal de calorías en la dieta de estos pacientes. Por el contrario, las grasas se deben consumir con moderación, aunque no es preciso – ni conveniente – eliminarlas por completo. En cualquier caso, deben evitarse los embutidos y las carnes con alto contenido graso, como cerdo, cordero, etc. No se aconseja utilizar grasas – fritos, etc. – para cocinar los alimentos, siendo preferible hacerlo al vapor, al horno, cocidos o a la plancha.
- La utilización de suplementos vitamínicos, especialmente del grupo B, pueden ayudar a prevenir carencias nutricionales. Debe tenerse en cuenta que las vitaminas del grupo B son importantes cofactores enzimáticos implicados en el metabolismo hepático.
- Es conveniente reducir la ingesta de sal, con el fin de reducir la retención de líquidos. Asimismo, debe limitarse el consumo de proteínas. Se recomienda que el consumo diario no supere un gramo por kilogramo de peso corporal.
- No deben tomarse bebidas alcohólicas, ni siquiera esporádicamente. Tampoco son recomendables las bebidas con gas.
- Es mejor repartir la ingesta de alimentos en cuatro o cinco tomas a lo largo del día, para que el hígado actúe más regularmente y sin excesivas cargas metabólicas puntuales.

Aunque la mayoría de los tratamientos antivirales empleados en las hepatitis tienen carácter de medicamentos hospitalarios, su uso se hace mayoritariamente fuera de los hospitales por lo que los efectos adversos y las interacciones deben ser controlados a través de una adecuada atención farmacéutica ambulatoria. Esto implica llevar

a cabo un seguimiento farmacoterapéutico, con el fin de optimizar los resultados del tratamiento y sin que éste interfiera con otros que el paciente pudiera utilizar.

En este sentido, es importante ayudar a los pacientes a identificar los efectos adversos más relevantes de los medicamentos empleados con el fin de comunicárselo al médico responsable del tratamiento para que éste adopte las medidas pertinentes. Igualmente, debe aleccionarse al paciente para que mantenga lo más estrictamente posible las pautas posológicas establecidas, dado que de ello depende en buena la respuesta terapéutica. Esto es especialmente importante en el caso de los antivirales boceprevir y telaprevir, cuya dosificación a lo largo del día debería realizarse siempre a las mismas horas. De acuerdo con estas necesidades, es muy conveniente que el farmacéutico proponga a este tipo de pacientes un servicio personalizado de dispensación (SPD) para facilitarles el mejor cumplimiento terapéutico.

Algunos de los medicamentos empleados en hepatitis B y hepatitis C (sin olvidar que no es infrecuente el caso de pacientes coinfectados también con VIH) pueden experimentar **anemia** como consecuencia de algunos de los medicamentos empleados (en especial, con ribavirina). Es importante ayudarles a identificar los signos más evidentes (palidez en la piel y en las mucosas, cansancio, etc.) para que pueda comunicárselo al médico y, eventualmente, ser tratado para ello con epoetina u otras medidas apropiadas.

Igualmente, puede ser relativamente común el **eritema** (enrojecimiento de amplias zonas de la piel), que puede evolucionar hacia cuadros extensos de dermatitis. Aunque muchos de estos cuadros se pueden controlar satisfactoriamente con cortos tratamientos a base de cremas emolientes o incluso corticosteroides tópicos, en algunos pacientes puede llegar a requerirse la finalización del tratamiento antiviral o su sustitución por otro.

Bibliografía

- Berenguer , **Gallego** , **Esteban** , et al. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/med/SituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label-20mar-2012.pdf> (2012; 2012)
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. Telaprevir (Incivo), en hepatitis C. *Panorama Actual Med 2012*; (12): 105-10.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. Boceprevir (Victrelis), en hepatitis C. *Panorama Actual Med 2012*; (12): 105-10.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. Bot Plus B <https://botplusb.portalfarma.com/>
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. Telbivudina (Sebivo), en hepatitis B. *Panorama Actual Med 2010*; (10): 10-10.
- **Ullar** . Aspectos farmacológicos de los antivirales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos parasitarios sistémicos* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 1-10.
- **Organización Mundial de la Salud**. Día Mundial contra la Hepatitis. <http://www.ho.int/mediacentre/events/annual/world-hepatitis-day/es/index.html> (2012; 2012)
- **Rapero** , **Moreno** . Hepatitis virales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos parasitarios sistémicos* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 1-10.

Webs de interés

- **Asociación Española de Gastroenterología**. <http://www.aegastro.es>
- **Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades**. <http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>
- **Sociedad Española de Gastroenterología Digestiva**. <http://www.sepd.es>
- **World Hepatitis Alliance**. <http://www.worldhepatitisalliance.org/worldHepatitisDay.aspx>

Cancer de tiroides

Tania Abos Pueyo, Elena Baraibar Verdú, Emma Menendez Alonso, Inés Salcedo Joven, Francisco Javier Panadero Carlavilla

Los tumores malignos de tiroides son los más frecuentes del sistema endocrino y los que mayor mortalidad ocasionan. Aun así solo son responsables del 1% de los fallecimientos producidos por cáncer. El único factor etiológico sólidamente relacionado con su desarrollo son las radiaciones ionizantes, bien aplicadas de manera terapéutica, bien por contaminación ambiental; generalmente asociándose en este caso a accidentes nucleares.

CLASIFICACION DE LOS TUMORES TIROIDEOS

Se han publicados dos monografías de gran importancia en la clasificación histológica de los tumores tiroideos. Una de ellas es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la otra, la clasificación del *Armed Forces Intitute of Patology* (AFIP). La clasificación descrita está modificada a partir de las recomendaciones de estas organizaciones:

- I) TUMORES EPITELIALES PRIMARIOS
 - a. Tumores de las células foliculares
 - Benignos: adenoma folicular
 - Malignos: carcinoma
 - Diferenciado
 - Papilar
 - Folicular
 - Poco diferenciado
 - Insular
 - Otros
 - Indiferenciado (anaplásico)
 - b. Tumores de las células C
 - Carcinoma medular
 - c. Tumores de las células foliculares y de las células C
 - Carcinoma mixto medular y folicular
- II) TUMORES NO EPITELIALES PRIMARIOS
 - a. Linfomas malignos
 - b. Sarcomas
 - c. Otros
- III) TUMORES SECUNDARIOS
 - a. Metástasis hematógenas en tiroides

EPIDEMIOLOGIA

Desde el punto de vista epidemiológico, la denominación de cáncer de tiroides (CT) incluye todos los tumores derivados de células tiroideas. Quedan, por tanto, excluidos los linfomas y los sarcomas que asientan en esta glándula. Más del 90% de las neoplasias tiroideas corresponden a tumores bien diferenciados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los tumores anaplásicos y el cáncer medular de tiroides también están incluidos en la denominación de CT.

FACTORES DE RIESGO

Edad y sexo

La incidencia de CT es considerablemente más elevada en mujeres que en varones. Sin embargo, la distribución por edad es semejante en ambos sexos. A partir de los 10-15 años, la incidencia comienza a aumentar (de forma más pronunciada en mujeres) hasta alcanzar un máximo en torno a los 60 años en mujeres y los 55 en varones, con unas tasas de, aproximadamente, 11 y 5 casos por 100.000 en mujeres y varones, respectivamente. A partir de esa edad la incidencia comienza a descender progresivamente. En España las tasas de incidencia oscilan, situándose entre el 3,6 y 4,9% en mujeres y el 0,6 y 1,3% en varones. Su incidencia a lo largo de las últimas décadas está aumentando, según refieren los últimos estudios epidemiológicos desarrollados en diferentes localizaciones¹⁸.

Factores étnicos y raciales

La incidencia de CT en población blanca es más del doble que en población negra, y esta última ha presentado una mayor frecuencia del tipo folicular.

Factores socioeconómicos

No existe evidencia clara del papel de la clase social y la educación en la etiología del CT.

Radiación

La exposición a radiación ionizante es el factor de riesgo mejor evidenciado en el CT. Dicha glándula es uno de los órganos más radiosensibles del organismo, debido a su localización superficial, a su alto grado de oxigenación y a su alta tasa de división celular. El carcinoma papilar es el principal tipo celular inducido por radiación. Las principales fuentes de exposición son la irradiación terapéutica y la contaminación ambiental por accidentes industriales o detonaciones nucleares.

Ocupación

No existe mucha información relativa al riesgo ocupacional de CT en la bibliografía, probablemente debido a la baja incidencia de este tipo de tumor. Tampoco existe consenso en los resultados procedentes de diferentes estudios, aunque muchos de ellos han comunicado un exceso de riesgo entre los técnicos sanitarios (ocupación relacionada con la exposición a radiación ionizante), dentistas (por su exposición a rayos X), trabajadores de la industria del petróleo (por su exposición a residuos tóxicos y fugas de compuestos orgánicos volátiles carcinógenos) y trabajadores de la industria eléctrica (posiblemente debido a la exposición a campos electromagnéticos y sustancias químicas).

Iodo y bocio endémico

El bocio multinodular endémico consiste en un aumento del tamaño tiroideo usualmente ocasionado por un contenido inadecuado de yodo en la dieta, y se presenta en ciertas áreas geográficas con suelos pobres en yodo, normalmente alejados de zonas costeras. Diversos estudios han mostrado que áreas con bocio endémico o bajo consumo de yodo en la comida parecen estar asociadas con un alto riesgo de carcinoma folicular y posiblemente anaplásico, mientras que las áreas ricas en yodo tienden a presentar un aumento del riesgo de carcinoma papilar.

Dieta

El consumo bajo de yodo en la dieta o el consumo de alimentos bociógenos (alimentos que contienen sustancias que pueden interferir con la captación de yodo o con la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, como la col, los grelos, el bró-

coli o la coliflor) se han propuesto como posibles factores de riesgo desde hace tiempo. Estudios más recientes han demostrado que las crucíferas disminuyen el riesgo de CT, así como los tomates, los limones, las pastas, las frutas y los vegetales frescos. El pescado no parece estar asociado, aunque puede tener un efecto protector en áreas con bocio endémico.

Enfermedades previas

Existen muchos artículos que han descrito una asociación intensa entre la existencia de nódulos tiroideos benignos/adenomas y bocio con el CT. Esta asociación podría reflejar la existencia de diversas situaciones como una posible relación causal, una lesión precursora, el efecto de un tratamiento, o bien ser factores de riesgo independientes. Existe una discordancia importante en lo concerniente a la asociación entre tiroiditis de Hashimoto y el CT. Igualmente, el papel de la tirotoxicosis en la etiología de este tipo de tumor permanece incierto. En relación con otras enfermedades no tiroideas, en algunos estudios se ha observado un exceso de carcinomas tiroideos entre pacientes con cáncer de mama, y viceversa. También, aunque en menor medida, se ha encontrado una asociación con otras neoplasias, hiperparatiroidismo, anemia aplásica, acromegalia y ataxia telangiectásica.

Factores hormonales y reproductivos

El hecho de que la incidencia del CT sea de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en varones, fundamentalmente durante su edad reproductiva, unido al cambio de tamaño y de actividad que sufre la glándula durante el ciclo menstrual, sugiere que las hormonas femeninas pueden desempeñar un papel importante en la etiología de este tumor. Concentraciones elevadas de la TSH están asociadas con un mayor riesgo de padecer CT, y la tasa de secreción de esta hormona se eleva durante la pubertad, el embarazo, el parto, el uso de anticonceptivos orales, la tiroidectomía parcial, el consumo de productos bociógenos y la radiación del cuello. Sin embargo, no parece que exista una asociación clara entre el CT y los factores menstruales y reproductivos. Algunos estudios han sugerido un exceso de riesgo de cáncer papilar asociado con el uso de anticonceptivos orales, principalmente entre usuarias habituales. Se han descrito también como posibles factores de riesgo los tratamientos para suprimir la lactancia y los tratamientos fertili-

zantes, el tratamiento hormonal posmenopáusico y el embarazo a edades tardías. Igualmente se ha comunicado un aumento de riesgo en los primeros años tras el parto, pero no se ha encontrado asociación con historia previa de abortos, infertilidad ni paridad.

Determinantes genéticos

El componente genético es particularmente importante en el cáncer medular de tiroides, ya que aproximadamente un tercio de los casos aparece ligado a síndromes hereditarios (síndromes de neoplasia endocrina múltiple) con herencia autosómica dominante. Sin embargo, en el CT el componente hereditario es evidente en un 3-6% de los casos. Los tumores no medulares pueden aparecer asociados a determinados síndromes hereditarios, como la enfermedad de Cowden y en la poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Gardner, pero con mayor frecuencia constituyen la única manifestación en el llamado síndrome familiar de cáncer no medular de tiroides.

Recientemente, múltiples estudios han investigado la asociación del CT con determinados polimorfismos o variantes genéticas. Entre los polimorfismos que posiblemente confieren un aumento de riesgo de padecer CT están los siguientes: el polimorfismo del codón 72 de p53 que supone la codificación de prolina en vez de arginina, determinadas variantes de las enzimas de detoxificación GSTM1, GSTT1 y GSTP160,61, variantes polimórficas del gen de la tiroglobulina y determinados polimorfismos en el protooncógeno RET.

CLINICA

Generalmente cursa de manera asintomática, siendo su forma más frecuente de presentación la existencia de un nódulo tiroideo único¹ (cervical anterior) y/o adenopatías en las cadenas ganglionares latero cervicales. Es raro que debute por la existencia de metástasis a distancia. Otros síntomas clínicos son escasos y sus características están asociadas al crecimiento, consistencia, dolor o invasión de estructuras vecinas, por lo que dependerán de la forma histológica del tumor. Los más frecuentes desde el punto de vista anatómico-clínico son carcinoma papilar de tiroides (CPT), folicular (CFT), anaplásico y carcinoma medular.

- **Papilar:** supone el 50-70% de los tumores tiroideos y es el de mejor pronóstico (90% supervivencia a los 10 años). Es más frecuente en mujeres (3:1), en la cuarta década de la vida. Se suele presentar como un nódulo único, indoloro, con adenopatías también indoloras y de lento crecimiento. Metastatiza vía linfática y de forma precoz en la cadena ganglionar cervical pero sólo se aprecian metástasis a distancia si está muy avanzado puesto que su diseminación hematogena es rara. Histológicamente es un tumor multicéntrico (20%), bien diferenciado, que deriva de células foliculares, no encapsulado y con calcificaciones que forman los típicos cuerpos de psamoma. (Tabla 1).
- **Folicular:** supone el 10-15% de los tumores tiroideos. Es más frecuente en mujeres (3:1), en la quinta década de la vida y en zonas de bocio endémico, debido a escaso aporte nutricional de yodo. Se suele presentar como un nódulo único, indoloro sobre un tiroides con bocio o ya en forma de metástasis. Metastatiza vía sanguínea afectando a pulmón (más típico en gente de edad avanzada y sin síntomas) y hueso (más común en la infancia, produciendo dolor, inflamación y fracturas osteolíticas). Histológicamente es un tumor prácticamente idéntico al tejido tiroideo normal que deriva de células foliculares y su pronóstico de supervivencia se halla entre 63-75 % los 10 años.
- **Anaplásico:** representa el 10% de los tumores tiroideos. También es más frecuente en mujeres, pero por encima de los 65 años. Se presenta como un nódulo único, doloroso, de consistencia pétreo, de rápido crecimiento y adherido al tejido circundante, con invasión precoz hacia laringe produciendo afonía y hacia esófago produciendo disfagia. Su diseminación es ganglionar, metastatizando de manera precoz a distancia por lo que el pronóstico es malo y su supervivencia es muy baja, apenas unos meses. Deriva también de células foliculares del tiroides, pero al ser muy agresivo las células están muy distorsionadas e infiltra con rapidez. Algunos tumores papilares pueden degenerar en anaplásicos.
- **Medular:** constituyen el 5-10% de los tumores tiroideos y la frecuencia entre hombres y mujeres es casi idéntica (1:1,3), afectando en la quinta década de la vida. Suele tener una incidencia familiar y se asocia a los Síndromes Endocrinos Múltiples (MEN). Se presenta como uno o varios nódulos no dolorosos o como me-

TABLA 1. CLÍNICA DE LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER TIROIDEO

	Papilar	Folicular	Anaplásico	Medular
Frecuencia	50-70%	10-15%	10%	5-10%
Sexo	Mujer (3:1)	Mujer (3:1)	Mujer (3:1)	Hombre/Mujer (1:1,3)
Clínica	Nódulo Indoloro+ adenopatía	Nódulo Indoloro+ adenopatía	Nódulo pétreo, doloroso + adenopatías	Nódulo único o no Familiar Diarrea 13%
Diseminación	Linfáticas	Hematógenas	Linfáticas precoces	Linfáticas y hematógenas
Histología	Células foliculares C. psamoma	Células foliculares C. Hürtle	Células foliculares muy dis-torsionadas	Células para- foliculares Producen calcitonina

tástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Es muy típico el aumento de calcitonina en sangre ya que histológicamente deriva de las células parafoliculares del tiroides, productoras de calcitonina. Cerca del 13 % asocia episodios de diarrea sin que se conozca el mecanismo de producción. Se disemina rápidamente vía linfática y también vía hematógena. Su pronóstico es mejor que el anaplásico, pero peor que papilar y folicular.

DIAGNÓSTICO

Entre las técnicas diagnósticas para la detección del carcinoma de tiroides (CT) se encuentran la ecografía tiroidea convencional, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET), así como técnicas citológicas mediante el uso de la punción y aspiración con aguja fina (PAAF). Reverter et al ⁹ recogieron en su estudio del año 2010 el tiempo transcurrido desde que el paciente notó el primer síntoma de la enfermedad hasta que se realizó el diagnóstico, resultando una media de 34 meses. Se sabe que un retraso superior a los 12 meses en el tratamiento tras el diagnóstico de CT aumenta la mortalidad, considerándose este hecho un factor de riesgo comparable al incremento de la edad.

Es por este motivo que desde hace años se viene planteando la necesidad de proponer una aproximación racional ante el nódulo tiroideo y el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), así como para el seguimiento de éste último. De estas inquietudes han surgido numerosas guías y consensos en diferentes países de la que fue pionera la guía británica publicada inicialmente en 2002 y que supuso un estándar aplicable a la mayoría de pacientes con estas afecciones. En nuestro país igualmente se propuso una guía siguiendo estas bases y todas las evidencias disponibles en aquél entonces.

Posteriormente surgieron la guía de la *American Thyroid Association* que recientemente ha sido revisada, y la del consenso europeo por parte de *European Thyroid Association* y el *Cancer Research Network*. La primera clasifica las decisiones de acuerdo con grados de recomendación basados en las evidencias disponibles, con pequeñas diferencias respecto a la europea, que derivan sobre todo de la prevalencia diferente del bocio multinodular (BMN) y de la actitud defensiva en las actuaciones médicas en EE.UU, más frecuente que en Europa. A diferencia de la europea la americana es una guía y no un consenso, y por tanto menos orientativa y didáctica.

En definitiva el consenso europeo es un gran avance por lo que supone de acuerdo entre países diferentes, un intento de simplificación y avance utilizando nuevas metodologías, procedimientos y un gran volumen de evidencias científicas que hacen que, especialmente en los casos de riesgo

bajo, el seguimiento a largo plazo sea más cómodo y con menos actuaciones que dificultaban el control y añadían riesgos.

ECOGRAFIA TIROIDEA

El consenso empieza con la evaluación del nódulo solitario del tiroides haciendo énfasis en que la ecografía realizada por un experto es la técnica de imagen más precisa para su evaluación, ya que permite observar la presencia de otros nódulos, adenopatías sospechosas y otros datos sugestivos de malignidad. El principal objetivo en el manejo del nódulo tiroideo es descartar patología maligna. Aporta información acerca de la posición, el tamaño, la forma, los bordes, el contenido, el patrón ecogénico y vascular del nódulo. Es útil para identificar los nódulos de riesgo (único o dominante en el seno de un BMN)⁴, y también sirve de guía para la realización de la PAAF.

TABLA 2. DATOS DE MAL PRONÓSTICO EN EL NÓDULO TIROIDEO

- Varón
- Edad menor de 20 años y mayor de 60 años
- Antecedentes de radiación en el cuello
- Antecedentes familiares de cáncer
- Crecimiento rápido
- Signos y síntomas invasivos (disfagia, disfonía, tos, ptosis palpebral)
- Adenopatías cervicales
- Sin respuesta a la supresión con tiroxina
- Nódulo frío gammagráfico
 - 84% de los nódulos fríos son benignos
 - 4% de los nódulos calientes son malignos
- Nódulo sólido, consistencia firme y adherido
- Tamaño del nódulo mayor de 4 cm

En diversos estudios se ha demostrado que no existen hallazgos ecográficos que por sí mismos sean patognomónicos de malignidad. Sin embargo, la combinación de la información brindada por la ecografía y el doppler color juegan un rol manifiesto para decidir realizar otras técnicas diagnósticas. Son datos ecográficos sospechosos de malignidad la presencia de un nódulo sólido con microcalcificaciones y alta vascularización.

La ecografía no está recomendada como prueba de cribado en pacientes con función tiroidea normal y exploración física normal.

Tiene una recomendación grado C (recomendación favorable pero no concluyente) en pacientes de alto riesgo (historia familiar de cáncer de tiroides, síndrome de neoplasia endocrina múlti-

ple tipo 2 [MEN 2] o radiaciones cervicales); para todos los pacientes con nódulos palpables de tiroides, BMN y/o adenopatías cervicales y nódulo de rápido crecimiento (diagnóstico diferencial con una hemorragia intratiroidea). Los nódulos tiroideos asintomáticos deben ser seguidos mediante ecografía cada 6-12 meses.

Los ecógrafos de mayor resolución han permitido identificar nódulos de hasta 2 mm de diámetro. Entre el 5 y el 24% de los nódulos hallados son microcarcinomas de tiroides y entre el 1 y el 36 % de las autopsias realizada en pacientes fallecidos por cualquier otra causa también se ha encontrado microcarcinoma.¹⁹

En los pacientes con CDT conocido, la ecografía puede ser útil para valorar la extensión de la enfermedad, tanto preoperatoria como postoperatoriamente. Algunos cirujanos realizan de forma sistemática una ecografía preoperatoria o incluso intraoperatoria en pacientes con CDT para poder localizar adenopatías y planificar así la resección ganglionar.

Después de la cirugía la ecografía es el método preferido para la detección de enfermedad residual, recurrente o metastásica en el cuello.

Las utilidades de la ecografía tiroidea en el abordaje del nódulo tiroideo y el CDT se resumen en la tabla 3³.

TABLA 3. UTILIDAD CLÍNICA DE LA EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA DEL CUELLO

- Realización de un mapa del cuello (áreas tiroideas y regiones adenopáticas)
- Glándula tiroides: tamaño, volumen, características.
- Nódulos: número y características de cada nódulos. Diámetro , forma , ecogenicidad, composición, límites , calcificaciones, vascularización.
- Seguimiento: número y diámetro de las adenopatías.
- Guía para PAAF.
- Seguimiento del lecho tiroideo remanente después de la cirugía.
- Guía para la radiofrecuencia y ablación con etanol.

PUNCIÓN - ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF).

La PAAF de los nódulos tiroideos ha eclipsado a otras técnicas para el diagnóstico de CDT, con unas tasas descritas de sensibilidad y especificidad superiores al 90% en zonas geográficas con suficiente aporte de yodo³.

La técnica es sencilla y segura, con sólo unas pocas complicaciones descritas en la literatura, produciendo pocas molestias al paciente. La obtención de la muestra ha de efectuarse cuidadosamente siendo precisas de tres a seis aspiraciones por nódulo para la mayoría de los expertos. Las células se clasifican por su aspecto citológico en *benignas, indeterminadas o sospechosas, y malignas*.

El diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides por PAAF sobre la base de los cambios nucleares característicos es especialmente fiable y preciso, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Para las neoplasias foliculares, sin embargo, la utilidad de la PAAF es mucho más baja, pudiendo llegar a ser tan sólo del 8 % utilizando criterios estrictos de malignidad. Esto limita mucho la utilidad de la PAAF en las regiones con déficit de yodo, donde la incidencia de carcinoma folicular de tiroides se acerca al del papilar y los nódulos adenomatosos son prevalentes 3.

Las técnicas de inmunquímica con anticuerpos monoclonales pueden ser un complemento a la citología estándar, mejorando la precisión diagnóstica en los casos de PAAF de lesiones foliculares.

La tasa de cáncer en nódulos quirúrgicamente resecaados con PAAF no diagnósticas es del 10 al 20% 3. Algunos autores recomiendan la supresión de TSH con tratamiento con levoti-

roxina , que algunas veces puede disminuir el tamaño de los nódulos benignos . Para otros esta estrategia tiene dudoso valor pues una proporción significativa de nódulos benignos no disminuye su tamaño y algunos carcinomas sí lo hacen.

Por lo tanto la prueba diagnóstica fundamental que se debe pedir en la evaluación de un nódulo tiroideo es la PAAF. No obstante pueden diagnosticarse falsos negativos, cuya causa más probable es que la muestra sea inadecuada, y obliga a repetir la punción; o falsos positivos, por encontrar hallazgos sospechosos que no es posible diferenciar citológicamente: tumores foliculares, tumores de células de Hürtle o algunos carcinomas papilares bien diferenciados.

En la siguiente tabla se refleja la actitud a seguir una vez conocido el resultado de la PAAF.

En cuanto a la indicación de la PAAF en BMN , ésta se recomienda ante la existencia de un nódulo dominante (de mayor tamaño que los demás, que haya crecido de forma aislada o que haya crecido a pesar de que el paciente realizara tratamiento con hormona tiroidea). Es muy importante tener en cuenta que el riesgo de cáncer de tiroides es el mismo en un nódulo único que en un nódulo dominante de un BMN. Se debe solicitar una PAAF si el nódulo tiroideo único o el nódulo dominante es mayor de 1 cm.

Tabla 4. Protocolo de actuación tras la PAAF

Resultados	Diagnóstico	Actuación
Inadecuada no satisfactoria o no diagnóstica	Muestra con escasas células o células no foliculares	Repetir PAAF
Benigna o negativa	Nódulo o quiste coloide, t. de Hashimoto, tiroiditis	Observación y seguimiento Si lesiones clínicamente sospechosas esta indicada la cirugía aunque la citología sea benigna
Sospechosa o indeterminada	La citología sugiere lesiones malignas pero no cumplen criterios para un diagnóstico definitivo. Proliferación folicular, tumores de c. de Hürtle, tumores papilares atípicos.	Cirugía y diagnóstico.
Maligna o positiva	Cáncer de tiroides primarios metastásicos	Cirugía; búsqueda del tumor primario
Modificada de Chow LS, et al		

DETERMINACIONES ANALÍTICAS

La determinación de tiroglobulina (Tg) está indicada para el seguimiento de pacientes que han sido intervenidos de cáncer de tiroides. Los cánceres derivados de células foliculares liberan cantidades aumentadas de esta proteína. Por desgracia existe también una excreción aumentada de la misma en varias patologías tiroideas benignas y por lo tanto no es útil en el estudio inicial de la enfermedad nodular.

La calcitonina debe pedirse en el caso de historia familiar de carcinoma medular de tiroides o si el resultado de la punción es sugestivo de esta patología. Esta sustancia se encuentra aumentada en sangre en prácticamente todos los pacientes con esta entidad.

Se valora la función tiroidea mediante concentraciones de tirotropina (TSH) basal y tiroxina (T4) libre y se aconseja la determinación de anticuerpos anti-tiroideos. A pesar de ello en la literatura científica no existen evidencias claras de asociación entre alteraciones en la función tiroidea y carcinoma de tiroides.

OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN

Siempre que haya sospecha de enfermedad metastásica, los pacientes se han de explorar o seguir con otras técnicas de exploración, tales como la tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética (RMN) o la tomografía por emisión de positrones (PET).

En cuanto a la gammagrafía con yodo, la única circunstancia en la que puede excluir malignidad con una aceptable certeza es en el caso del adenoma tóxico (nódulo caliente). En esta circunstancia se detecta una captación significativamente aumentada en el nódulo y marcadamente suprimida o ausente en el resto del tejido. Representan menos del 10 % de los nódulos tiroideos y son casi siempre benignos (tan sólo 4% de malignidad).

La utilidad diagnóstica de la TAC en la valoración tiroidea nodular es limitada, pues no distingue entre malignidad ni benignidad con los diferentes patrones de densidad de los nódulos. En procesos agresivos como el carcinoma anaplásico de tiroides puede definir la extensión del tumor en el mediastino y sus relaciones con las estructuras que lo rodean. La imagen con TAC es menos sensible que la ecografía para la detección de metástasis ganglionares. En pacientes diagnosticados de CDT la TAC se utiliza con mayor frecuencia para

buscar metástasis adenopáticas en mediastino y en pulmón.

La RMN tampoco distingue los nódulos benignos de los malignos, ni permite valorar la situación funcional. Las neoplasias que recidivan en el lecho tiroideo o en las adenopatías regionales se pueden detectar con esta técnica, con una precisión comparable a la de la TAC. La RMN es útil para la valoración de la extensión de la afectación ósea en los casos de metástasis óseas de un carcinoma de células foliculares y de un carcinoma medular, que se ven mal en la gammagrafía ósea. También se emplea, al igual que la TAC en la detección de metástasis hepáticas en el carcinoma medular siendo menos sensible que la TAC para diagnóstico de metástasis pulmonares.

La PET debería llevarse a cabo sólo en pacientes seleccionados con carcinoma papilar o folicular que no tienen captación tumoral de yodo radioactivo, en pacientes con una tiroglobulina sérica elevada y sin otra evidencia de enfermedad, y en los pacientes que son candidatos a un tratamiento energético para excluir otros focos neoplásicos. En estos pacientes el PET es útil para la detección de metástasis adenopáticas en el mediastino o a distancia. La captación elevada en ellas se considera un hallazgo de mal pronóstico. La PET no tiene cabida en la distinción de malignidad versus benignidad de nódulos tiroideos.

TRATAMIENTO Y CONTROL EVOLUTIVO

Si bien existen factores que influyen en la decisión de tratamiento, como el diagnóstico histológico, el tamaño de la lesión, la presencia de adenopatías y metástasis a distancia, la edad y la categoría de riesgo; el tratamiento estándar del cáncer diferenciado de tiroides (papilar o folicular) es la tiroidectomía total o casi total que facilita la ablación y tratamiento posterior con I¹³¹. Tumores pequeños de 1-2 cm podrían ser subsidiarios de lobectomía o tiroidectomía parcial. La microdissección de adenopatías cervicales se debe realizar siempre ante la sospecha preoperatoria de afectación ganglionar. Otro tipo de tumores se pueden beneficiar de cirugía, al menos paliativa, siempre que las condiciones del paciente lo permitan.

La ablación de los restos tiroideos con I¹³¹ se basa en la capacidad del tiroides de organizar yoduro que persiste únicamente en las células de

cánceres diferenciados (papilar y folicular) de tiroides, algo que no ocurre en los anaplásicos o de origen no folicular por lo que no es útil en estos últimos. Se utilizan dosis altas y únicas de yodo que, por normas de radioprotección, precisan el ingreso del paciente.

Finalmente el tratamiento con L-T4 (levotiroxina) es preciso para, además de sustituir el hipotiroidismo yatrogénico, inhibir la TSH y el crecimiento residual de las células cancerosas. La supresión de TSH ($< 0,1 \text{ mU/L}$) es obligada hasta la remisión completa de la enfermedad, pudiendo luego mantener concentraciones normales de TSH.

La radioterapia paliativa puede realizarse complementariamente al tratamiento con I131, en casos de enfermedad cervical residual o recidivante. También en metástasis óseas con finalidad analgésica. Se ha aplicado tratamiento quimioterápico en casos de tumores o metástasis que no captan yodo con escasos resultados.

SEGUIMIENTO

En general, los tumores diferenciados tienen baja mortalidad, por lo que hay una importante población en seguimiento crónico y se precisa un método de control eficiente. La tiroglobulina sérica es un marcador tumoral muy útil que unos meses después de la ablación no debe detectarse. Además la ecografía cervical es el procedimiento que acompaña a la determinación de tiroglobulina ya que es capaz de detectar adenopatías de 2 a 3 mm.

El criterio de remisión tras la ablación con cirugía y I¹³¹ es la presencia de concentraciones indetectables de tiroglobulina ($< 1 \text{ ng/ml}$) tras estímulo con TSH y ecografía cervical normal. Tras el primer control a los 6 meses, los plazos del seguimiento se irán estableciendo según el grado de riesgo de los pacientes y el resultado de las pruebas.

En la actualidad se utiliza TSH recombinante para la estimulación de la tiroglobulina por parte de posibles restos tumorales, lo que evita la supresión de la L-T4, para elevar la propia TSH del paciente, el descontrol de la función tiroidea y el aumento de riesgo de recidiva tumoral por la citada TSH. En el caso de sospecha de recidiva, con niveles elevados de tiroglobulina o alteraciones en la ecografía es necesario realizar un rastreo corporal gammagráfico con I¹³¹.

CONCLUSIONES

- 1.- Los tumores malignos de tiroides son los más frecuentes del sistema endocrino y los que mayor mortalidad ocasionan.
- 2.- El único factor etiológico sólidamente relacionado con su desarrollo son las radiaciones ionizantes, bien por irradiación terapéutica, bien por contaminación ambiental.
- 3.- La denominación de cáncer de tiroides (CT) incluye todos los tumores derivados de células tiroideas. Quedan, por tanto, excluidos los linfomas y los sarcomas que asientan en esta glándula. Más del 90% de las neoplasias tiroideas corresponde a tumores bien diferenciados. El resto, los tumores anaplásicos y el cáncer medular de tiroides, también están incluidos en la denominación de CT.
- 4.- Generalmente cursa de manera asintomática, siendo su forma más frecuente de presentación la existencia de un nódulo tiroideo único (cervical anterior) y/o adenopatías en las cadenas ganglionares latero cervicales.
- 5.- El consenso europeo ha resultado ser un gran avance en la aproximación diagnóstica y terapéutica del nódulo tiroideo y del CT.
- 6.- El principal objetivo en el manejo del nódulo tiroideo es descartar patología maligna.
- 7.- La ecografía realizada por un experto es la técnica de imagen más precisa para la evaluación del nódulo tiroideo y del CT, ya que permite observar la presencia de otros nódulos, adenopatías sospechosas y datos sugestivos de malignidad. Asimismo de la cirugía es el método preferido para la detección de enfermedad residual, recurrente o metastásica en el cuello.
- 8.- La prueba diagnóstica fundamental que se debe solicitar en la evaluación de un nódulo tiroideo es la punción y aspiración con aguja fina (PAAF). El riesgo de cáncer de tiroides es el mismo en un nódulo único que en un nódulo dominante de un bocio multinodular (BMN). Se debe solicitar una PAAF si el nódulo tiroideo único o el nódulo dominante es mayor de 1 cm.
- 9.- El tratamiento estándar del CT (papilar o folicular) es la tiroidectomía total o casi total y tratamiento posterior con I.131
- 10.- La tiroglobulina sérica es el marcador tumoral estándar para el seguimiento. A los pocos meses de la cirugía no deben detectarse niveles en sangre.
- 11.- El criterio de remisión tras la ablación con cirugía y I131 es la presencia de concentraciones indetectables de tiroglobulina ($< 1 \text{ ng/ml}$) tras estímulo con TSH y ecografía cervical normal.

Bibliografía

- **Farreras-Rozman.** MEDICINA INTERNA. 13 Edición. Ediciones Harcourt Brace: Madrid 1997. Tomo II; **2092-2097.**
- **2 Harrison.** PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 17ª Edición. Ediciones Mc GrawHill: México 2009. Tomo II; **2243-2247.**
- **3 Henry M.** Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Red Larsen. WILLIAMS TRATADO DE ENDOCRINOLOGÍA. 11ª Edición. Ediciones ELSEVIER SAUNDERS: Barcelona, 2009. 419-447.
- **4 Pérez Unanua, MP.** Manejo de la patología tiroidea en Atención Primaria III. Bocio simple. Enfermedad nodular del tiroides: bocio multinodular y nódulo tiroideo. *SEMERGEN.* 2008; **34(10):**498-501.
- **5 Gómez Sáez, JM.** ¿Está de acuerdo nuestra conducta ante el nódulo tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides con la guía norteamericana y el consenso europeo?. *Endocrinol Nutr.* 2010; **57(8):**357-363.
- **6 Gómez Sáez JM, Sánchez Franco F.** Consideraciones acerca del consenso europeo para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2006; **53(7):** 427-9.
- **7 Ponce JL et al.** Controversias en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Encuesta a endocrinólogos. *Endocr Nutr.* 2003; **50(4):** 128-32.
- **8 Casañ R et al.** Características clínicas, histológicas y evolutivas de una serie de 11 casos de cáncer diferenciado de tiroides con hipertiroidismo. *Endocr Nutr.* 2007; **54(3):** 134-8.
- **9 Reverter JL, et al.** Estudio comparativo de las series históricas de carcinoma diferenciado de tiroides en dos centros hospitalarios de tercer nivel. *Endocrinol Nutr.* 2010; **57:** 364-9.
- **10 Ortega F, et al.** La PET_FDG en el cáncer de tiroides ante niveles altos de tiroglobulina y rastreo I 131 negativo. A propósito de un caso. *Rev Esp Med Nuclear.* 1999; **18(1):** 50-54.
- **11 Galofré JC.** Manejo del cáncer de tiroides en España. *Endocr Nutr.* 2010; **57(8):** 347-9.
- **12 Gil del Álamo P, et al.** Supresión rápida de TSH tras tratamiento de choque con L- tiroxina sódica en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. *Endocr Nutr.* 1999; **46(5):** 157.
- **13 Navarro E.** Tiroglobulina en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinol Nutr.* 2005; **52(2):** 82-7.
- **14 Jimenez-Hoyuela García JM, et al.** Aplicación de la TSH humana recombinante en el protocolo diagnóstico del cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Esp Med Nucl.* 2005; **24(3):** 152-60.
- **15 Fuster D, et al.** Nuevos aspectos del tratamiento con yodo -131 en el cáncer diferenciado de tiroides. *Endocr Nutr.* 2001; **48(1).**
- **16 Zafón C.** Tratamiento supresor de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides. Un dogma en revisión. *Endocrinol Nutr.* 2012; **59(2):** 125-30.
- **17 López-Mondéjar A , et al.** Utilidad de la TSH humana recombinante en el cáncer diferenciado de tiroides libre de enfermedad. *Endocrinol Nutr.* 2006; **53(3):** 168-73.
- **18 Lope Carvajal V, Pollán Santamaría M.** Epidemiología del cáncer de tiroides. *Endocr Nutr.* 2005; **52(supl1):** 2-10.
- **19 Batallés S, et al.** La ecografía bidimensional y doppler color en la identificación preoperatoria del microcarcinoma tiroideo. *Glánd Tir Paratir.* 2007; **(16):** 21-4.

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
Aclidinio, bromuro	Bretaris/Eklira	Almirall	24/05/2012	EPOC	
Amifampridina	Firdapse	Biomarin	23/12/2009	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)	Sí
Axitinib	Inlyta	Pfizer	24/05/2012	Carcinoma de células renales	
Azilsartán	Ippeziv	Takeda	15/12/2011	Hipertensión arterial	
Belatacept	Nulojix	BristolMyers-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	
Catridecacog	NovoThirteen	Novo Nordisk	24/05/2012	Deficiencia congénita de Factor XIII	
Ceftoramina, fosamil	Zinfro	AstraZeneca	21/06/2012	Infecciones bacterianas	
Cobre (⁶⁴Cu), cloruro	Cuprymina	Sparkle	21/06/2012	Radiomarcador	
Condrocitos autólogos (ChondroCelect)	ChondroCelect	Tigenix	05/10/2009	Reparación del cartílago de la rodilla	
Conestat alfa	Ruconest	Pharming Group	28/10/2010	Angioedema hereditario	
Dapagliflozina	Forxiga	BristolMyersSquibb/AstraZeneca	19/04/2012	Diabetes mellitus tipo 2	
Degarelix	Firmagon	Ferring	17/02/2009	Cáncer avanzado de próstata	
Dexmedetomidina	Dexdor	Orion	21/07/2011	Sedación en UCI	Sí
Eribulina	Halaven	Eisai	01/01/2011	Cáncer de mama	Sí
Estiripentol	Diacomit	Biocodex	04/11/2007	Epilepsia mioclónica juvenil	
Everolímús	Votubia	Novartis	02/09/2011	Astrocitoma	
Fampridina	Fampyra	Biogen	20/07/2011	Esclerosis múltiple	

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	Indicación autorizada	Huérfano
Ferumoxitol	Rienso	Takeda	19/04/2012	Anemia por insuficiencia renal	
Fidaxomicina	Dificlir	FGK	05/12/2011	Diarrea por Clostridium difficile	
Glicopirronio, bromuro	Enurev/See-bri/ Tovanor	Novartis	21/06/2012	EPOC	
Ipilimumab	Yervoy	BristolMyers-Squibb	03/07/2011	Melanoma maligno	
Ivacaftor	Kalydeco	Vertex	24/05/2012	Mucoviscidosis (fibrosis quística)	
Meningococo serotipos A, C, W135 e Y	Nimenrix	GlaxoSmithKline	16/02/2012	Vacuna frente a meningococo	
Metiltioninio, cloruro	Proveblue	Provepharm	06/05/2011	Metahemoglobinemia	
Nomegestrol + Estradiol	Zoely	MerckSerono	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
Perampanel	Fycampa	Eisai	24/05/2012	Epilepsia parcial	
Pirfenidona	Esbriet	Intermune	28/02/2011	Fibrosis pulmonar idiopática	Sí
Pironaridina/Artesunato	Pyramax	MMV	20/02/2012	Paludismo	
Pixantrona	Pixuvri	CTI	16/02/2012	Linfoma no Hodgkin	
Regadenoson	Rapiscan	Rapidscan	06/09/2010	Visualización de la perfusión miocárdica	
Rilonaceptz	Arcalyst	Brecon	01/07/2009	Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)	
Rilpivirina	Edurant	JanssenCilag	22/09/2011	SIDA	
Ruxolitnib	Jakavi	Novartis	19/04/2012	Trastornos mieloproliferativos	
Tafamidis	Vyndaqel	Pfizer	21/07/2011	Amiloidosis transtiretina	Sí
Tegafur + Gimeracilo + Oteracilo	Teysuno	Taiho	14/03/2011	Cáncer de estómago	
Teduglutida	Revertive	Nycomed	21/06/2012	Síndrome del intestino corto	Sí
Telavancina	Vibativ	Astellas	19/05/2011	Neumonía nosocomial	
Ulipristal ¹	Esmya	Preglem	15/12/2011	Leiomioma	
Vandetanib	Caprelsa	AstraZeneca	17/11/2011	Cáncer de tiroides	
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	15/12/2011	Melanoma metastático	
Virus gripales A/H5N1 inactivados	Vepacel	Baxter	15/12/2011	Vacuna antigripal prepandémica A/H5N1	
Virus gripales atenuados	Fluenz	Medimmune	27/01/2011	Prevención de la gripe en niños y adolescentes	

¹ Comercializado como Ellaone®, como anticonceptivo de emergencia.

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN ESPAÑA (2012)

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012

Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	Huér-fano	PAM
Abiraterona	Zytiga		↑	↑			♣♣♣	Cáncer de próstata	Janssen Cilag		351
Apixabán	Eliquis						♣	Profilaxis tromboembo-lismo venoso	Bristol Myers Squibb		350
Asenapina	Sycrest						♣	Trastorno bipolar	Lundbeck		351
Belimumab	Benlysta	↑	↑				♣♣♣♣	Lupus eritematoso sisté-mico	Glaxo Smith Kline		350
Corifolitropina alfa	Elonva				↑		♣♣♣	Estimulación ovárica controlada	Schering Plo-ugh		350
¹⁸ F Fluorodopa	Dopacis	↑					♣♣♣	Diagnóstico por imagen	IBA Molecular		350
Linagliptina	Trajenta						♣	Diabetes mellitus de tipo 2	Boehringer Ingelheim		350
Prucaloprida	Resolor	↑					♣♣♣	Estreñimiento crónico femenino	Shire		354
Sinecatequinas	Veregen		↑				♣♣♣	Verrugas genitales	Juste		352
Telaprevir	Incivo	↑	↑				♣♣♣♣	Hepatitis C	Janssen Cilag		351
Ticagrelor	Brilique	↑	↑				♣♣♣	Prevención antitrom-bótica	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 TERAPEÚTICOS

Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio
A. Tracto alimentario y metabolismo	Linagliptina	Trajenta	Boehringer Ingelheim
	Prucaloprida	Resolor	Shire
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	Apixabán	Eliquis	Bristol Myers Squibb
	Ticagrelor	Brilique	Astra Zeneca
D. Terapia dermatológica	Sinecatequinas	Veregen	Juste
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
Juste	Sinecatequinas	Veregen
Lundbeck	Asenapina	Sycrest
ScheringPlugh	Corifolitropina alfa	Elonva
Shire	Prucaloprida	Resolor

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.
Amitifadina (EB-1010, DOV-21947)	Euthymics Bioscience	Amitifadina es un "triple inhibidor de la recaptación", que inhibe la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina y ha mostrado un potencial efecto antidepressivo en modelos animales, en los estudios preclínicos.
Amyvid (florbetapir F 18)	Eli Lilly/Avid Radiopharmaceuticals	Amyvid (florbetapir F 18) es un agente de diagnóstico radiactivo usado para visualizar imágenes cerebrales de placas beta-amiloides en pacientes que están siendo evaluados de enfermedad de Alzheimer y otras causas de deterioro cognoscitivo.
Asunaprevir (BMS-650032)	Bristol-Myers Squibb	Asunaprevir es un un inhibidor selectivo de la proteasa NS3 que está en investigación para el tratamiento de la hepatitis C genotipo 1.
Atopaxar	Eisai	Atopaxar es un inhibidor del receptor activado por proteasa-1 (PAR-1), que ha demostrado efectos antiplaquetarios y antitrombóticos sin prolongación del tiempo de sangrado en modelos experimentales preclínicos y en ensayos de fase II.
Avatrombopag	Eisai	Avatrombopag es un nuevo fármaco agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-R), que estimula la producción de plaquetas y que se encuentra en fase III de ensayos clínicos para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica
BI-201335	Boehringer Ingelheim	BI-201335 es un potente inhibidor selectivo de la proteína del virus de la hepatitis C serina proteasa NS3/NS4A que ha iniciado recientemente los estudios clínicos de fase III.
Cobicistat	Gilead	Es un agente fármacomejorador o "impulsor", que aumenta los niveles en sangre de determinados inhibidores de la proteasa, incluidos atazanavir y darunavir, a fin de permitir la administración de una dosis diaria.
Dalcetrapib	Roche	Dalcetrapib se enfoca al tratamiento de dislipidemia. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Dacomitinib (PF-00299804)	Pfizer	Dacomitinib es un inhibidor oral de tirosina quinasas de la familia HER, que está siendo probado en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).
Dolutegravir	ViivHealthcare/Shionogi	Dolutegravir es un inhibidor experimental (ensayo SPRING-1, un estudio de fase 2b) de la integrasa. A diferencia de otros fármacos de su misma clase, dolutegravir se toma una vez al día y no requiere potenciación, características favorables que se añaden a la potente y rápida eficacia virológica y su actividad frente a cepas del VIH resistentes a los inhibidores de la integrasa de primera generación (raltegravir y elvitegravir).

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO... (continuación)

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Edoxabán	<i>Daiichi Sankyo</i>	Edoxabán es un anticoagulante oral de toma única diaria que inhibe directamente el factor Xa. Se está desarrollando a nivel global como potencial nuevo tratamiento para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular y para el tratamiento y prevención de tromboembolismo venoso recurrente.
Imetelstat	<i>Geron Corporation</i>	Imetelstat (GRN163L), es un fármaco inhibidor de la telomerasa, estudiado en pacientes con cánceres refractarios, sólidos avanzados.
Mavoglurant (AFQ056)	<i>Novartis</i>	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.
MM-121	<i>Merrimack Pharmaceuticals</i>	El MM-121 es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano destinado a combatir las células cancerosas con sobreexpresión o amplificación del receptor ErbB3 (o HER3). En la actualidad, el MM-121 se encuentra en fase I de desarrollo clínico.
Ocrelizumab	<i>Roche</i>	Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína CD20 que marca linfocitos B activados. Los datos de un estudio fase II con ocrelizumab en pacientes afectados por esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), la forma clínica más frecuente de esta patología, muestran una significativa eficacia contra la enfermedad; los resultados obtenidos son indicativos de una alta probabilidad de éxito del programa de fase III.
Orteronel (TAK-700),	<i>Takeda</i>	Es un potente y selectivo inhibidor no esteroídico del enzima 17-alfa-hidroxilasa/17,20-liasa, que está en estudio como fármaco que inhibe la síntesis de andrógenos. Se está estudiando en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración química
Perampanel	<i>Eisai</i>	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 anti-convulsivos en estudios de fase II y III.
Ponatinib	<i>ARIAD Pharmaceuticals</i>	Ponatinib, también conocido como AP24534, es un nuevo múltiple inhibidor de la quinasa (TKI) por vía oral. El objetivo principal de ponatinib es BCR-ABL, una tirosina quinasa anormal que es el sello distintivo de las enfermedades como la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA).
Ruxolitinib	<i>Novartis</i>	Los resultados de los dos estudios fase III demuestran los efectos positivos del inhibidor de la quinasa Janus (JAK) en investigación, INC424 (ruxolitinib) en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis, una neoplasia hematológica con opciones limitadas de tratamiento.
Tasquinimod	<i>Active Bio-tech</i>	Tasquinimod es una quinolina-3-carboxamida de segunda generación que está siendo desarrollada para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico castración-resistente (CRPC).

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO... (continuación)

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
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

Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Capa de células autólogas de mucosa oral sobre una membrana de colágeno	Uretroplastia	Ingeniería tisular combinada	27/04/2012
Suspensión de células autólogas CD34+ formuladas en solución para liberación intramiocárdica	Tratamiento para la mejora de la función cardíaca en pacientes con angina refractaria e isquemia crónica miocárdica	Ingeniería tisular	27/04/2012
Una mezcla de células dendríticas autólogas (DC) pulsadas con una 3 proteína no estructural (NS3), fragmento de virus de hepatitis C y células T activadas	Tratamiento de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C	Terapia celular somática	13/03/2012
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

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)

Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
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 autólogas dendríticas (DCs) compuestas de DCs autólogas maduras electroincorporadas con autólogas RCC IVT RNA y CD40L IVT RNA sintéticas	Tratamiento del carcinoma renal avanzado	Terapia celular somática	25/10/2011
Células madre mesenquimales autólogas	Tratamiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica para mejorar la capacidad en el ejercicio de NYHA clase II y III en pacientes que reciben terapia estándar	Ingeniería tisular no combinada	20/09/2011
Médula ósea alogénica derivada de células osteoblásticas	Tratamiento de fallos en la curación (no unión o unión retrasada) de fracturas óseas	Ingeniería tisular no combinada	01/07/2011
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

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)
N-hidroxi-4-(3-metil-2-(S)-fenil-butirilamino) benzamida	Tratamiento del meningioma	Sirius Regulatory Consulting Limited	D: 06/06/2012
Células autólogas CD34+ transferidas con vector lentiviral conteniendo el gen del síndrome de Wiskott-Aldrich	Tratamiento del síndrome de Wiskott-Aldrich	Fondazione Telethon	D: 06/06/2012
Letermovir	Tratamiento del citomegalovirus en pacientes con deterioro de la inmunidad celular	AiCuris GmbH & Co. KG	D: 06/06/2012
Ácido poliinosin-policitídilico unido con polietilenimina policatiónica	Tratamiento del cáncer de páncreas	Bioncotech Therapeutics S.L.	D: 06/06/2012
1-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il] tieno [3,2-c] piridin-3-il}fenil)-3-(3-fluorofenil) urea	Tratamiento del cáncer de ovario	Abbott Laboratories	D: 06/06/2012
Adenovirus vector asociado conteniendo el gen humano Fas-c	Tratamiento del glioma	Gregory Fryer Associates Ltd	D: 06/06/2012
Células madre hematopoyéticas autólogas transducidas con el vector lentiviral Lenti-D codificador de ABCD1 cDNA humano	Tratamiento de la adrenoleucodistrofia	bluebird bio France	D: 06/06/2012
Pasireotido	Tratamiento de la Hemofilia A	Novo Nordisk A/S	D: 26/04/2012
Pasireotido <i>Signifor</i>	Tratamiento de la enfermedad de Cushing	Novartis Europharm Ltd	D: 08/10/2009 A: 24/04/2012

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (FDA)			
Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
(E)-5-[[[(2,4,6-Trimetoxistiril)-Sulfonil]Metil]-2-Methoxifenil	Prevención de la toxicidad por radiación aguda o Síndrome de Radiación Aguda (ARS)	Onconova Therapeutics, Inc.	D: 01/06/2012
Sustituto autólogo de ingeniería de piel	Tratamiento de pacientes hospitalizados con quemaduras que requieren injerto	Lonza	D: 01/06/2012
Linfocitos citolíticos naturales alogénicos Cnd-109-activados	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Coronado Biosciences, Inc.	D: 01/06/2012
Ciclocreatina	Tratamiento de la deficiencia del transporte de creatina	Lumos Pharma	D: 18/06/2012
Ciprofloxacino liposomal	Control de la fibrosis cística	Aradigm Corporation	D: 01/06/2012
Oxido nítrico	Tratamiento de la hipertension pulmonar persistente en recién nacidos	GeNO, LLC	D: 18/06/2012
Pentoxifilina	Tratamiento de la enfermedad deBehcet	Keck Graduate Institute of Applied Life Sciences	D: 14/06/2012
Perhexilina	Tratamientos de los síntomas moderados a severos de la cardiomiopatía hipertrófica (NYHA clase III o IV)	Heart Metabolics, Ltd.	D: 14/06/2012
Anticuerpo recombinante monoclonal humano contra el receptor lib	Tratamiento de la miositis	Novartis Pharmaceuticals Corp	D: 18/06/2012
Rilotumumab	Tratamiento de cánceres gástricos	Amgen, Inc.	D: 18/06/2012
Ivacaftor <i>Kalydeco</i>	Tratamiento de fibrosis cística 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&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jsenabled=true

COMISIÓN EUROPEA: WEB OFICIAL DE LA COMISIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL).

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm

ORPHANET: PORTAL DE INFORMACIÓN OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL).

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

EURORDIS: FEDERACIÓN EUROPEA DE ASOCIACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS (ESPAÑOL).

<http://www.eurordis.org/es>

C) Otras instituciones y redes internacionales

FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA, ESTADOS UNIDOS). APARTADO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (INGLÉS):

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

PHARMACEUTICALS & MEDICAL DEVICES AGENCY. AGENCIA DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS, DE JAPÓN (INGLÉS):

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>

Nuevos medicamentos en España

DESCRIPCIÓN

A02BC: ANTIULCEROSOS: INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

6866542	EFP	2.25 G 12 SUPOSITORIOS ADULTOS	4,15 €
6866559	EFP	1.375 G 12 SUPOSITORIOS INFANTILES	4,15 €

ESOMEPRAZOL

Medicamentos:

ESOMEPRAZOL QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L.)

6869772	R	EFG	20 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES	12,57 €
6869796	R	EFG	40 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES	25,13 €

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

6860663	R	EFG	20 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	6,28 €
6860731	R	EFG	40 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	12,57 €
6860670	R	EFG	20 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (BLISTER)	12,57 €

A06AX: OTROS LAXANTES

FUCUS

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS FUCUS (ARKOPHARMA)

6851821	EXO	100 MG 50 CAPSULAS	7,49 €
6851838	EXO	100 MG 100 CAPSULAS	12,50 €

GLICEROL

Medicamentos:

SUPOSITORIOS GLICERINA MICRALAX (JOHNSON & JOHNSON)

6865736	EFP	0.9 G 12 SUPOSITORIOS LACTANTES	4,15 €
---------	-----	---------------------------------	--------

A10BG: HIPOGLUCEMIANTES: TIAZOLIDINDIONAS

PIOGLITAZONA

Medicamentos:

PIOGLITAZONA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

6888476	R	CPD AR EFG	30 MG 56 COMPRIMIDOS	66,91 €
6888452	R	CPD AR EFG	30 MG 28 COMPRIMIDOS	33,45 €
6888438	R	CPD AR EFG	15 MG 28 COMPRIMIDOS	21,89 €

B01AC: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)

ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA)

Medicamentos:

ACIDO ACETILSALICILICO CINFA EFG (CINFA)

6813423	R	TLD EFG	100 MG 30 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	1,45 €
---------	---	---------	--	--------

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 al SNS:

AR: Aportación Reducida (10%, hasta un máximo de 4,13 €).

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)

C03BX: OTROS DIURÉTICOS DE ACCIÓN MODERADA

ORTOSIFON

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS ORTOSIFON (ARKOPHARMA)

6885819	EXO	250 MG 100 CAPSULAS	12,50 €
---------	-----	---------------------	---------

C08CA: BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE CALCIO: DIHIDROPIRIDINA

AMLODIPINO

Medicamentos:

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

6798898	R	TLD AR EFG	5 MG 30 COMPRIMIDOS	2,14 €
6799116	R	TLD AR EFG	10 MG 30 COMPRIMIDOS	3,36 €
6055151	R	TLD EFG EC	5 MG 500 COMPRIMIDOS	23,39 €
6055168	R	TLD EFG EC	10 MG 500 COMPRIMIDOS	52,00 €

MANIDIPINO

Medicamentos:

MANIDIPINO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)

6859865	R	AR EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS	8,87 €
6859872	R	AR EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS	14,17 €

C09CA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SÓLOS

CANDESARTAN

Medicamentos:

CANDESARTAN QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L.)

6773291	R	AR EFG	16 MG 28 COMPRIMIDOS	15,56 €
6773345	R	AR EFG	32 MG 28 COMPRIMIDOS	20,97 €
6773307	R	AR EFG	8 MG 28 COMPRIMIDOS	14,27 €

C10AA: HIPOLIPEMIANTE: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA

ATORVASTATINA

Medicamentos:

ATORVASTATINA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA)

6887707	R	EFG	80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	36,84 €
---------	---	-----	----------------------------------	---------

FLUVASTATINA

Medicamentos:

FLUVASTATINA CINFA EFG (CINFA)

6646120	R	TLD EFG	80 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA	20,01 €
---------	---	---------	--	---------

D01AE: OTROS ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

TERBINAFINA (Tópica)

Medicamentos:

FONGEAL (PIERRE FABRE IBERICA)

6773826	R	10MG/G CREMA	30 G	5,28 €
---------	---	--------------	------	--------

D01BA: ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

TERBINAFINA

Medicamentos:

TERBINAFINA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6874295	R	EFG	250 MG 14 COMPRIMIDOS	8,09 €
6874301	R	EFG	250 MG 28 COMPRIMIDOS	16,24 €

D06AX: OTROS ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

FUSIDICO, ACIDO (Tópico)

Medicamentos:

AMIGERMOL (ISDIN)

6804483	R	EXO	2% CREMA	30 G	5,12 €
6804469	R		2% CREMA	15 G	2,89 €
6804452	R		2% POMADA	30 G	5,12 €

G03XC: MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS

RALOXIFENO

Medicamentos:

RALOXIFENO STADA EFG (STADA S.L.)

6876831	R	EFG	60 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	20,64 €
---------	---	-----	----------------------------------	---------

DESCRIPCIÓN (Continuación)

J01MA: QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS:
FLUOROQUINOLONAS

LEVOFLOXACINO

Medicamentos:

LEVOFLOXACINO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)				
6673270	R	EFG	500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	19,62 €
LEVOFLOXACINO QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L.)				
6785850	R	EFG	500 MG 10 COMPR RECUB	19,62 €

J01XA: OTROS ANTIBACTERIANOS: GLUCOPÉPTIDOS

VANCOMICINA

Medicamentos:

VANCOMICINA PFIZER EFG (PFIZER)				
6774212	R	DH CPD EFG	500 MG 1 VIAL POLVO	5,39 €
6774229	R	DH CPD EFG	1000 MG 1 VIAL POLVO	10,77 €

J05AB: ANTIVIRALES: NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS, EXCL
INH. DE TRANSCRIPTASA INVERSA

VALACICLOVIR

Medicamentos:

VALACICLOVIR ARROW EFG (PHARMAGENUS)				
6751787	R	EFG	1 G 21 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR	55,15 €
VALACICLOVIR KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)				
6691328	R	EFG	500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,10 €
6691342	R	EFG	500 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	55,15 €

M01AE: ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE ÁCIDO
PROPIÓNICO

IBUPROFENO

Medicamentos:

IBUPROFENO (ARGININA) RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)				
6725474	R	EFG	600 MG 40 SOBRES GRANULADO	4,14 €
IBUPROFENO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)				
6810903	R	EFG	600 MG 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	1,97 €

M05BA: BISFOSFONATOS

IBANDRONICO,ACIDO

Medicamentos:

ACIDO IBANDRONICO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)				
6804421	R	EFG	150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO	20,79 €
6804438	R	EFG	150 MG 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	39,00 €
ACIDO IBANDRONICO QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L.)				
6856208	R	EFG	150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO	20,79 €
6856215	R	EFG	150 MG 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	39,00 €

N02CC: ANTIMIGRAÑOSOS: AGONISTAS SELECTIVOS DE
RECEPTORES 5-HT1

ZOLMITRIPTAN

Medicamentos:

ZOLMITRIPTAN FLAS PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS)				
6819487	R	EFG	2.5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	22,09 €
6819494	R	EFG	5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	32,19 €
ZOLMITRIPTAN FLAS RATIO EFG (RATIOPHARM)				
6819470	R	EFG	5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	32,19 €
6819456	R	EFG	2.5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	22,09 €

N03AX: OTROS ANTIEPILÉPTICOS

LEVETIRACETAM

Medicamentos:

LEVETIRACETAM APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)				
6869581	R	AR EFG	250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	28,32 €
6869598	R	AR EFG	500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	54,58 €
6869611	R	AR EFG	1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	54,58 €

N06AX: OTROS ANTIDEPRESIVOS

VENLAFAXINA

Medicamentos:

VENLAFAXINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)				
6865545	R	AR EFG	37.5 MG 60 COMPRIMIDOS	10,18 €
6865743	R	AR EFG	75 MG 60 COMPRIMIDOS	20,36 €
6865729	R	AR EFG	50 MG 30 COMPRIMIDOS	6,79 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

N06DA: FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

DONEPEZILO

Medicamentos:

DONEPEZILO QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L.)

6871461	R	DH	CPD	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	32,58 €
6871553	R	DH	CPD	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	32,60 €
6871805	R	DH	CPD	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	65,19 €
6871447	R	DH	CPD	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	65,21 €

R06AX: OTROS ANTIHISTAMÍNICOS, USO SISTÉMICO

DES Loratadina

Medicamentos:

DES Loratadina Actavis EFG (Actavis Spain S.A.)

6874974	R	EFG	5 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,79 €
---------	---	-----	---------------------------------	--------

DES Loratadina Teva EFG (Teva Pharma S.L.U.)

6886748	R	EFG	5 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6,79 €
---------	---	-----	---------------------------------	--------

S01CA: CORTICOSTEROIDES Y ANTIINFECCIOSOS EN COMBINACIÓN

DEXAMETASONA/TOBRAMICINA

Medicamentos:

TOBRAMICINA/DEXAMETASONA BAUSCH & LOMB (BAUSCH & LOMB)

6848890	R	3/1 MG/ML COLIRIO 5 ML	2,76 €
---------	---	------------------------	--------

S01ED: ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS: BETA-BLOQUEANTES

TIMOLOL/MALEATO/DORZOLAMIDA, CLORHIDRATO

Medicamentos:

DORZOLAMIDA/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM)

6836743	R	20/5 MG/ML COLIRIO SOLUCION 5 ML	12,11 €
---------	---	----------------------------------	---------

DORZOLAMIDA/TIMOLOL TEVA (TEVA PHARMA S.L.U.)

6749333	R	20/5 MG/ML COLIRIO SOLUCION 5 ML	12,11 €
---------	---	----------------------------------	---------

V07AB: DISOLVENTES Y DILUYENTES (INCL. SOLUCIONES PARA IRRIGACIÓN)

CELSIOR (GENZYME SL)

Composición: por 100 mililitros

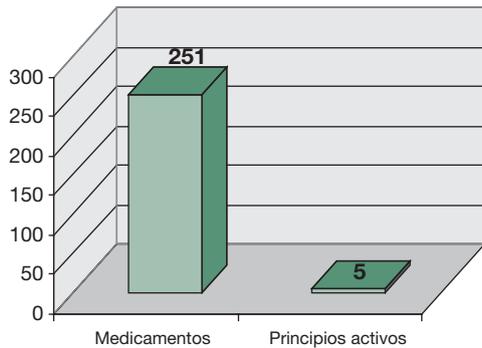
Manitol, 1,09 g
Histidina, 465,00 mg
Lactobionico,acido, 2,87 g
Calcio,cloruro, dihidrato 3,70 mg
Glutamico,acido 294,20 mg
Glutación, 92,10 mg
Magnesio,cloruro hexahidrato, 264,20 mg
Sodio,hidroxido, 400,00 mg
Potasio,cloruro (electrolito), 111,80 mg

Presentaciones:

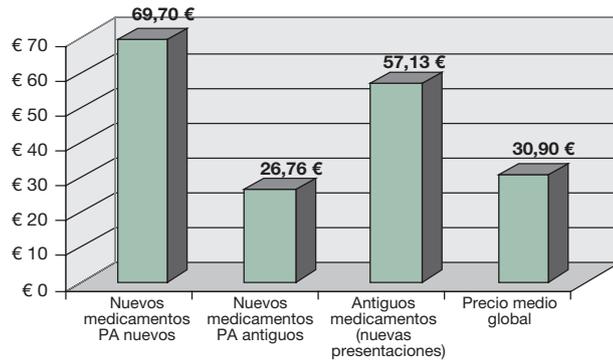
6773277	FR	R	H	4 BOLSAS 1 L SOLUCION CONSERVACION ORGANOS	765,35 €
---------	----	---	---	--	----------

ESTADÍSTICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (Acumulado anual)

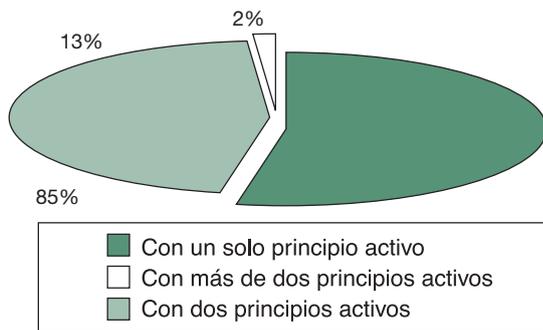
NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



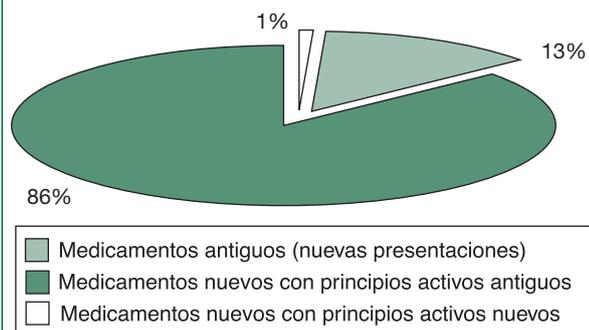
PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



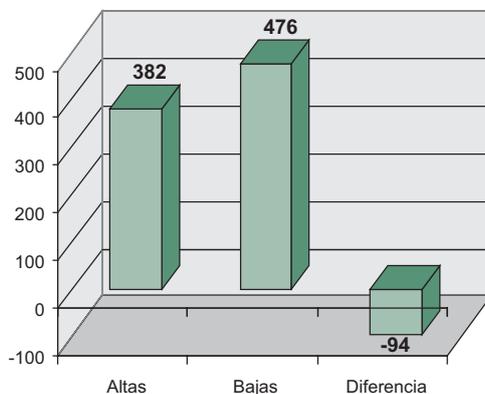
COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



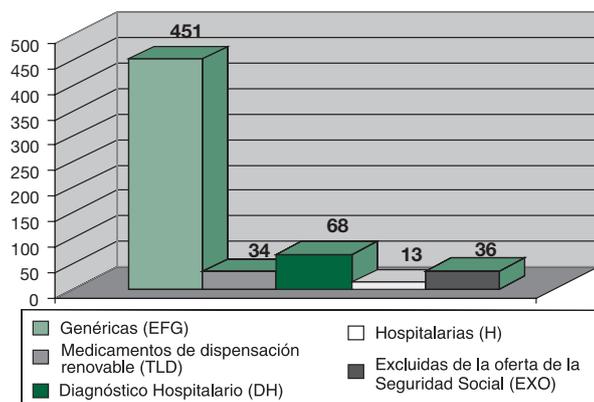
NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS



ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES



PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JULIO-AGOSTO 2012)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6813423	ACIDO ACETILSALICILICO CINFA EFG 100 MG 30 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (CINFA)	B01AC	1,45 €	R	TLD EFG
	6804421	ACIDO IBANDRONICO APOTEX EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO (APOTEX ESPAÑA S.L.)	M05BA	20,79 €	R	EFG
	6804438	ACIDO IBANDRONICO APOTEX EFG 150 MG 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	M05BA	39,00 €	R	EFG
	6856215	ACIDO IBANDRONICO QUALIGEN EFG 150 MG 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	M05BA	39,00 €	R	EFG
	6856208	ACIDO IBANDRONICO QUALIGEN EFG 150 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO (QUALIGEN S.L.)	M05BA	20,79 €	R	EFG
	6804469	AMIGERMOL 2% CREMA 15 G (ISDIN)	D06AX	2,89 €	R	
	6804483	AMIGERMOL 2% CREMA 30 G (ISDIN)	D06AX	5,12 €	R	EXO
	6804452	AMIGERMOL 2% POMADA 30 G (ISDIN)	D06AX	5,12 €	R	
	6055151	AMLODIPINO AUROBINDO EFG 5 MG 500 COMPRIMIDOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	C08CA	23,39 €	R	TLD EFG EC
	6055168	AMLODIPINO AUROBINDO EFG 10 MG 500 COMPRIMIDOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	C08CA	52,00 €	R	TLD EFG EC
	6798898	AMLODIPINO AUROBINDO EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	C08CA	2,14 €	R	TLD AR EFG
	6799116	AMLODIPINO AUROBINDO EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U.)	C08CA	3,36 €	R	TLD AR EFG
NP	6534069	ARATRO EFG 500 MG 3 SOBRES (ARAFARMA GROUP)	J01FA	5,90 €	R	EFG
	6851821	ARKOCAPSULAS FUCUS 100 MG 50 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	A06AX	7,49 €		EXO
	6851838	ARKOCAPSULAS FUCUS 100 MG 100 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	A06AX	12,50 €		EXO
	6885819	ARKOCAPSULAS ORTOSIFON 250 MG 100 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	C03BX	12,50 €		EXO
	6887707	ATORVASTATINA TECNIGEN EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TECNIMEDE ESPAÑA)	C10AA	36,84 €	R	EFG
NP	6796429	CALCIUM SANDOZ D 600 MG CA/400 UI 30 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	A12AX	4,01 €	R	
NP	6796436	CALCIUM SANDOZ D 600 MG CA/400 UI 60 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	A12AX	8,02 €	R	
NP	6796443	CALCIUM SANDOZ D 1200 MG CA/800 UI 30 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	A12AX	8,02 €	R	
	6773291	CANDESARTAN QUALIGEN EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (QUALIGEN S.L.)	C09CA	15,56 €	R	AR EFG
	6773307	CANDESARTAN QUALIGEN EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (QUALIGEN S.L.)	C09CA	14,27 €	R	AR EFG
	6773345	CANDESARTAN QUALIGEN EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (QUALIGEN S.L.)	C09CA	20,97 €	R	AR EFG
	6773277	CELSIOR 4 BOLSAS 1 L SOLUCION CONSERVACION ORGANOS (GENZYME SL)	V07AB	765,35 €	FR R	H

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JULIO-AGOSTO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6874974	DES Loratadina Actavis EFG 5 MG 20 comprimidos recubiertos (Actavis Spain S.A.)	R06AX	6,79 €	R	EFG
	6886748	Desloratadina Teva EFG 5 MG 20 comprimidos recubiertos (Teva Pharma S.L.U.)	R06AX	6,79 €	R	EFG
	6871805	Donepezilo Qualigen EFG 10 MG 28 comprimidos bucodispersables (Qualigen S.L.)	N06DA	65,19 €	R	CPD EFG
	6871553	Donepezilo Qualigen EFG 5 MG 28 comprimidos bucodispersables (Qualigen S.L.)	N06DA	32,60 €	R	CPD EFG
	6871447	Donepezilo Qualigen EFG 10 MG 28 comprimidos recubiertos (Qualigen S.L.)	N06DA	65,21 €	R	CPD EFG
	6871461	Donepezilo Qualigen EFG 5 MG 28 comprimidos recubiertos (Qualigen S.L.)	N06DA	32,58 €	R	CPD EFG
	6836743	Dorzolamida/Timolol Ratiopharm 20/5 mg/ml colirio solución 5 ml (Ratiopharm)	S01ED	12,11 €	R	
	6749333	Dorzolamida/Timolol Teva 20/5 mg/ml colirio solución 5 ml (Teva Pharma S.L.U.)	S01ED	12,11 €	R	
	6869772	Esomeprazol Qualigen EFG 20 MG 28 comprimidos gastroresistentes (Qualigen S.L.)	A02BC	12,57 €	R	EFG
	6869796	Esomeprazol Qualigen EFG 40 MG 28 comprimidos gastroresistentes (Qualigen S.L.)	A02BC	25,13 €	R	EFG
	6860663	Esomeprazol Teva EFG 20 MG 14 comprimidos gastroresistentes (blister) (Teva Pharma S.L.U.)	A02BC	6,28 €	R	EFG
	6860670	Esomeprazol Teva EFG 20 MG 28 comprimidos gastroresistentes (blister) (Teva Pharma S.L.U.)	A02BC	12,57 €	R	EFG
	6860731	Esomeprazol Teva EFG 40 MG 14 comprimidos gastroresistentes (blister) (Teva Pharma S.L.U.)	A02BC	12,57 €	R	EFG
	6646120	Fluvastatina Cinfa EFG 80 MG 28 comprimidos liberación prolongada (Cinfa)	C10AA	20,01 €	R	TLD EFG
	6773826	Fongeal 10mg/g crema 30 g (Pierre Fabre Iberica)	D01AE	5,28 €	R	
	6725474	Ibuprofeno (Arginina) Ratiopharm EFG 600 MG 40 sobres granulados (Ratiopharm)	M01AE	4,14 €	R	EFG
	6810903	Ibuprofeno Actavis EFG 600 MG 40 comprimidos recubiertos (Actavis Spain S.A.)	M01AE	1,97 €	R	EFG
NP	6867303	Inteence 200 MG 60 comprimidos (Janssen-Cilag)	J05AG	489,75 €	R	H
NP	6854198	Kilor 300 MG (40 MG FE) 30 comprimidos solubles (Menarini)	B03AB	14,36 €	R	
	6869581	Levetiracetam Apotex EFG 250 MG 60 comprimidos recubiertos (Apotex España S.L.)	N03AX	28,32 €	R	AR EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JULIO-AGOSTO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6869598	LEVETIRACETAM APOTEX EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N03AX	54,58 €	R	AR EFG
	6869611	LEVETIRACETAM APOTEX EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	N03AX	54,58 €	R	AR EFG
	6673270	LEVOFLOXACINO MYLAN EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	J01MA	19,62 €	R	EFG
	6785850	LEVOFLOXACINO QUALIGEN EFG 500 MG 10 COMPR RECUB (QUALIGEN S.L.)	J01MA	19,62 €	R	EFG
	6859865	MANIPINO KERN PHARMA EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS (KERN PHARMA)	C08CA	8,87 €	R	AR EFG
	6859872	MANIPINO KERN PHARMA EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (KERN PHARMA)	C08CA	14,17 €	R	AR EFG
	6888438	PIOGLITAZONA ACTAVIS EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	A10BG	21,89 €	R	CPD AR EFG
	6888452	PIOGLITAZONA ACTAVIS EFG 30 MG 28 COMPRIMIDOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	A10BG	33,45 €	R	CPD AR EFG
	6888476	PIOGLITAZONA ACTAVIS EFG 30 MG 56 COMPRIMIDOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	A10BG	66,91 €	R	CPD AR EFG
	6876831	RALOXIFENO STADA EFG 60 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA S.L.)	G03XC	20,64 €	R	EFG
NP	6841587	REFACTO AF 3000 UI 1 JERINGA PRECARGADA 4 ML (PFIZER)	B02BD	2100,29 €	FR R	H
NP	6797549	SILVEDERMA 1% CREMA 100 G (ALDO UNION)	D06BA	5,57 €	R	
	6866542	SUPOSITORIOS GLICERINA MICRALAX 2.25 G 12 SUPOSITORIOS ADULTOS (JOHNSON & JOHNSON)	A06AX	4,15 €		EFP
	6866559	SUPOSITORIOS GLICERINA MICRALAX 1.375 G 12 SUPOSITORIOS INFANTILES (JOHNSON & JOHNSON)	A06AX	4,15 €		EFP
	6865736	SUPOSITORIOS GLICERINA MICRALAX 0.9 G 12 SUPOSITORIOS LACTANTES (JOHNSON & JOHNSON)	A06AX	4,15 €		EFP
	6874295	TERBINAFINA COMBIX EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS (COMBIX S.L.)	D01BA	8,09 €	R	EFG
	6874301	TERBINAFINA COMBIX EFG 250 MG 28 COMPRIMIDOS (COMBIX S.L.)	D01BA	16,24 €	R	EFG
	6848890	TOBRAMICINA/DEXAMETASONA BAUSCH & LOMB 3/1 MG/ML COLIRIO 5 ML (BAUSCH & LOMB)	S01CA	2,76 €	R	
	6751787	VALACICLOVIR ARROW EFG 1 G 21 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULAR (PHARMAGENUS)	J05AB	55,15 €	R	EFG
	6691328	VALACICLOVIR KERN PHARMA EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	J05AB	13,10 €	R	EFG
	6691342	VALACICLOVIR KERN PHARMA EFG 500 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (KERN PHARMA)	J05AB	55,15 €	R	EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JULIO-AGOSTO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6774212	VANCOMICINA PFIZER EFG 500 MG 1 VIAL POLVO (PFIZER)	J01XA	5,39 €	R	CPD EFG
	6774229	VANCOMICINA PFIZER EFG 1000 MG 1 VIAL POLVO (PFIZER)	J01XA	10,77 €	R	CPD EFG
	6865545	VENLAFAXINA SANDOZ EFG 37.5 MG 60 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	N06AX	10,18 €	R	AR EFG
	6865743	VENLAFAXINA SANDOZ EFG 75 MG 60 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	N06AX	20,36 €	R	AR EFG
	6865729	VENLAFAXINA SANDOZ EFG 50 MG 30 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	N06AX	6,79 €	R	AR EFG
NP	6868874	XARELTO 15 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BAYER HISPANIA S.L.)	B01AF	84,80 €	R	CPD AR
NP	6057117	XARELTO 15 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BAYER HISPANIA S.L.)	B01AF	212,38 €	R	EC
NP	6868942	XARELTO 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BAYER HISPANIA S.L.)	B01AF	84,80 €	R	CPD AR
NP	6057124	XARELTO 20 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BAYER HISPANIA S.L.)	B01AF	212,38 €	R	EC
	6819487	ZOLMITRIPTAN FLAS PHARMAGENUS EFG 2.5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (PHARMAGENUS)	N02CC	22,09 €	R	EFG
	6819494	ZOLMITRIPTAN FLAS PHARMAGENUS EFG 5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (PHARMAGENUS)	N02CC	32,19 €	R	EFG
	6819456	ZOLMITRIPTAN FLAS RATIO EFG 2.5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (RATIOPHARM)	N02CC	22,09 €	R	EFG
	6819470	ZOLMITRIPTAN FLAS RATIO EFG 5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (RATIOPHARM)	N02CC	32,19 €	R	EFG

SIGLAS EMPLEADAS

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

MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (JULIO-AGOSTO 2012)

CÓDIGO		NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6726792	ST	MONTELUKAST ACTAVIS EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	7-2012
6726761	ST	MONTELUKAST ACTAVIS EFG 4 MG 28 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ACTAVIS SPAIN S.A.)	7-2012
6726785	ST	MONTELUKAST ACTAVIS EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ACTAVIS SPAIN S.A.)	7-2012
6874394	ST	MONTELUKAST RANBAXY EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RANBAXY)	7-2012
6807989	ST	MONTELUKAST TECNIGEN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TECNIMEDE ESPAÑA)	7-2012
9998837	ST	PRAVASTATINA MYLAN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	7-2012
9998844	ST	PRAVASTATINA MYLAN EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	7-2012
9998851	ST	PRAVASTATINA MYLAN EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	7-2012
6585290	ST	PRESINEX 10 MCG/DOSIS NEBULIZADOR NASAL 2.5 ML (CANTABRIA PHARMA)	7-2012
7406969	ST	PRESINEX 10 MCG/DOSIS NEBULIZADOR NASAL 6 ML (CANTABRIA PHARMA)	7-2012
9358662	ST	TAMOXIFENO TORA EFG 20 MG 30 COMPRIMIDOS (TORA LABORATORIES)	7-2012
9364199	ST	TAMOXIFENO TORA EFG 20 MG 60 COMPRIMIDOS (TORA LABORATORIES)	7-2012
6594209	ST	TOPIMYLAN EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	7-2012
6594186	ST	TOPIMYLAN EFG 50 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	7-2012
6806982	ST	TRAMADOL/PARACETAMOL SANDOZ EFG 37.5/325 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ...	7-2012
6568583	ST	VASTENSIUM 20 MG 30 COMPRIMIDOS (BIOMED SL)	7-2012

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS JULIO-AGOSTO 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
664397 ACENAM 1250MG 2x15 COMPR EFERV.....	No facturable 1 febrero 2012
664396 ACENAM 1250MG 15 COMPR EFERV.....	No facturable 1 febrero 2012
692681 ALQUEN 150 MG 20 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
652980 ARTILOG 100 MG 60 CAPSULAS.....	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
824037 BEYCIP FRASCO 100 ML.....	Exclusión SNS desde 1 diciembre 2012
682802 BYDUREON 2 MG INYECTABLE	Necesidad de visado desde 1 de junio 2012
687152 CECLOR 250MG SUSPENS 100ML	Supresión PVP ref
655654 CEMALIT CREMA 30 G	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
653368 CHIROFLU 1 JERINGA	Exclusión SNS desde 1 diciembre 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
961789 DEXIDE 50 CAPSULAS.....	Exclusión SNS desde 1 diciembre 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
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
839282 ENBREL 25MG 4 INYECTABLES 1ML	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
655949 ENBREL 25MG/ML 4 VIALES + 4 JERINGAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
655950 ENBREL 25MG/ML 4 JERINGAS + 8 TOR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
655953 ENBREL 50MG/ML 4 JERIN + 8 TOR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
663133 ENBREL 50MG 4 PLUMAS PREC.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
875039 EPISTAXOL 10 ML.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
653065 FIMARID 5 MG 28 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 diciembre 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
661126 FOSAVANCE 4 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
952382 GINE CANESTEN 10% 5 G.....	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
741975 GLIVEC 100MG 120 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
779652 GLIVEC 100MG 60 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
779660 GLIVEC 400MG 30 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
664460 HARMINA SOLUCION 120 ML.....	Exclusión SNS desde 1 de octubre 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
662980 IRESSA 250MG 3 X 10 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
990093 KESTOISDIN 2% 100 ML	Exclusión SNS desde 1 diciembre 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
669861 NEOBRUFEN RETARD 800 MG 40 COMPR PROLONG..	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
655355 NOLEXE 120 ML	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
986034 NOLVADEX 20 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
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
677504 PARACETAMOL MABO 1 G 40 COMPR	Rehabilitación de registro
677728 PEGASYS 180MCG 4 PLUMAS 0,5 ML	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. 1 de junio 2012
677727 PEGASYS 135MCG 4 PLUMAS 0,5ML	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. 1 de junio 2012
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.
673688 RIBAVIRINA NORMON 200 MG 168 COMPR EFG....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 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
663703 RIBAVIRINA TEVA PHARMA BV 42 COMR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
685831 RILUZOL SUN 50MG 56 COMPRIMIDOS	Suspensión financiación 1 de junio 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
664876 RIVASTIGMINA STADA SOLUCION 120 ML	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
999441 SALVACAM 0.5% GEL 60 G	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 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
662133 STELARA 45MG 1 VIAL	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
665779 STELARA 45MG INY 1 JERINGA	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
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
660235 TASIGNA 200MG 112 CAPSULAS DURAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
665944 TASIGNA 150MG 112 CAPSULAS DURAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662366 TEMODAL 20MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662367 TEMODAL 20MG 20 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662368 TEMODAL 100MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662369 TEMODAL 100MG 20 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662370 TEMODAL 140MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662371 TEMODAL 140MG 20 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662372 TEMODAL 180MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
664203 TEMODAL 5MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
665815 TEMOMEDAC 5MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665816 TEMOMEDAC 20MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665817 TEMOMEDAC 20 MG 20 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665818 TEMOMEDAC 100 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665819 TEMOMEDAC 100 MG 20 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665820 TEMOMEDAC 140 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
665821 TEMOMEDAC 140 MG 20 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665822 TEMOMEDAC 180 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665823 TEMOMEDAC 250 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
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
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

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
664667 TEMOZOLOMIDA TEVA 5MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No Facturable 1 de julio 2012
655898 TERMALGIN 1 G 20 SOBRES	Exclusión SNS desde 1 diciembre 2012
655899 TERMALGIN 1 G 40 SOBRES	Exclusión SNS desde 1 diciembre 2012
833673 TERMALGIN 500 MG 20 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 diciembre 2012
851162 TERMALGIN 650 MG 20 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 diciembre 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. No facturable 1 de mayo 2012
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
744342 ULTRALAN M CREMA 30 G	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
744391 ULTRALAN M CREMA 60 G	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 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 facturable 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
652563 XOLAIR 150MG 1 VIAL.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662443 XOLAIR 75MG 1 JER PREC	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662444 XOLAIR 150MG 1 JER PREC	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
956771 ZANTAC 5 AMPOLLAS.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
885079 ZESTRIL 5 MG 60 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 noviembre 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
ACANDIX (ITALFARMACO)	FLUCONAZOL CUVE (PEREZ GIMENEZ)
ALFUZOSINA ZENTIVA	ALFUZOSINA WINTHROP
AMISULPIRIDA ZENTIVA	AMISULPIRIDA WINTHROP
AMLODIPINO ZENTIVA	AMLODIPINO WINTHROP
ANASTROZOL ZENTIVA	ANASTROZOL WINTHROP EFG
ATORVASTATINA FARMALTER (FARMALTER)	COLATOR (MERCK)
ATORVASTATINA URQUIMIA (PHARMAGENUS)	ATORVASTATINA ALTER FARMACIA
AZITROMICINA ZENTIVA	AZITROMICINA WINTHROP
CALCIUM SANDOZ D 600 MG/400 UI	CALSOURCE D
CETIRIZINA ZENTIVA	CETIRIZINA WINTHROP
CITALOPRAM ZENTIVA	CITALOPRAM WINTHROP
CLARITROMICINA VIR (VIR)	CLARITROMICINA UR EFG (USO RACIONAL)
DOXAZOSINA NEO ZENTIVA	DOXAZOSINA NEO WINTHROP EFG
EBASTINA ZENTIVA	EBASTINA WINTHROP
ENALAPRIL TEDEC (TEDEC MEIJI)	ENALAPRIL RATIO (RATIOPHARM)
ENGERIX B JUNIOR 10 MCG/0.5 ML	ENGERIX B 10 MCG/0.5 ML
FENTANILO MATRIX ZENTIVA	FENTANILO MATRIX WINTHROP EFG
FOSFOMICINA LEVEL (ERN)	SOLUFOS (Q PHARMA)
GABAPENTINA ZENTIVA	GABAPENTINA WINTHROP EFG
GLIMEPIRIDA ZENTIVA	GLIMEPIRIDA WINTHROP
IBUPROFENO FARMALTER (FARMALTER)	IBUPROFENO SANDOZ (SANDOZ)
IBUPROFENO SANDOZ 4% SUSPENSION (SANDOZ)	TERMALFENO (NOVARTIS CONSUMER HEALTH)
IBUPROFENO ZENTIVA	IBUPROFENO WINTHROP
IGAMAD	GAMMA ANTI D GRIFOLS
IGAMPLIA	GAMMAGLOBULINA PASTEUR GRIFOLS
ITRACONAZOL (TARBIS)	ITRACONAZOL UNISENS EFG (UNIVERSAL FARMA)
LANSOPRAZOL CINFAMED (CINFAMED)	LANSOPRAZOL CUVE (PEREZ GIMENEZ)
LANSOPRAZOL TEVA GROUP (TEVA PHARMA)	LANSOPRAZOL RIMAZOL (RIMAFAR)
LANSOPRAZOL TEVA RIMAFAR (TEVA PHARMA)	LANSOPRAZOL (TEVA PHARMA)
LANSOPRAZOL ZENTIVA	LANSOPRAZOL WINTHROP
LERCANIDIPINO ZENTIVA	LERCANIDIPINO WINTHROP EFG
LEVETIRACETAM MYLAN (MYLAN)	LEVETIRACETAM ALENICUM.GALENICUM HEALTH
LOSARTAN ZENTIVA	LOSARTAN SYNTHELABO EFG
METFORMINA ALMUS (ALMUS)	METFORMINA BEXAL EFG (BEXAL)
MICOFENOLATO DE MOFETILO ZENTIVA	MICOFENOLATO DE MOFETILO WINTHROP
MIRTAZAPINA ZENTIVA	MIRTAZAPINA WINTHROP
NEBIVOLOL ZENTIVA	NEBIVOLOL WINTHROP EFG
OLANZAPINA PHARMAGENUS (PHARMAGENUS)	OLANZAPINA ROENBAL (LESVI)
PANTOPRAZOL FARMALTER (FARMALTER)	PANTOPRAZOL RATIOPHARM (RATIOPHARM)
PANTOPRAZOL ZENTIVA	PANTOPRAZOL WINTHROP
PAROXETINA ZENTIVA	PAROXETINA WINTHROP EFG
PRAVASTATINA ALMUS (ALMUS)	PRAVASTATINA ACOSTLAB (ACOST)
QUETIAPINA TEVA (TEVA PHARMA)	QUETIAPINA DAVUR (DAVUR)
QUETIAPINA ZENTIVA	QUETIAPINA WINTHROP
RISPERIDONA ZENTIVA	RISPERIDONA WINTHROP
SERTRALINA ZENTIVA	SERTRALINA WINTHROP
SIMVASTATINA ZENTIVA	SIMVASTATINA WINTHROP
TORASEMIDA ZENTIVA	TORASEMIDA WINTHROP
VALSARTAN HTZ CANTABRIA (CANTABRIA PHARMA)	VACLOR EFG (LICONSA)
VENLAFAXINA RETARD ZENTIVA	VENLAFAXINA RETARD WINTHROP
ZOLMITRIPTAN FLAS RATIO (RATIOPHARM)	ZOLMITRIPTAN FLAS LESVI (LESVI)
ZOLMITRIPTAN FLAS PHARMAGENUS	ZOLMITRIPTAN FLAS VIRTUFON (LESVI)
ZOLPIDEM BEXALABS (BEXAL)	ZOLPIDEM ACOST EFG (ACOST)
ZOLPIDEM ZENTIVA	ZOLPIDEM WINTHROP

MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
ALFAPROST	BIOMED
PENCIAL	BIOMED
RENAGEL	SANOFI AVENTIS
SEBRANE	BIOMED
TEBETANE COMPUESTO	BIOMED

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012

PRINCIPIO ACTIVATORIO	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
ADALIMUMAB	Humira	Abbott Laboratories	Colitis ulcerosa activa de moderada a grave en adultos que hayan tenido respuesta inadecuada al tratamiento convencional incluyendo corticoides, 6-mercaptopurina o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o en las que el tratamiento convencional esté contraindicado
AZTREONAM	Cayston	Gilead	Terapia de supresión de infecciones pulmonares crónicas provocadas por <i>P aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística en pacientes a partir de 6 años.
ESOMEPRAZOL	Axiago	Beta	Uso en niños y adolescentes con úlcera duodenal por <i>H. pylori</i> .
ETANERCEPT	Enbrel	Pfizer	Artritis idiopática juvenil: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis extendida en adolescentes y niños desde dos años que han tenido una respuesta inadecuada o han mostrado intolerancia a metotrexato. • Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o han mostrado intolerancia a metotrexato. • Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada o han mostrado intolerancia a la terapia convencional. No ha sido estudiado en niños menores de dos años.
EVEROLIMUS	Afinitor	Novartis	Cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas sin enfermedad visceral sintomática después de recurrencia o progresión tras tratamiento con un inhibidor de aromataasa no-esteroídico.
EXENATIDA	Byetta	Lilly	Tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en pacientes adultos con sobrepeso cuyo índice de masa corporal sea igual o mayor a 30, que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos
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.

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVATORIO	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
INSULINA GARGLINA	Lantus	Sanofi-Aventis	Ampliación del tramo de edad: diabetes mellitus en niños a partir de los 2 años.
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
MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C, W135, Y	Menveo	Novartis	Nuevo tramo de edad: inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a <i>Neisseria meningitidis</i> de los serogrupos A, C, W135 e Y.
PAZOPANIB	Votrient	Glaxo SmithKline	Sarcoma de tejidos blandos, en adultos con subtipos selectivos de sarcoma avanzado de tejidos blandos que han recibido previamente quimioterapia para enfermedad metastásica o que han progresado en los 12 meses tras terapia (neo) adyuvante.
PEGINTERFERON ALFA-2B	Pegintron	MSD	En combinación con ribavirina y boceprevir (terapia triple): Tratamiento de hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años) con enfermedad hepática compensada que no hayan sido tratados previamente o en los que no haya funcionado un tratamiento previo.
RANELATO DE ESTRONCIO	Osseor Protelos	Rovi Servier	Tratamiento de osteoporosis en hombres con elevado riesgo de fracturas ósea
RIBAVIRINA	Rebetol	MSD	En combinación con boceprevir y peginterferon alfa-2b para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica con genotipo 1 en pacientes adultos (de 18 años de edad y mayores) con enfermedad hepática compensada que no hayan sido tratados previamente o que no hayan respondido a terapias previas.
ROTAVIRUS	Rota Teq	Sanofi Pasteur MSD	Se amplia la edad de los pacientes en su límite superior de 26 a 32 semanas.

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVADOR	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
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.
ZONISAMIDA	Zonegra	Eisai Farmacéutica	Tratamiento en monoterapia de crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recientemente diagnosticada.

PRINCIPIOS ACTIVOS

<p>Δ ABIRATERONA (1) ZYTIGA (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p> <p>ACECLOFENACO (1) SINSUMIN EFG (PHARMINICIO, PAM 351)</p> <p>ACETILCISTEINA (1) ACETILCISTEINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 353)</p> <p>ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA) (1) ACIDO ACETILSALICILICO ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 354) (1) ACIDO ACETILSALICILICO CINFA EFG (CINFA, PAM 355)</p> <p>ALENDRONICO,ACIDO (1) ACIDO ALENDRONICO SEMANAL EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>AMAPOLA DE CALIFORNIA (1) ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>AMLODIPINO (1) AMLODIPINO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 352)</p>	<p>(1) AMLODIPINO AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 355)</p> <p>ANGELICA (ANGELICA ARCHANGELICA) (9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>ATORVASTATINA (1) ATORVASTATINA EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 354) (1) ATORVASTATINA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L, PAM 352) (1) ATORVASTATINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 350) (1) ATORVASTATINA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 355)</p> <p>BETAHISTINA (1) BETAHISTINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>BICALUTAMIDA (1) PROBIC EFG (Q PHARMA, PAM 350)</p> <p>BISOPROLOL (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) (1) ARKOCAPSULAS BREZO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>BRIMONIDINA (1) ALFADINA (BAUSCH & LOMB, PAM 350)</p> <p>BROMAZEPAM (1) BROMAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>BUPRENORFINA (1) FELIBEN (GEBRO PHARMA, PAM 350)</p> <p>CALCIO,ACETATO (1) ACETATO DE CALCIO RENACARE (RENACARE, PAM 354)</p> <p>CALCIO,CARBONATO (2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL CINFA EFG (CINFA, PAM 353) (2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</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>CALCIO,CLORURO</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p> <p>CANDESARTAN</p> <p>(1) CANDESARTAN ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN ALTER EFG (ALTER, PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 355)</p> <p>(1) CANDESARTAN RATIO EFG (RATIO-PHARM, PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>(1) CANDESARTAN STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HCTZ MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 353)</p>	<p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>CARBOPLATINO</p> <p>(1) CARBOPLATINO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>CARDO MARIANO</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>CARRASPIQUE BLANCO</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>CASCARA SAGRADA</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS CASCARA SAGRADA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>CASTAÑO DE INDIAS</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS CASTAÑO DE INDIAS (ARKOPHARMA, PAM 352)</p> <p>CELIDONIA</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>CIPROFLOXACINO</p> <p>(1) CIPROFLOXACINO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 351)</p> <p>CISPLATINO</p> <p>(1) CISPLATINO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>CITALOPRAM</p> <p>(1) CITALOPRAM QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p> <p>CITARABINA</p> <p>(1) CITARABINA ACCORD (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</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>COLECALCIFEROL</p> <p>(2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL CINFA EFG (CINFA, PAM 353)</p> <p>(2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>COMINO DE PRADO</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>DEFLAZACORT</p> <p>(1) DEFLAZACORT CINFA EFG (CINFA, PAM 351)</p> <p>DESLORATADINA</p> <p>(1) DESLORATADINA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 355)</p> <p>(1) DESLORATADINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 354)</p> <p>(1) DESLORATADINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 355)</p> <p>DEXAMETASONA (OFTALMICA)</p> <p>(2) TOBRAMICINA/DEXAMETASONA BAUSCH & LOMB (BAUSCH & LOMB, PAM 355)</p> <p>DICLOFENACO (ANTIINFLAMATORIO TOPICO)</p> <p>(1) DICLOFENACO CINFA (CINFA, PAM 354)</p> <p>DONEPEZILO</p> <p>(1) DONEPEZILO ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO ALTER EFG (ALTER, PAM 352)</p> <p>(1) DONEPEZILO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO CINFA EFG (CINFA, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO FLAS STADA EFG (STADA S.L., PAM 354)</p> <p>(1) DONEPEZILO NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</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>(1) DONEPEZILLO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 355)</p> <p>(1) DONEPEZILLO RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 354)</p> <p>(1) DONEPEZILLO STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILLO TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>(1) LIXBEN EFG (ALTER, PAM 353)</p> <p>DORZOLAMIDA</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 355)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL TEVA (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 355)</p> <p>DOXORUBICINA</p> <p>(1) DOXORUBICINA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>DROSPIRENONA</p> <p>(2) DROSIA NE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIA NE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIA NELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIA NELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p>	<p>EBASTINA</p> <p>(1) EBASTINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>EPLERENONA</p> <p>(1) EPLERENONA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>EPOPROSTENOL</p> <p>(1) DYNOWASE EFG (GEBRO PHARMA, PAM 354)</p> <p>ESCITALOPRAM</p> <p>(1) ESCITALOPRAM RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>(1) ESCITALOPRAM UR EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>ESOMEPRAZOL</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 353)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL ALTER EFG (ALTER, PAM 352)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 354)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 350)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 350)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 355)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL STADA EFG (STADA S.L., PAM 354)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 355)</p> <p>ETINILESTRADIOL</p> <p>(2) BELARA BCFARMA (BCNFARMA, PAM 350)</p> <p>(2) DROSIA NE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIA NE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIA NELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p>	<p>(2) DROSIA NELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) HARMONET BCFARMA (BCNFARMA, PAM 351)</p> <p>EXEMESTANO</p> <p>(1) EXEMESTANO CINFAMED EFG (CINFA, PAM 354)</p> <p>(1) EXEMESTANO MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 351)</p> <p>FENOFIBRATO</p> <p>(1) FENOFIBRATO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 353)</p> <p>FENTANILO (NASAL)</p> <p>(1) INSTANYL (NYCOMED PHARMA S.A., PAM 354)</p> <p>FINASTERIDA (DERMO)</p> <p>(1) FINASTERIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p> <p>(1) MAXPIL EFG (VIÑAS, PAM 350)</p> <p>FLURBIPROFENO</p> <p>(1) STREFEN (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE, S.A., PAM 354)</p> <p>FLUVASTATINA</p> <p>(1) FLUVASTATINA CINFA EFG (CINFA, PAM 355)</p> <p>FUCUS</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS FUCUS (ARKOPHARMA, PAM 355)</p> <p>(3) FARMASUL TISANA (RINTER CORONA, PAM 350)</p> <p>FUSIDICO,ACIDO (DERMATOLOGICO)</p> <p>(1) AMIGERMOL (ISDIN, PAM 355)</p> <p>GABAPENTINA</p> <p>(1) GABAPENTINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 353)</p> <p>GALANTAMINA</p> <p>(1) GALANTAMINA NORMON EFG (NORMON, PAM 352)</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>(1) GALANTAMINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 353)</p> <p>(1) GALANTAMINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>GEMCITABINA</p> <p>(1) GEMCITABINA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>GESTODENO</p> <p>(2) HARMONET BCFARMA (BCNFARMA, PAM 351)</p> <p>GINKGO</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS GINKGO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>GINSENG (PANAX GINSENG)</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS GINSENG (ARKOPHARMA, PAM 354)</p> <p>GLICEROL</p> <p>(1) SUPOSITORIOS GLICERINA MICRALAX (JOHNSON & JOHNSON, PAM 355)</p> <p>GLUTAMICO,ACIDO</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p> <p>GLUTATION</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</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) CANDESARTAN/HCTZ MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 353)</p>	<p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 352)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 352)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>(2) PRITOR PLUS EUROMEDICINES (EUROMEDICINES, PAM 353)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>HISTIDINA</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p> <p>IBANDRONICO,ACIDO</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 355)</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 QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 355)</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 351)</p> <p>IBUPROFENO</p> <p>(1) IBUPROFENO (ARGININA) RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 355)</p> <p>(1) IBUPROFENO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 355)</p> <p>IRBESARTAN</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 352)</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>LACTOBIONICO,ACIDO</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p> <p>LATANOPROST</p> <p>(1) ARULATAN (BAUSCH & LOMB, PAM 354)</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 APOTEX (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL NORMON (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 354)</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>(2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>(2) LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) XALAVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 354)</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>LERCANIDIPINO</p> <p>(1) LERCANIDIPINO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 353)</p> <p>(1) LERCANIDIPINO NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p> <p>LETROZOL</p> <p>(1) LETROZOL BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 353)</p> <p>(1) LETROZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 350)</p> <p>(1) LETROZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 352)</p> <p>LEVETIRACETAM</p> <p>(1) LEVETIRACETAM ACTAVIS GROUP EFG (ACTAVIS GROUP PTC EHF, PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 355)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM JUSTE (JUSTE, PAM 354)</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) LEVETIRACETAM NORMON EFG (NORMON, PAM 352)</p>	<p>(1) LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>(1) TIRBAS EFG (ALTER, PAM 351)</p> <p>LEVOCETIRIZINA</p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA VEGAL EFG (VEGAL FARMACEUTICA, PAM 352)</p> <p>LEVOFLOXACINO</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 354)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO CINFA EFG (CINFA, PAM 354)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 355)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 355)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 354)</p> <p>Δ LINAGLIPTINA</p> <p>(1) TRAJENTA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 350)</p> <p>LORATADINA</p> <p>(1) LORATADINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>LORMETAZEPAM</p> <p>(1) LORMETAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>LOSARTAN</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 352)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>MAGNESIO, CLORURO</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p>	<p>MANIDIPINO</p> <p>(1) MANIDIPINO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 355)</p> <p>(1) MANIDIPINO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>MANITOL</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p> <p>MANZANILLA COMUN (MATRICARIA CHAMOMILLA)</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>MELISA</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>MENTA</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>METAMIZOL</p> <p>(1) METALGIAL (ERN, PAM 354)</p> <p>METFORMINA</p> <p>(1) METFORMINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 354)</p> <p>(1) METFORMINA MYLAN (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>(1) METFORMINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 354)</p> <p>MICOFENOLICO, ACIDO</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 350)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 352)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>NALTREXONA</p> <p>(1) NALTREXONA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>OLANZAPINA</p> <p>(1) OLANZAPINA ALTER EFG (ALTER, 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>(1) OLANZAPINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 350)</p> <p>(1) OLANZAPINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>(1) OLANZAPINA FLAS CINFA EFG (CINFA, PAM 354)</p> <p>(1) OLANZAPINA FLAS QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p> <p>OMEPRAZOL</p> <p>(1) OMEPRAZOL APOTEX (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>(1) OMEPRAZOL URLABS EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 352)</p> <p>ORTOSIFON</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS ORTOSIFON (ARKOPHARMA, PAM 354)</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS ORTOSIFON (ARKOPHARMA, PAM 355)</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>(1) PANTOPRAZOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 354)</p> <p>PARACETAMOL</p> <p>(1) PARACETAMOL ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>(1) PARACETAMOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 352)</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>PERINDOPRIL</p> <p>(1) PERINDOPRIL PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 352)</p> <p>PIOGLITAZONA</p> <p>(1) PIOGLITAZONA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 355)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA NORMON EFG (NORMON, PAM 353)</p> <p>POTASIO,CLORURO (ELECTROLITO)</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</p> <p>PRAMIPEXOL</p> <p>(1) PRAMIPEXOL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>PRAVASTATINA</p> <p>(1) PRAVASTATINA MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(1) PRAVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 352)</p> <p>Δ PRUCALOPRIDA</p> <p>(1) RESOLOR (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 354)</p> <p>QUETIAPINA</p> <p>(1) QUETIAPINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 352)</p> <p>(1) QUETIAPINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>RALOXIFENO</p> <p>(1) RALOXIFENO CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>(1) RALOXIFENO STADA EFG (STADA S.L., PAM 355)</p> <p>RAMIPRIL</p> <p>(1) RAMIPRIL PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>REGALIZ</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p>	<p>REPAGLINIDA</p> <p>(1) REPAGLINIDA EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 352)</p> <p>RIBAVIRINA</p> <p>(1) RIBAVIRINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>RISEDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</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>RODIOLA</p> <p>(1) VITANGO (FERRER FARMA, PAM 353)</p> <p>ROPINIROL</p> <p>(1) ROPINIROL PROLIB SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>RUSCO</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS RUSCO (ARKOPHARMA, PAM 353)</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>SILDENAFILO (UROLOGIA)</p> <p>(1) VIAGRA BCNFARMA (BCNFARMA, PAM 353)</p> <p>Δ SINECATEQUINAS</p> <p>(1) VEREGEN (JUSTE, PAM 352)</p> <p>SODIO,HIDROXIDO</p> <p>(9) CELSIOR (GENZYME SL, PAM 355)</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>SUMATRIPTAN</p> <p>(1) SUMATRIPTAN BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>TACROLIMUS</p> <p>(1) TACROLIMUS STADA EFG (STADA S.L, PAM 350)</p> <p>TAMSULOSINA</p> <p>(1) TAMSULOSINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 353)</p> <p>Δ TELAPREVIR</p> <p>(1) INCIVO (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p> <p>TELMISARTAN</p> <p>(1) PRITOR EUROMEDICINES (EUROMEDICINES, PAM 353)</p> <p>(2) PRITOR PLUS EUROMEDICINES (EUROMEDICINES, PAM 353)</p> <p>TERBINAFINA</p> <p>(1) TERBINAFINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 355)</p> <p>TERBINAFINA (DERMATOLOGICA)</p> <p>(1) FONGEAL (PIERRE FABRE IBERICA, PAM 355)</p> <p>TIMOLOL (OFTALMICO)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 355)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL TEVA (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 355)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL APOTEX (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL NORMON (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L, PAM 350)</p> <p>(2) LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>TOBRAMICINA (OFTAL)</p> <p>(2) TOBRAMICINA/DEXAMETASONA BAUSCH & LOMB (BAUSCH & LOMB, PAM 355)</p>	<p>TOPIRAMATO</p> <p>(1) TOPIRAMATO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L, PAM 350)</p> <p>TORASEMIDA</p> <p>(1) TORASEMIDA RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>TRAMADOL</p> <p>(1) TRAMADOL RETARD COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 351)</p> <p>VALACICLOVIR</p> <p>(1) VALACICLOVIR ARROW EFG (PHARMAGENUS, PAM 355)</p> <p>(1) VALACICLOVIR KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 355)</p> <p>(1) VALACICLOVIR STADA EFG (STADA S.L, PAM 353)</p> <p>(1) VALACICLOVIR TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 352)</p> <p>VALSARTAN</p> <p>(1) ARALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) ARALTER PLUS EFG (ALTER, PAM 351)</p> <p>(1) VALSARTAN APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 353)</p> <p>(1) VALSARTAN MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(1) VALSARTAN PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 354)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p>	<p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>VANCOMICINA</p> <p>(1) VANCOMICINA PFIZER EFG (PFIZER, PAM 355)</p> <p>VENLAFAXINA</p> <p>(1) VENLAFAXINA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>(1) VENLAFAXINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 355)</p> <p>VID ROJA</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS VID ROJA (ARKOPHARMA, PAM 353)</p> <p>ZOLMITRIPTAN</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS CINFA EFG (CINFA, PAM 353)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 355)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 353)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 355)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS STADA EFG (STADA S.L, PAM 352)</p>
---	--	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

ALERTAS RIESGOS AEMPS

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
20 Enero	01/2012	Fingolimod (△ Gilenya): inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo	△ 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.	06/2012
17 Febrero	02/2012	△Victrelis (boceprevir): interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir, darunavir y lopinavir	△ 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 (△ Rasilez, △ Riprazo, △ Rasilez HTC): conclusiones de la revaluación del balance beneficio-riesgo	△ Rasilez △ Riprazo △ Rasilez HTC △ Riprazo HTC △ Rasilamlo Y todos los que contienen IECA o ARAll	Aliskireno, IECA, ARAll	Suspender tratamientos con aliskireno en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan IECA o ARAll. En otros pacientes valorar relación beneficio-riesgo.	Finalización de la revaluación de balance beneficio-riesgo iniciado ante el riesgo asociado al usar aliskireno con IECA o ARAll (hipotensión, síncope, ictus, hipertensión y alteraciones función renal).	28/2011
16 Marzo	04/2012	Ranelato de estroncio (Osseor, Protelos): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso	Osseor, Protelos	Ranelato de estroncio	Suspender y no iniciar nuevos tratamientos en pacientes con TEV o antecedentes y suspender en inmobilizados. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad grave, suspender el tratamiento y no reiniciar.	Se ha revisado el balance beneficio-riesgo confirmando un riesgo incrementado de TEV (introduciéndose nuevas contraindicaciones) y de reacciones dermatológicas graves	2007/17

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
29 Marzo y 10 Mayo	05/2012 y modificación	Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación	Perfalgan, Paracetamol 10mg/ml Actavis, Combinio Pharm, G.E.S., Hospira, Normon, Serraclicinics	Paracetamol	Especificar en mililitros (además de en mg) la dosis a administrar. En pacientes con ≤ 10 kg el volumen a administrar se diluirá hasta 1/10. Para pacientes de ≤ 50 kg, los cálculos de dosificación son en función del peso.	Existen casos de sobredosis con la administración IV en perfusión (confusión entre miligramos y mililitros y cálculo de dosis en función del peso)	--
20 Abril	06/2012	Fingolimod (Δ Gilenya): Conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo	Δ Gilenya	Fingolimod	No se recomienda la coadministración de antiarrítmicos (clases I y III) y fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca, ni el uso en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular. Monitorización cardiovascular en las horas posteriores a la primera administración	Conclusión de revisión del balance beneficio-riesgo. Riesgo de disminución de la frecuencia cardíaca durante las horas posteriores a la primera administración.	01/2012
31 Mayo	07/2012	Brivudina (Brinix, Nervinex y Nervol): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas	Brinix, Nervinex y Nervol; Fluorouracilo Accord, Ferrar Farma, Efundix; Xeloda; Utefos, UFT	Brivudina, Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, Floxuridina, Flucitosina	Seguir estrictamente las contraindicaciones y precauciones de uso recogidas en ficha técnica de brivudina (uso concomitante contraindicado; espaciar administración 4 semanas; interrupción inmediata en caso de administración conjunta accidental).	Administración de brivudina junto a 5-fluoropirimidinas puede provocar un aumento de la toxicidad de estos antineoplásicos. Interacción potencialmente mortal.	--
15 Junio	08/2012	Utilización de Emla crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia	Emla crema	Lidocaína, prilocaína	Seguir instrucciones de aplicación en ficha técnica. Si se usa en superficies extensas evitar uso concomitante de medicamentos que pueden incrementar niveles de metahemoglobina. Indicar al paciente que acuda al médico inmediatamente, si se presentan síntomas o signos sugestivos de metahemoglobinemia.	Notificación de casos de metahemoglobinemia en administración sobre superficies extensas de piel (uso previo a fotodepilación)	--

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
25 Junio	10/2012	Doripenem (Doribax): nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial	Doribax	Doripenem	Revisar en ficha técnica nueva pauta de administración en neumonía nosocomial (incluida la asociada a ventilación mecánica).	Revisión del balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial, modificándose la pauta de administración.	--
25 Junio	11/2012	Trimetazidina (Idaptan, Trimetazidina EFG): restricción de indicaciones	Idaptan, Trimetazidina EFG: Cinfa, Davur, Pensa, Ratiopharm, Rimafar	Trimetazidina	No iniciar nuevos tratamientos de vértigo o tinnitus. En profilaxis de crisis de angina de pecho, utilizar como tratamiento sintomático coadyuvante con alternativas de primera línea. No administrar en enfermedad de Parkinson o alteraciones del movimiento	Tras revisión del balance beneficio-riesgo se concluye que es desfavorable en el tratamiento de vértigo y tinnitus.	--
5 Julio	12/2012	Ambrisentan (△Volibris): contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática	△Volibris	Ambrisentan	Uso contraindicado en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Valorar alternativas terapéuticas en pacientes con FPI que actualmente se encuentren en tratamiento con ambrisentan	Interrupción prematura de un ensayo clínico en pacientes con FPI (tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y reducción en la función pulmonar en pacientes tratados con ambrisentan, respecto a placebo).	--

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga.aem.e

RECOMENDACIONES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS (AEMPS) SOBRE EL USO DE LA CREMA EMLA® (LIDOCAINA/PRILOCAINA) EN FOTODEPILACIÓN

Tal se comentó en estas líneas del PAM, el riesgo de mal uso con esta crema de anestésicos locales ha motivado que la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios informara para corregir este mal uso y evitar graves reacciones adversas, como la descrita en el PAM n° 353, como latidos irregulares, dificultad respiratoria, síntomas neurológicos (convulsiones, coma,..) y cuadros de metahemoglobinemia, que requieren atención médica urgente. Se deben seguir las instrucciones de la ficha técnica y del prospecto y su uso siempre debe ser bajo control médico. En los centros de estética con fotodepilación (o depilación con láser) deben utilizar estos medicamentos tópicos bajo control médico. Es crucial la intervención del farmacéutico en los consejos necesarios ante una prescripción médica, innecesaria, de esta crema Emla®.

A modo de continuación de lo expuesto en estas páginas de la revista PAM, recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado dos notas informativas a este respecto sobre los riesgos en las sesiones de depilación con láser del uso de esta crema con anestésicos en mezcla eutéctica: una nota¹ para profesionales sanitarios y otra nota² dirigida a ciudadanos. Los casos publicados que han ocurrido en España, son muy descriptivos³⁻⁵.

Recomendaciones

Dada la gravedad de los casos notificados y debido al uso frecuente de esta crema antes de la fotodepilación, **la AEMPS desea recordar y recomendar a los posibles usuarios de**

Emla® crema (prilocaína 2,5% y lidocaína 2,5%), especialmente cuando se utiliza para estas técnicas de depilación lo siguiente. Será de gran utilidad que en la farmacia se transmitan estas recomendaciones de uso adecuado:

- **Emla® crema es un medicamento de prescripción médica**, por lo que sólo puede adquirirse en la farmacia con receta médica.
- **Cuando acuda al médico a solicitarle que le recete Emla® crema, coménteles todos los medicamentos que está tomando en ese momento. Algunos medicamentos pueden favorecer la aparición de metahemoglobinemia.**
- **Cuando le hayan prescrito Emla® crema, especialmente antes de una sesión de fotodepilación, tenga muy presente que:**
 - **No debe administrarse más de 60 gramos de producto (2 tubos).**
 - **La extensión de la administración de la crema debe ser inferior a un área máxima de 600cm², esto es un área de 30 x 20 cm (estas dimensiones se corresponden aproximadamente al tamaño de una hoja de papel tamaño folio)**
 - **El tiempo que debe mantenerse aplicada la crema será como mínimo 1 hora y como máximo 5 horas.**
- **Acuda al médico inmediatamente, si tras la administración de Emla® crema empieza a notar dificultad para respirar, mareo y confusión, dolor de cabeza importante, aumento de los latidos del corazón, o coloración azulada de la piel o las mucosas. Advierta al facultativo que le atienda que se ha administrado Emla®.**

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de la piel: riesgo de metahemoglobinemia. Nota informativa MUH (FV), 08/2012, de 15 de junio de 2012. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_08-2012.htm (consultado 05 julio 2012).

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Posibles efectos adversos del uso de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) aplicada sobre superficies extensas de piel. Nota informativa para ciudadanos MUH (FV), 09/2012, de 15 de junio de 2012. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2012/NI-MUH_FV_09-2012.htm (consultado 05 julio 2012).
3. Román L, Buño Soto A, Alcalde Martín MJ, Fernández Calle P, Oliver Sáez P. Mujer de 18 años con metahemoglobinemia tras utilización de crema anestésica tópica. *Rev Lab Clin* 2011; 4 (1): 45-9. Disponible en la página web URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_08-2012.htm (consultado 05 julio 2012).
4. Moreno Higuera M, López Robles MC, Giner Escobar MP, Cantero Hinojosa J. Metahemoglobinemia debida a la administración de anestésico local previa a depilación con láser. *Med Clin (Barc)* 2008; 131 (5): 198-9.
5. Pérez-Caballero Macarrón C, Pérez Palomino AS, Moreno Fernández L. Probable metahemoglobinemia tras la administración de EMLA®. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63 (2): 179-80. Disponible en la página web URL: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/37/37v63n02a13077466pdf001.pdf> (consultado 05 julio 2012).

DORIPENEM (DORIBAX®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Las agencias europeas, como la española, AEMPS, han informado de los cambios acordados en la Unión Europea en la pauta de administración de doripenem® (dosis y tiempo de tratamiento) en el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado1 simultáneamente a otras agencias nacionales y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) las recomendaciones sobre modificaciones de pauta de administración de **doripenem** en cuanto a dosis y tiempo de tratamiento.

Doripenem es un antibiótico carbapenémico autorizado en España desde el año 2008 (**Doribax**®). Doripenem está indicado para el tratamiento en adultos, de las siguientes infecciones:

- Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).
- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones urinarias complicadas.

Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado la revisión sobre su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Dicha revisión se inició tras conocerse los resultados de un ensayo clínico (DORINOS3008) realizado con este medicamento en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, y que fue interrumpido de forma prematura.

El objetivo de dicho estudio era investigar los efectos del tratamiento con doripenem cuando se administra a dosis superiores a las actualmente autorizadas¹. La pauta administrada de **doripenem** fue de 1g cada 8 horas durante 7 días, mientras que el grupo de comparación recibió 1g de **imipenem-cilastatina** cada 8 horas durante 10 días.

La tasa de curación clínica fue inferior en el grupo de pacientes tratados con **doripenem** en comparación con el grupo tratado con **imipenem-cilastatina** (45,6% versus 56,8%; IC95%: -26,3%- 3,8%). La tasa de mortalidad también resultó numéricamente superior en el grupo de pacientes tratados con **doripenem** (21,5% versus 14,8%; IC 95%: -5,0%-18,5%).

La evaluación, en la que también se tuvieron en cuenta el resto de ensayos clínicos, ha concluido, que tanto la dosis como el tiempo de tratamiento actualmente recomendados de **doripenem** para el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) pueden no ser suficientes para obtener los beneficios esperados en los pacientes afectados por esta patología, por lo que establece nuevas recomendaciones de uso.

Recomendaciones

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas recomendaciones de uso de doripenem:

- **Duración del tratamiento: en la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica)**

se establece como duración habitual de tratamiento 10 a 14 días. Para infecciones por patógenos Gram-negativos no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.

- Dosificación: la dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica). Se valorará **administrar 1 g de doripenem cada 8 horas durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista:**
- **Un aumento del aclaramiento renal (particularmente cifras de aclaramiento de creatinina ≥ 150 ml/min) y/o**
- **Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.***
- **Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.**

Para mayor información puede leer la ficha técnica de Doribax® disponible en el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>)

Nota 1. La dosis recomendada hasta ahora de doripenem para el tratamiento de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) es de 500 miligramos cada 8 horas por vía intravenosa a lo largo de un tiempo de perfusión de 1 ó 4 horas. La duración habitual del tratamiento es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente.

Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Doripenem (Doribax): nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial. Nota informativa MUH (FV), nº 10/2012, 25 de junio de 2012. Disponible en la URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_10-2012.htm (consultado 05 julio 2012).

TRIMETAZIDINA (IDAPTAN® Y EFG): RESTRICCIÓN DE INDICACIONES

La Agencia Europea, EMA, ha llevado a cabo una evaluación de la seguridad y de la relación beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas:

- *En la angina de pecho, la trimetazidina debe utilizarse como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea. No deberá de administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento, y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas.*
- *Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable.*

Las agencias nacionales europeas como la española, AEMPS, han informado¹ sobre los resultados de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de trimetazidina.

Trimetazidina se encuentra autorizada en España desde 1985 con el nombre comercial **Idaptan®** y posteriormente como medicamento genérico: **Trimetazidina Cinfa, Davur, Pensa, Ratiopharm** y **Rimafar**) para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y tratamiento adyuvante sintomático de vértigo y tinnitus (ver ficha técnica de Idaptan®). En otros países de la UE también se encuentra autorizada para el tratamiento de alteraciones visuales (pérdida de agudeza visual y defectos de campo visual de origen vascular).

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 finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas en los distintos países de la UE.

Las conclusiones y recomendaciones del CHMP han sido las siguientes:

- Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo de **trimetazidina** no es favorable en el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión.
- En angina de pecho, se utilizará como tratamiento sintomático coadyuvante de segunda línea.

- Además de estas restricciones en las indicaciones, se recomienda contraindicar su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas u otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.
- **Trimetazidina** se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, debiéndose valorar el uso de dosis bajas en estos pacientes ya que en ellos la exposición al medicamento puede ser mayor.
- El tratamiento con **trimetazidina** debe suspenderse permanentemente en el caso de que se presenten alteraciones del movimiento, tales como síntomas de parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblores o inestabilidad en la marcha.

Esta revisión se inició con motivo de los datos de seguridad relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con **trimetazidina**, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha, así como la necesidad de revisar los datos de eficacia del medicamento en sus indicaciones autorizadas. Los síntomas neurológicos mencionados revierten en la mayoría de los pacientes en unos cuatro meses tras la suspensión del tratamiento.

Recomendaciones

Las recomendaciones del CHMP se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión de la UE.

Mientras tanto, **la AEMPS, recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **No iniciar nuevos tratamientos con trimetazidina para el tratamiento de cuadros de vértigo o tinnitus.**
 - **Su uso en angina de pecho* debe ser como tratamiento sintomático coadyuvante de otras alternativas de primera línea cuando el paciente no se controla adecuadamente o en caso de intolerancia a las mismas.**
 - **No utilizar trimetazidina en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas y otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.**
- **Aunque no se considera urgente, se debe revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan actualmente trimetazidina según lo expuesto anteriormente y, valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas.**
 - **Valorar la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada.**
 - **Suspender el tratamiento con trimetazidina en el caso de que el paciente presente alteraciones del movimiento. Si estos síntomas perduran después de cuatro meses después de suspender el tratamiento, la situación clínica del paciente deberá ser valorada por un neurólogo.**

La AEMPS informará puntualmente en el caso de que nuevos datos así lo aconsejen o los criterios de uso de trimetazidina finalmente establecidos en la decisión de la Comisión de la UE fuesen diferentes o adicionales a los expuestos en esta nota informativa.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Trimetazidina (Idaptan, trimetazidina EFG): restricción de indicaciones. Nota informativa MUH (FV), 11/2012, de 25 de junio de 2012, modificada el 27 de junio de 2012. Disponible en la URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_11-2012.htm (consultado 05 julio 2012).

CONSEJOS ESTIVALES: INFORMACIÓN SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR, AÑO 2012

Como en periodos estivales anteriores, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido recomendaciones sobre el uso adecuado de los medicamentos en periodos de canícula, como este verano. No solo debemos saber que hay fármacos que pueden ocasionar fotosensibilidad y quemaduras con la exposición al sol. En ellos se incluye el pictograma Otros pueden reducir la capacidad del organismo humano a responder adecuadamente y en caso de deshidratación incrementar su toxicidad. Se recomienda vigilar los tratamientos de personas polimedicadas, y/o con factores de riesgo. En la tabla recapitulativa que se acompaña, se describen los grupos más importantes de medicamentos de riesgo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las recomendaciones en el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor, como en años anteriores.

En relación a los medicamentos que pueden ocasionar fotosensibilidad y quemaduras con la exposición al sol, recordar que se en el cartón exterior se incluye en pictograma:



En cuanto a diversos aspectos relacionados con el calor y el uso de los medicamentos, se describen a continuación los **mensajes clave** relativos a estos aspectos.

1. Los principales grupos de población en situaciones de calor extremo son los ancianos, los lactantes y los niños, las personas con una afección crónica que requieran medicamentos y las personas dependientes. El aislamiento social también aumenta su fragilidad.

Los ancianos son particularmente vulnerables a causa del deterioro de la capacidad de sentir la sed, por un menor control de la homeostasia del metabolismo hidro-sódico y una disminución de su capacidad de termorregulación mediante la transpiración.

2. En caso de ola de calor algunos medicamentos pueden agravar el síndrome de agotamiento-deshidratación o de golpe de calor, principalmente como los siguientes:
 - Medicamentos que provocan alteraciones en la hidratación y / o trastornos electrolíticos.
 - Medicamentos que pueden afectar la función renal.
 - Medicamentos cuyo perfil farmacocinético puede ser afectado por la deshidratación.
 - Medicamentos que pueden alterar la termorregulación central o periférica.

Los medicamentos que pueden inducir una hipertermia y los medicamentos que indirectamente pueden exacerbar los efectos del calor también debe tenerse en cuenta en el análisis de los factores de riesgo en individuos susceptibles de una menor adaptación al calor (véase la siguiente tabla recapitulativa).

3. La adaptación de un tratamiento con medicamentos en curso debe considerarse caso a caso. En ningún caso está justificado considerar desde el principio, y sistemáticamente, una reducción o interrupción de los fármacos que pueden interactuar con la adaptación al calor del propio organismo.

4. Antes de tomar cualquier decisión terapéutica, es necesario evaluar completamente el estado de hidratación (evaluación clínica, evaluación de la ingesta de líquidos, medición del peso, de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y del balance electrolítico completo con la creatininemia y la evaluación del aclaramiento de creatinina). En caso de persistencia de la ola de calor, debe ser revisado periódicamente el estado de hidratación.

5. Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- a. Revisar la lista de los medicamentos de prescripción médica o de automedicación, utilizados por el paciente, e identificar aquellos que pueden alterar la adaptación del organismo al calor (ver a continuación la **tabla recapitulativa**).
- b. Reevaluar la necesidad de cada uno de los medicamentos y suprimir cualquier medicamento que parezca ser inadecuado o no indispensable; en particular prestar atención a los pacientes mayores en tratamiento con medicamentos neurotóxicos.
- c. Evitar la prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente nefrotóxicos en caso de deshidratación.
- d. En caso de fiebre, evitar la prescripción de paracetamol debido a su ineficacia para tratar la insolación y por el posible empeoramiento de enfermedad hepática, a menudo presente.
- e. Cuando se prescriba un diurético, se debe verificar que la ingesta de líquidos y de sodio están adaptadas.
- f. Recomendar a los pacientes que no tomen ningún medicamento sin consejo médico, incluidos los medicamentos sin receta.

Se sugiere la lectura de estos consejos, incluso poder disponer del texto para cualquier tipo de consulta relativa a estos aspectos.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Información sobre el buen uso de los medicamentos en caso de ola de calor, año 2012. Nota informativa AEMPS, nº 6/2012 de 6 de julio de 2012. Disponible en la URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/ola_calor-2012.htm (consultado 06 julio 2012).

TABLA RECAPITULATIVA			
1- MEDICAMENTOS SUSCEPTIBLES DE AGRAVAR EL SÍNDROME DE AGOTAMIENTO-DESHIDRATACIÓN Y EL GOLPE DE CALOR			
Medicamentos que provocan alteraciones de la hidratación y electrolitos	Diuréticos, en particular los diuréticos del asa (furosemida, etc)		
Medicamentos susceptibles de alterar la función renal	AINE (inclu. salicilatos >500mg/día, AINE clásicos e inhibid. selectivos de la COX-2) IECA y Antagonistas de los receptores de angiotensina II Sulfamidas Indinavir Aliskireno Anti-aldosteronas En general todos los medicamentos conocidos por su nefrotoxicidad (p.ej., aminoglucósidos, ciclosporina, tacrólimus, contrastes yodados, etc)		
Medicamentos cuyo perfil cinético puede ser alterado por la deshidratación	Sales de litio Antiarrítmicos Digoxina Antiepilépticos (topiramato, zonisamida, etc) Biguanidas y sulfamidas hipoglucemiantes Estatinas y fibratos		
Medicamentos que pueden impedir la pérdida calórica	A nivel central	Neurolépticos Medicamentos serotoninérgicos (antidepresivos imipramínicos e ISRS, triptanos, ciertos opiáceos (dextrometorfano, tramadol)	
	A nivel periférico	Medicamentos con propiedades anticolinérgicas	Antidepresivos imipramínicos Antihistamínicos de primera generación Algunos antiparkinsonianos Algunos antiespasmódicos, en particular aquellos de la esfera urinaria Neurolépticos Disopiramida Pizotifeno Atropina Algunos broncodilatadores (ipratropio, tiotropio) Nefopam
		Vasoconstrictores	Agonistas y amins simpaticomiméticas Algunos antimigrañosos (triptanes y derivados del cornezuelo de centeno, como ergotamina).
		Medicamentos que limitan el aumento del gasto cardíaco	Diuréticos Beta-bloqueadores
	Por modificación del metabolismo basal	Hormonas tiroideas	
2- MEDICAMENTOS QUE PUEDEN INDUCIR UNA HIPERTERMIA (en condiciones normales de temperatura o en caso de ola de calor)			
Neurolépticos Agonistas serotoninérgicos			
3- MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AGRAVAR LOS EFECTOS DEL CALOR			
Medicamentos que pueden bajar la presión arterial	-Todos los antihipertensivos -Antianginosos		
Medicamentos que alteran el estado de vigilia			

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SE-V-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 1731/2007 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE n.º 222 de 14 de noviembre de 2007) entró en vigor el 2 de noviembre de 2007. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SE-V-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 'ra'es** (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. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Donde conseguir tarjetas amarillas Consultando a su Centro correspondiente del SE-V-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del Catálogo de Medicamentos y en las páginas de Internet <http://portal.arma.com> y <http://aemps.es> **UsoHumano/docs/directorio.pdf**

Donde consultar las fichas técnicas prospectos de los medicamentos En la página web de la AEMPS <http://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 en absoluto se les debe así nombrar directamente lo descrito en el texto

9ª ACCIÓN CENTRADA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS; SERVICIO DE DISPENSACIÓN DE BIFOSFONATOS (VI)

Retomemos la situación, ...

2º escenario

Mujer de 55 años acude a la farmacia a recoger su tratamiento habitual RISEDRONATO semanal Cinfa y NATECAL® D comprimidos masticables. Además nos solicita Ácido Fólico comp., para un mes de tratamiento, para la anemia que le han diagnosticado.

Nos pregunta si puede tomar un comprimido de RISEDRONATO que le ha quedado en la caja del mes anterior,...

Conociendo el procedimiento para el Servicio de Dispensación estableceremos el dialogo con el paciente en el trascurso del cual conoceremos su respuesta y la situación real:

1. Obtención de información sobre el paciente y su farmacoterapia.

- Es el propio paciente quien solicita los tratamientos.
- El paciente nos comenta que va a iniciar el tratamiento con Acido fólico, por tanto, de una Dispensación de inicio de tratamiento. Recordemos que nuestro objetivo, en este caso, será conocer el conocimiento o la información que tiene el paciente sobre el correcto Proceso de Uso del medicamento, para en caso necesario facilitársela (Figura 1).

Figura 1- Información relacionada con el correcto proceso de uso del Acido fólico

- El paciente nos refiere que continúa el tratamiento para la osteoporosis; se trata de una Dispensación de repetición o continuación del tratamiento, en cuyo caso intentaremos conocer cuál es la percepción que tiene la paciente en cuanto a la seguridad y efectividad del tratamiento. El paciente nos refiere que:

- Lleva más de un año en tratamiento para la osteoporosis y está esperando los resultados de la densitometría ósea.
- Se le olvidó tomar el RISEDRONATO al modificar el hábito que sigue como recordatorio, los lunes.
- Toma el calcio por la noche todos los días antes de acostarse

2. Evaluación de la información.

Recordemos que cualquier suceso que no concuerde con una situación esperada o aceptada por el paciente respecto a la farmacoterapia, le denominamos **Incidencia**.

En este caso verificaremos con el paciente la situación que ha impedido la toma del Risedronato y si se trata de una práctica repetida. Hemos identificado una causa (PRM: **incumplimiento**) que puede incidir negativamente en el resultado de la farmacoterapia. Por ello, a la espera del valor de la DMO, podremos señalar en consecuencia el

Consideraciones a tener en cuenta para garantizar el adecuado proceso de uso del ÁCIDO FÓLICO.

Es la primera vez que la paciente va a utilizar el medicamento. Intentaremos confirmar aquello de lo que ya le habrá informado el especialista, sabiendo responder a preguntas similares a las siguientes:

• ¿Sabe para qué lo va a usar?

Trastornos por déficit o aporte insuficiente de ácido fólico, principalmente: anemia megaloblástica, defectos del tubo neuronal, enfermedad celíaca, dieta inadecuada; síndrome de malabsorción.

• ¿Sabe cuánto ha de usar?

Las dosis varían entre 2,5-20 mg/24 h.

Anemia megaloblástica: inicialmente, 10-20 mg/24 h, durante 4 meses; mantenimiento, 2,5-10 mg/24 h. Excepcionalmente se ha utilizado 15 mg/24 h.

La instrucción del médico es 10 mg/24 h.

• ¿Sabe durante cuánto tiempo lo va a usar?

La duración del tratamiento depende del diagnóstico. En este caso la prescripción del médico es de 30 días.

• ¿Sabe cómo lo va a usar?

El Ácido fólico puede tomarse en una sola toma sin verse afectada su absorción intestinal por la presencia de alimentos.

Más información en Bot PLUS

Figura 1. Información relacionada con el correcto proceso de uso del Acido fólico

riesgo de una falta de efectividad del tratamiento (rRNM).

3. Actuación o Intervención, en caso de Incidencia.

En esta situación intervendremos facilitando información relacionada con la importancia que tiene cumplir el tratamiento y sus consecuencias.

En todo caso, nuestra actuación será dispensar los tres medicamentos con la IPM y educación sanitaria, insistiendo en:

- La toma del Acido fólico siempre tras el desayuno, durante un mes.
- El cumplimiento del bifosfonato, en ayunas al levantarse, todos los lunes aunque esté fuera de casa.
- Mantener la toma correcta del calcio con vitamina D, por la noche 1-2 horas después de la cena.

4. Registro de la actuación e Intervención, si procede.

Este segundo escenario lo podemos registrar en Bot PLUS como mostramos a continuación (Figura 2):

Podemos acceder, con un clic sobre el icono de Alertas, al contenido de la interacción que aparece y gestionarla con la información que tenemos del paciente en concreto (Figura 3). En nuestro caso no existe tal posibilidad ya que el paciente utiliza la pauta horaria correcta.

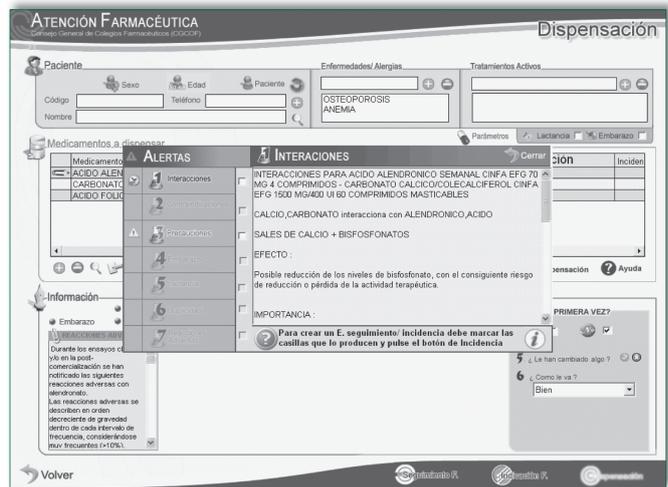


Figura 3. Pantalla de Alertas por interacción bifosfonato -sales de calcio.

Procederemos a registrar la Incidencia generada al identificar PRM de incumplimiento (Figura 4), y en caso de tratarse de una practica habitual señalaríamos r - RNM .

Para finalizar seleccionaremos la actuación realizada (Figura 5).

NUEVO MATERIAL VIRTUAL

La aplicabilidad práctica de los Servicios asistenciales en la farmacia comunitaria es uno de los aspectos especialmente considerado en la elaboración de los contenidos formativos y el desarrollo anual de las Acciones del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica.

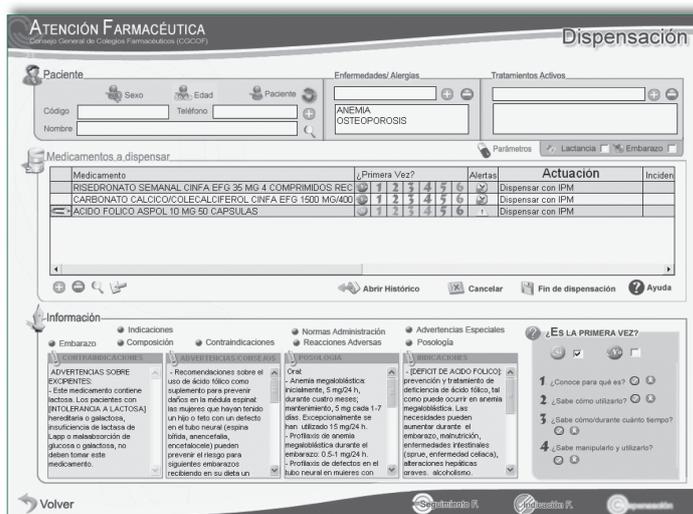


Figura 2. Servicio de Dispensación. Alerta de interacción por pauta horaria.

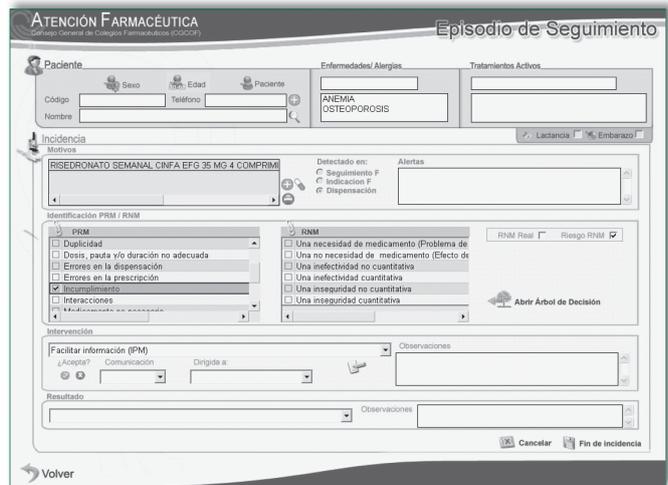


Figura 4. Pantalla para el registro de una Incidencia en el Servicio de Dispensación de Bot PLUS.

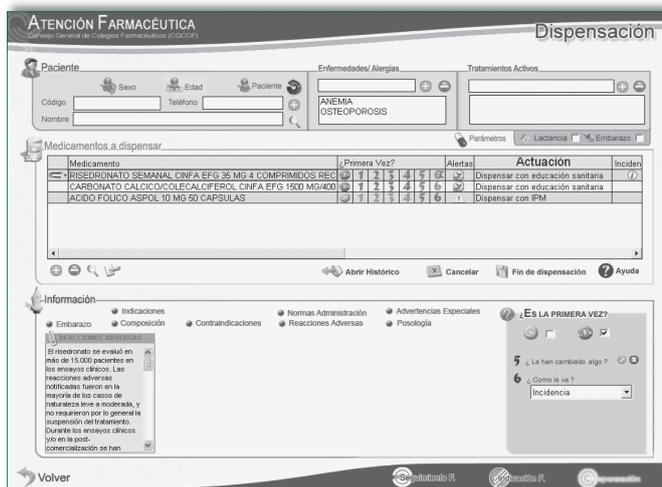


Figura 5. Registro definitivo del Servicio de Dispensación de Bot PLUS

En este 2012 y con motivo de la 9ª Acción, dentro del material documental virtual alojado en la plataforma de formación on line (Figura 6), se han incluido dos propuestas con casos interactivos a los que podemos acceder partiendo de una situación habitual en la farmacia comunitaria:

1. Un caso práctico Servicio de Dispensación (señalado con el número 1) para poder conocer **DE FORMA COMPLETAMENTE AUTOMÁTICA** cómo registrar un caso utilizando **Bot PLUS** como sistema de soporte y ayuda, partiendo de un caso tipo (Figura 7 y 8). Al final de la demostración podemos realizar un nuevo caso para completarlo individual-

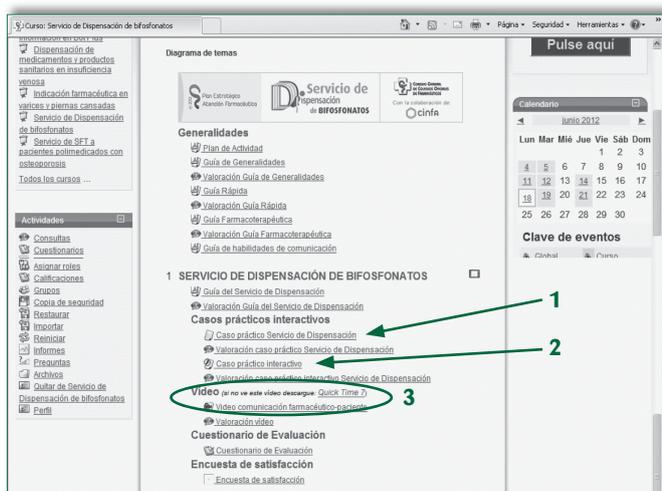


Figura 6. Material formativo on line: portalfarma.com

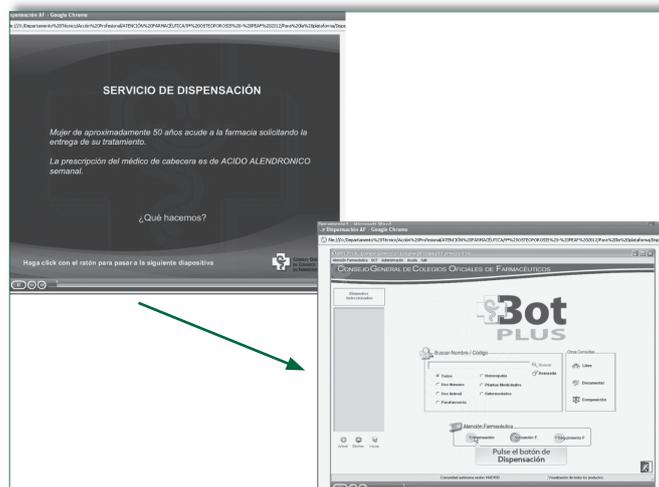


Figura 7. Caso práctico para el registro en Bot PLUS

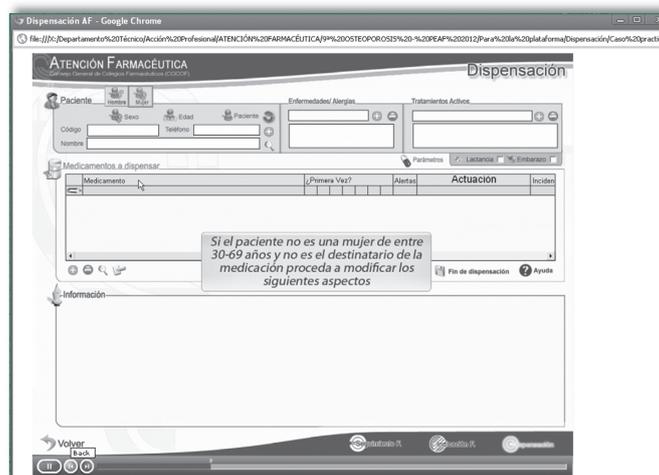


Figura 8. Inicio de la DEMO: registro en el Servicio de Dispensación en Bot PLUS

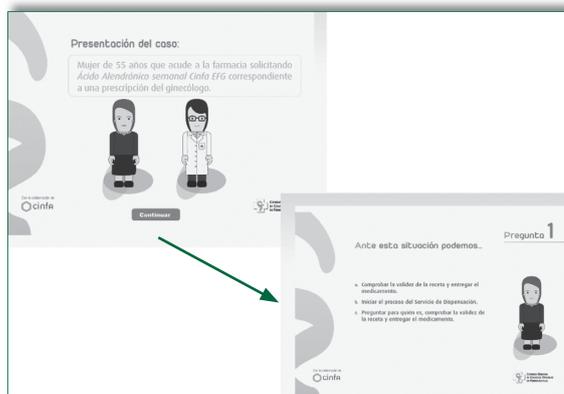


Figura 9. Caso práctico interactivo del proceso correspondiente al Servicio de Dispensación

- mente, como propuesta de ejercicio personalizado.
- Un caso práctico interactivo (señalado con el número 2) , podemos conocer cómo llevar a cabo el procedimiento correspondiente al Servicio de Dispensación, al ir contestando las preguntas de las situaciones propuestas con un caso real de la farmacia , en un test interactivo (Figura 9)
 - Por último y como parte de estas novedades virtuales, disponemos del acceso a un video

(señalado con el número 3) centrado en la demostración de las habilidades de comunicación entre el farmacéutico y el paciente como material práctico asociado al documental teórico

IMPORTANTE: se ha ampliado el plazo hasta el **15 DE SEPTIEMBRE**, fecha límite para enviar el cuestionario de evaluación y los casos desde Bot PLUS a través de la plataforma de formación on line (Figura 10).

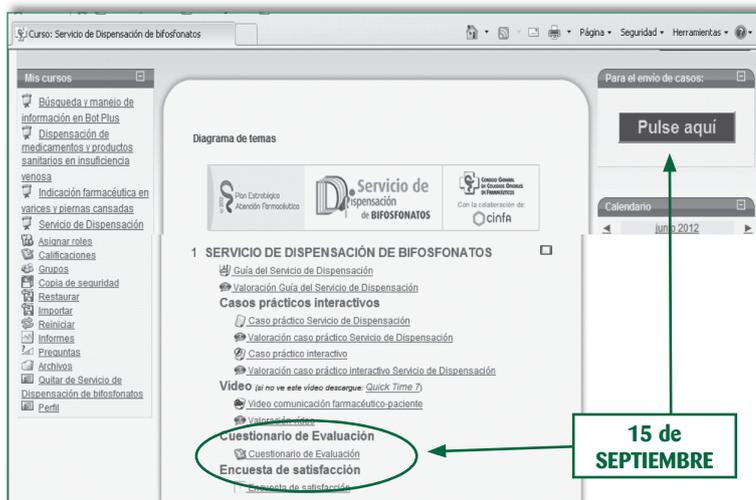


Figura 10. Acceso al Cuestionario de Evaluación del Servicio de Dispensación de bifosfonatos y al sistema para el envío de casos, desde la plataforma on line.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

- La Acción se ha puesto en marcha en **marzo de 2012 y durará hasta el 15 de septiembre.**
- El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha declarado esta Acción "Actividad de interés sanitario".
- **La Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias** de la Comunidad de Madrid, a través de la Agencia Lain Entralgo para la formación, investigación y estudios sanitarios ha otorgado:

- o **9,2 créditos** a la actividad formativa relacionada con el Servicio de Dispensación de Bifosfonatos.
- o **9,2 créditos** a la actividad formativa relacionada con el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes polimedcados con osteoporosis

- Para optar a tal acreditación son dos los requisitos indispensables:
 - Superar cada uno de los cuestionarios de evaluación correspondientes a cada Servicio, **antes del 15 de septiembre 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 15 de septiembre de 2012**:
 - o 5 relacionados con el Servicio de Dispensación de bifosfonatos
 - o 1 relacionado con el Servicio de SFT a paciente polimedcado con osteoporosis

Verrugas

CONCEPTO

Son lesiones cutáneas epiteliales hiperqueratósicas frecuentes y contagiosas. Están circunscritas y son de naturaleza benigna. Pueden asentar en cualquier parte de la superficie cutánea, aunque las formas más comunes se localizan en las manos y en los dedos, más raramente en la cara.

Las verrugas pueden aparecer de forma aislada o formando agrupaciones más o menos extensas, lo que indican claramente su origen autoinoculante. El aspecto externo, así como su tamaño está relacionado con la localización y, especialmente, por el nivel de irritación cutánea de la zona. No obstante, suelen consistir en nódulos bien delimitados, de superficie rugosa, redondeados (irregulares, en ocasiones) y de coloración gris clara, amarilla, parda o negro-grisácea.

Tras la aparición de pequeñas lesiones, en forma de mínimas pápulas de formas regulares y redondeadas, siguen creciendo hasta alcanzar tamaños variables según la localización, aunque raramente superan 0,5 cm (salvo las plantares, que pueden alcanzar hasta 3 cm).

El curso clínico de las verrugas es muy variable. Suelen remitir por completo en meses, pero pueden persistir durante años y reaparecer en el mismo lugar o en otra zona. Algunas verrugas llegan a malignizarse. Las formas habituales de presentación clínica son:

Verruga vulgar

Se trata de excrescencias circunscritas del mismo color de la piel, con superficie córnea y tacto rasposo. Pueden aparecer en cualquier superficie cutánea y se localizan preferentemente en el dorso de las manos y de los dedos; menos frecuentemente aparecen en cara, cuello y cuero cabelludo. Aparecen más comúnmente en las áreas frecuentemente sometidas a traumatismos, tales como dedos, codos o rodilla, aunque pueden encontrarse en cualquier lugar, como la cara.

Las verrugas situadas alrededor de las uñas (periungueales) son frecuentes. Otro tanto sucede con las verrugas plantares, localizadas en la planta del pie, cuya forma aplanada se debe a la presión. Pueden llegar a ser muy dolorosas.

Por su parte, las verrugas filiformes son estrechas, en forma de ramas, que se suelen localizar en los párpados, la cara, el cuello o los labios.

Verruga plantar

Forman lesiones dolorosas que aparecen en número variable en las plantas de los pies, con aspecto similar a las callosidades. Es común la presencia de múltiples puntos negros en su superficie como consecuencia de las trombosis capilares a ese nivel; de hecho, si se raspan producen un leve sangrado, en forma de puntitos. En ocasiones se agrupan dando lugar a placas engrosadas con superficie granulosa que se denominan verrugas en mosaico. Son dolorosas si se las comprime y especialmente con presión horizontal o pellizcándolas.

Verrugas planas

Son lesiones ligeramente elevadas, de 2-4 mm de diámetro, de color amarillento y que destacan poco en la piel. Son blandas y suaves al tacto, y frecuentemente aparecen en la cara y el dorso de las manos.

Verrugas venéreas o genitales

Los **condilomas acuminados** (*condylomata acuminata*) son formaciones verrugosas y vegetantes de tamaño y coloración variables, que se asientan en las regiones genital y perianal, aunque también pueden observarse en el pene, que es la localización más frecuente en el varón, o la vulva o la vagina en el caso de la mujer. Suelen manifestarse inicialmente como pequeñas verrugas de color gris claro, aunque pueden progresar hasta alcanzar un gran tamaño. Incluso en los casos donde no se produce una tumoración excesiva, suelen provocar prurito y sangrado, además de

ser un componente obviamente antiestético. El curso clínico de la infección es poco predecible, ya que una vez aparecidas las primeras verrugas, éstas puedan volver a desaparecer (regresión), estabilizarse o crecer de forma variable. En cuanto a las manifestaciones clínicas, el proceso puede dividirse en:

- **Infección asintomática.** Aunque la mayoría son asintomáticas, algunos pacientes pueden experimentar picor, escozor, dolor y malestar con las verrugas anogenitales.
- **Clínica clásica.** Los condilomas aparecen como masas rosadas, carnosas, vegetantes, en forma de cresta. Se localizan en zonas húmedas genitales, como el surco balano-prepucial o el introito vaginal. Existen localizaciones genitales que se pueden extender al recto. Por otro lado, las localizaciones en el meato y uretra distal producen síntomas como disuria, polaquiuria y uretrorragia.
- **Infección subclínica.** Afecta al cérvix uterino y los condilomas no son visibles en una inspección rutinaria. En los condilomas acuminados se pueden producir cambios displásicos, que son sinónimos de alteraciones premalignas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las verrugas comunes (verruga vulgar) son prácticamente universales en la población. Los diversos estudios poblacionales realizados han ofrecido datos discordantes, con valores de prevalencia general entre un 1% y un 13%, según la localización geográfica. Se pueden producir a cualquier edad, pero son poco frecuentes en la lactancia, su frecuencia aumenta en la niñez hasta que alcanza un punto máximo en la adolescencia (4-24%) y luego su prevalencia disminuye drásticamente, siendo raras en ancianos. Los condilomas son más frecuentes en jóvenes sexualmente activos (20-24 años).

Las verrugas tienen un origen infeccioso y son intensamente contagiosas. Se transmiten por contacto, tanto directo como indirecto (fómites, ropas). También puede producirse por diseminación a otras áreas en un mismo paciente. No son

raros los contagios a través de baños públicos y piscinas. También se considera que los pescadores, carniceros y otras personas que manejan carne tienen un riesgo mayor de adquirir verrugas grandes y numerosas en las manos. El período de incubación es variable (2-20 meses), aunque lo más común es de tres a cuatro meses.

Por su parte, el condiloma acuminado es la más común de las infecciones de transmisión sexual (ITS) de los países desarrollados. En este sentido, se estima que el 50% de la población sexualmente activa en Estados Unidos se encuentra infectada, y porcentajes no muy inferiores están afectados en Europa. Aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas, la enfermedad se llega a manifestar en términos clínicos hasta cerca del 2% de la población general y hasta el 25 % de los pacientes VIH positivos. El elevado porcentaje de pacientes asintomáticos facilita la diseminación de la enfermedad. La vía de transmisión es, como se ha indicado, fundamentalmente mediante contactos sexuales; sin embargo, son posibles otras vías, como la autoinoculación (extensión de las lesiones) o el contagio mediante dispositivos de exploración ginecológica mal esterilizados o artículos de aseo personal, como toallas húmedas usadas previamente por personas infectadas, baños compartidos, sauna, jacuzzis, etc.

Los VPH son muy resistentes a las condiciones ambientales (temperatura, nitrógeno líquido, agentes clorados, como el de las piscinas) y la contaminación se puede hacer por contacto por medio del agua, lencería. La transmisión del PVH por medio de la sangre, lactancia y saliva no está probada; por su parte, la transmisión madre-hijo de una madre portadora de VPH genital puede ocurrir ya sea en el útero, a través de la placenta o en el parto y también puede aparecer tarde en la infancia. En el lactante la infección oral por PVH del tipo 6 u 11 es responsable de la papilomatosis laríngea juvenil que puede comprometer la vida del paciente

ETIOLOGÍA

El agente causal de las verrugas es el papilomavirus humano (PVH), que constituyen un

subgrupo de los *Papoviridae*; se trata de virus con ADN, habiéndose descrito más de 100 genotipos diferentes. La replicación vírica solamente tiene lugar en el epitelio completamente diferenciado, y la proliferación posterior da lugar a una pápula o placa verrugosa. No obstante, el PVH puede permanecer latente dentro de las células epiteliales sin ejercer ningún efecto visible. La manifestación de las verrugas es variable y depende del tipo de PVH implicado y la zona anatómica.

Las infecciones más comunes en las manos y los pies están causadas por el tipo 2 de PVH, aunque los tipos 1, 4, 27 y 57 también se encuentran con cierta frecuencia. Las verrugas planas son causadas por el VPH tipos 3 y 10.

Los tipos 6 y 11 son considerados como los agentes etiológicos primarios del condiloma acuminado (causan más del 90% de todos los casos). Por su parte, los PVH 16, 18, 31, 33, 35, etc., son asociados con cánceres cervicales y anales. El período de incubación varía entre uno y seis meses.

No está clara la importancia relativa de la inmunidad en el desarrollo de las verrugas. Como hay partículas virales en el epitelio externo (capa granulosa y superiores), resulta poco probable que alcancen la suficiente profundidad como para comportarse como antígenos eficaces. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos por enfermedad (sida, etc.) o farmacológicamente (prevención del rechazo en trasplante de órganos) se pueden producir infecciones cutáneas generalizadas por el virus del papiloma humano, entre otros, lo que sugiere que los mecanismos inmunes pueden ser importantes.

Aún no se ha explicado la desaparición espontánea de verrugas múltiples en los pacientes con un sistema inmunológico normal, que desarrollan una inmunidad posterior para toda la vida.

TRATAMIENTO

En muchos casos, las verrugas desaparecen sin ningún tratamiento: hasta un 30% en los primeros seis meses y un 65% en los dos primeros años. Muy pocas verrugas permanecen más de cinco años.

Por el momento, no existe ningún tratamiento antivírico específico para el PVH, más allá de las vacunas específicas para la prevención del cáncer de útero asociado al PVH. Por ello, los diferentes tratamientos de que se disponen buscan destruir todas las células infectadas por el virus o lograr que el propio sistema inmune del individuo lo realice. Consecuentemente, el objetivo consiste en eliminar las lesiones cutáneas produciendo en el menor daño posible en los tejidos normales. Sea como fuere, no hay ningún tratamiento 100% eficaz, siendo el estado inmunológico del paciente determinante de la respuesta terapéutica. En general, las personas jóvenes responden mejor y más rápidamente que las mayores, siendo frecuentes las recidivas, como consecuencia de la persistencia viral en queratinocitos infectados.

La **elección del tratamiento** depende de la localización de la lesión, del tipo, del tamaño y la duración, así como de la edad del paciente, su estado inmunológico y su deseo de tratamiento. Algunos autores recomiendan la aplicación de una simple cinta adhesiva en el tratamiento de las verrugas periungueales. El adhesivo se coloca alrededor del dedo tapando la lesión durante 6 días cada semana hasta su resolución (1-2 meses). Dado el carácter poco agresivo, su eficacia constatada en muchos casos y evitar el posible daño de la placa ungueal producido por otros tratamientos, puede considerarse como tratamiento de elección en este tipo de verrugas.

Las **verrugas vulgares** que no desaparecen de forma espontánea pueden ser sometidas a tratamientos tópicos mediante una solución de colodión flexible que contenga un 17% de ácido salicílico y un 17% de ácido láctico aplicada tras un raspado cuidadoso. También se utiliza el nitrato de plata (NO₃Ag), con buenos resultados, si bien tiñe la piel del área afectada de color negro y puede tardar en ejercer su efecto varias semanas.

Como alternativas al ácido salicílico se recomiendan el glutaraldehído y la crioterapia.

Las **verrugas planas** se pueden tratar con tretinoína, al que se puede añadir un irritante como el peróxido de benzoilo al 5% o el ácido salicílico al 5%. Se ha empleado fluorouracilo tópicamente al 1 o 5% en casos resistentes.

Las **verrugas plantares** exigen un tratamiento más enérgico, que incluye un vendaje con ácido salicílico al 40% mantenido durante varios días. Posteriormente, la verruga se desbrida cuando todavía está húmeda y blanda, y se destruye mediante congelación o con agentes cáusticos (ácido tricloroacético al 30-70% o nitrato de plata).

Las verrugas extensas mejoran o desaparecen con isotretinoína oral o etretinato. El interferón alfa, administrado en la lesión o IM también cura las verrugas intratables de la piel o genitales.

En un 35% de los pacientes se producen recidivas o aparición de nuevas verrugas en el primer año después del tratamiento, por lo que se recomienda evitar en lo posible los métodos que produzcan cicatrices.

El **ácido salicílico** es un agente queratolítico que actúa destruyendo lentamente las células epiteliales infectadas. Posiblemente hay también un cierto efecto inmunoestimulante local, provocado por la reacción inflamatoria que produce. Se aplica localmente (15-20%) sobre la lesión después de haberla lavado con agua y jabón, a diario, durante varias semanas. En días posteriores, se debe raspar la lesión con piedra pómez o lima de uñas antes de la aplicación del producto terapéutico.

Es el único que realmente ha demostrado su eficiencia en estudios controlados, incluso por encima de la crioterapia, aunque requiere largos periodos de tratamiento (hasta dos meses). Por ello, se le considera como tratamiento de elección en las verrugas comunes. La tasa de curación está por encima del 70%, frente a un 50% con placebo. Esto último da una idea de la importancia que tiene la propia. En las verrugas plantares se recomienda la aplicación a diario de un apósito adhesivo de ácido salicílico al 40% sobre las lesiones, raspando posteriormente la capa superficial antes de la próxima aplicación.

El uso sistémico de **retinoides** se ha empleado para tratar cuadros resistentes de verrugas, atendiendo a su capacidad para alterar la queratinización y acelerar la eliminación de las verrugas. Se han obtenido tasas de respuesta del 75% con 1 mg de etretinato durante tres meses, sin recaídas posteriores. La evidencia clínica disponible en relación a los retinoides tópicos es escasa y controvertida. La tretinoína al 0.025-0.05% ha mostrado

utilidad y algunos autores los recomiendan como opción terapéutica de primera línea para las verrugas planas.

Utilizando un bastoncillo de algodón empapado en una solución de **gluteraldehído al 5-10%** se aplica sobre la lesión una vez al día. Es conveniente rodear la lesión con vaselina para evitar la afectación de tejidos sanos ya que puede dejar una pigmentación marrón en la piel. Antes de aplicar las siguientes sesiones, se debe desbridar el tejido necrótico para lograr un efecto máximo. No se debe utilizar para las lesiones en la cara o genitales.

El **nitrato de plata** es un agente cáustico, antiséptico (bacteriostático), germicida y astringente. El ión plata se une a grupos sulfhidrilo, fosfato, carboxilo y otros grupos, alterando la capacidad biológica de las proteínas celulares, produciendo su desnaturalización y precipitación. Se debe aplicar diariamente sobre la lesión hasta conseguir la destrucción de la verruga. Puede producir una cicatriz pigmentada residual en el lugar de aplicación del producto.

La **crioterapia** destruye las células infectadas por medio de la congelación. Se puede utilizar hielo aunque actualmente es el **nitrogeno líquido** el agente universalmente empleado en esta terapia. Se puede aplicar con un apósito de algodón o mediante pulverización en la lesión. La aplicación debe mantenerse hasta que aparece una zona de tejido congelado alrededor de la verruga (sin superar en ningún momento los 30 segundos de aplicación). Debe repetirse la aplicación una dos veces más. Tras el empleo de nitrógeno líquido no es infrecuente la aparición de vesículas, lo que requiere tratar con un antiséptico. Los resultados mejoran cuando se repite el tratamiento cada dos o tres semanas, aunque no hay datos que avalen este tratamiento durante periodos superiores a tres meses. Debe evitarse en verrugas localizadas en la cara, genitales o en niños menores de cuatro años.

El **láser** se ha demostrado muy eficaz en el tratamiento de las verrugas resistentes, ya que al colapsar los vasos sanguíneos produce la necrosis de las verrugas fuertemente vascularizadas. Se han obtenido tasas variables de respuesta, aunque generalmente elevadas, en las verrugas unguela-

les, mientras que las verrugas plantares responden peor. El láser de CO2 también se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de verrugas resistentes al tratamiento, pero debe reservarse para casos excepcionales por su gran agresividad. En este sentido, se le considera como tratamiento de segunda línea para verrugas plantares y de tercer línea para las verrugas comunes y las planas.

La **cirugía** de las verrugas emplea tanto bisturí mecánico como eléctrico. El uso de bisturí convencional requiere una infiltración previa con anestesia, a ser posible con vasoconstrictor para evitar el sangrado excesivo. Posteriormente se procede a la cauterización con barras de nitrato de plata, que dejarán una costra que terminará desprendiéndose sin dejar cicatriz. El bisturí convencional ha sido prácticamente sustituido en este uso por el bisturí eléctrico, especialmente, en las lesiones pediculada o con base poco amplia, en las que no hace falta la utilización de anestesia local dada la rapidez del acto quirúrgico (en lesiones de base amplia sí se requiere la aplicación de anestesia local) ni nitrato de plata, ya que la alta temperatura alcanzada provoca la cauterización instantánea, dando lugar a una costra que se desprenderá al cabo de unos días.

La resección quirúrgica de las verrugas está indicada en los cuadros resistentes a otras terapias o si éstas resultan contraindicadas en los pacientes. Las lesiones más susceptibles de ser tratadas quirúrgicamente son aquellas con base de implantación pequeña y sobre todo las verrugas filiformes múltiples. No se aconseja en las verrugas ungueales, dada la vascularización y la contraindicación del vasoconstrictor (con bisturí convencional) en esas zonas.

Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico de las **verrugas genitales** ha sido claramente insatisfactorio, con elevados índices de fracaso terapéutico y recidivas de las verrugas. En muchos casos, los productos más antiguos eran excesivamente agresivos para los tejidos (podofilotoxina, ácido tricloacético, etc.), produciendo no pocas molestias y abrasiones, que reducen notablemente la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes. Si a esto se añade que solía requerirse períodos relativamente prolongados hasta alcanzar el objetivo terapéutico, los tratamientos distaban

mucho de ser eficientes. Por otro lado, si la tumoración excrecente llega a alcanzar un tamaño grande, generalmente se recurre a otros sistemas terapéuticos, como criocirugía (ablación quirúrgica mediante congelación).

La **podofilotoxina**, contenida en la resina del podófilo (*Podofilum peltatum*), es un agente citotóxico que inhibe la mitosis celular y la síntesis de ADN. Es un inhibidor metafásico de células en división, que se liga a la tubulina impidiendo así su polimerización, proceso requerido para el montaje microtubular. En concentraciones más elevadas, la podofilotoxina inhibe también el transporte de nucleósidos a través de la membrana nuclear. Se supone que la acción quimioterapéutica de la podofilotoxina se debe a la inhibición del desarrollo celular y a su capacidad para invadir el tejido de las células infectadas por el virus.

Por su parte, el **imiquimod** tampoco erradica los virus ni afectan a la evolución de la infección por PVH. Incluso tras la desaparición de las verrugas, puede persistir la infección y no son infrecuentes los casos de recidivas. Carece de efectos antivirales directos, actuando mediante el estímulo de la liberación de interferones y otras citocinas por parte de ciertas poblaciones de leucocitos. La estimulación parece estar mediada por la unión del fármaco con determinados receptores de membrana. La principal acción farmacológica de imiquimod es la promoción de las respuestas inmunes innatas y adaptativas, mediante la estimulación de monocitos y macrófagos, para producir la liberación de un conjunto de citocinas, tales como interferón alfa (IFN-alfa), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 y IL-8); también es capaz de inducir la liberación de interferón gamma e interleucina 12 (IL-12). La liberación de este conjunto de interleucinas conduce a un aumento de la respuesta inmune mediada por células (de tipo Th-1), similar a la hipersensibilidad de tipo retardado. Desde el punto de vista celular, imiquimod induce la proliferación y diferenciación de linfocitos B, aunque posiblemente de una manera directa, no mediada por las citocinas inducidas.

El último fármaco en incorporarse a la indicación de condiloma acuminado son las **sincatequinas**, una mezcla de catequinas presentes en el

extracto del té verde (*Camelia sinensis*). Se desconoce su mecanismo concreto de acción, aunque parecen inhibir un amplio rango de enzimas y factores de crecimiento implicados en la generación de mediadores inflamatorios celulares que contribuyen a la expresión y crecimiento del VPH.

VALORACIÓN

Las verrugas no genitales en las personas sin complicaciones (especialmente, inmunodeficiencia) son en general inocuas y suelen resolverse sin necesidad de ninguna intervención (30% en los primeros seis meses y un 65% en los dos primeros años), gracias a la propia inmunidad natural.

Sin embargo, conviene tener en cuenta que las verrugas sin tratar representan una fuente permanente de infección y difusión del PVH. Por encima de esta consideración sanitaria, la estética es, sin duda, el aspecto que más condiciona a los pacientes para intentar resolver esta cuestión – especialmente si las verrugas están localizadas en las manos o en la cara). También el dolor, frecuentemente asociado a las verrugas en las plantas de los pies y cerca de las uñas, motiva la consulta. Por consiguiente, aunque la mejor opción en la mayor parte de los casos probablemente es no tratar las verrugas, en la práctica diaria muchas personas acuden al farmacéutico con el fin de encontrar alguna solución.

El simple uso de un apósito adhesivo en las verrugas ungueales suele resultar eficaz al cabo de varias semanas y ayuda a evitar la difusión de PVH. En general, las verrugas que se presenten de forma aislada en áreas no peligrosas (manos, pies, rodillas, etc.) pueden ser tratadas fácilmente mediante medicamentos que generalmente no requieren receta médica, basadas en el tratamiento tópico con ácido salicílico y ácido láctico. Sin embargo, los resultados no son rápidos y requieren perseverancia por parte del paciente, lo cual no siempre está garantizado. Por su parte, el nitrato de plata es una de los remedios más tradicionales. Resulta eficaz pero a costa

de teñir la piel de negro. Algunas EFP incluyen otros productos de dudosa utilidad.

Otros productos y técnicas requieren la prescripción o la intervención médica del especialista. En este sentido, la crioterapia se ha convertido es una segunda línea habitual de tratamiento en pacientes con resultados decepcionantes o con poca paciencia para mantener un tratamiento farmacológico tópico. En cualquier caso, debe recordarse que:

- La eficacia del tratamiento depende en buena manera de la constancia del paciente para aplicar el preparado tópico a lo largo de un período que puede ser de varias semanas.
- Debe aplicarse el producto con sumo cuidado, ya que se trata de productos químicamente agresivos y pueden provocar una intensa irritación en los tejidos que rodean a la verruga.
- Debe mantenerse una extremada higiene en la zona afectada, evitando tocar con las manos la verruga, a fin de reducir el riesgo de autoinoculación en otras zonas del cuerpo.
- Cuando el tamaño de las verrugas exceda de 0,5 cm, el número sea superior a dos, la forma presente protuberancias o colores extraños, o la localización implique un riesgo para los tejidos u órganos, es imprescindible remitir al paciente a la consulta del dermatólogo.
- Debe tenerse en cuenta que algunas verrugas pueden ser confundidas con callos u otras formaciones cutáneas. En este sentido, las verrugas plantares se diferencian de los callos por su tendencia a la hemorragia puntiforme cuando se corta su superficie.

Mención aparte merecen las verrugas genitales (condiloma acuminado), cuyo diagnóstico y tratamiento deben ser establecidos necesariamente por el médico dermatólogo. En cualquier caso, el farmacéutico debe informar sobre la importancia de que el paciente que tenga o sospeche tener alguna verruga genital acuda a su médico lo antes posible y evitar mantener relaciones sexuales desprotegidas, dado la extraordinaria capacidad infectante del VPH.

MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN PARA VERRUGAS, QUE NO REQUIEREN RECETA MÉDICA

Medicamento	Acido Salicílico	Acido Láctico	Acido Acético	Otros componentes activos
Antiverrugas Isdin (Solución 20 ml)	16,7%	16,7%		
Callicida Bálsamo Oriental (Solución Tópica 9.5 ml)	11,5%			Piroxilina 1,8%
Callicida Cor Pik (Solución 10 g)	10,0%	7,5%	2,1%	Fenol 0,3%
Callicida Gras (Solución 16 g)	25,0%			
Callicida Kendu (Pomada 10 g)	50,0%			
Callicida Rojo Escaned (Solución 15 g)	12,0%		6,0%	
Callicida Salve (18 Mg/Cm ² 10 Apósitos)	18 mg/cm ²			Benzocaína 2%
Callivoro Marthand (1 Sobre 1 Parche 7x4 cm ²)	34 mg/cm ²			Tintura yodo 0,5%
Keratin Antiverrugas (Solución 10 g)	14,0%	7,5%	2,6%	
Nitroina (Solución 6 ml)	12,0%	7,0%		Benzocaína 0,3%
Quocin (Solución 20 ml)	12,0%		6,0%	Tintura yodo 0,3% Tintura Celidonia 8% Tintura Tuya 4%
Unguento Callicida Naion (Pomada 10 g)	30,0%	5,0%		
Unguento Morry (50% Pomada 15 g)	50,0%			
Urgocall (Caja 12 Apósitos)	36 mg/U			
Verrupatch (15 Mg 20 Parches 12 mm)	15 mg/U			
Verrupatch (3.75 Mg 20 Parches 6 mm)	3,75 mg/U			
Verrupatch (37.5 Mg 20 Parches 20 mm)	37,5 mg/U			
Verruplan (10.35 Mg 20 Aposit 10 mm)	10,35 mg/U			
Verruplan (2.55 Mg 20 Aposit 5 mm)	2,55 mg/U			
Verruplan (30.45 Mg 20 Aposit 18 mm)	30,45 mg/U			
Verufil (Solución 15 ml)	16,7%	16,7%		

Actualidad farmacoterapéutica


A

TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

DIABETES

Estatinas y diabetes de tipo 2

Las estatinas podrían empeorar el control de la glucemia y la secreción de insulina en pacientes con diabetes de tipo 2, aunque sin afectar a la sensibilidad a la insulina.

Las estatinas son un grupo bastante homogéneo de medicamentos hipolipemiantes que destacan por sus propiedades pleiotrópicas; es decir, desarrollan efectos biológicos aparentemente no relacionados con sus propiedades farmacológicas primarias. En este sentido, hay datos clínicos consistentes sobre sus efectos antiinflamatorios y cardiovasculares que no están directamente ligados con su marcada actividad hipocolesterolemizante.

Sin embargo, estos efectos pleiotrópicos también incluyen algunos efectos no deseables que implican complicaciones en ciertas patologías no relacionadas, en principio, con la hipercolesterolemia. Este parece ser el caso de la diabetes de tipo 2, a tenor de los resultados obtenidos en un prolongado estudio de realizado sobre un grupo de 27 pacientes que estaban siendo atendidos de forma regular en el servicio ambulatorio de la Unidad de Diabetología del Hospital Universitario Policlínico Tor Vergata, de Roma.

Los científicos evaluaron los efectos a largo plazo de la rosuvastatina y de la simvastatina sobre la secreción y la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes de tipo 2 adecuadamente controlados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, recibiendo cada uno de ellos durante seis meses una u otra estatina; a los seis meses, los que habían recibido rosuvastatina cambiaron a simvastatina y viceversa, determinándose al final de cada periodo diferentes parámetros, como la glucemia, la insulinemia, la hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), leptina, adiponectina, sensibilidad a la insulina y la función de las células beta pancreáticas (utilizando el modelo de evaluación homeostático; HOMA- β). Los resultados mostraron que ambas estatinas perjudicaron los parámetros insulínicos, aunque sin afectar directamente a la sensibilidad a la insulina, lo que parece

determinar una acción adversa sobre la secreción pancreática de insulina.

- Bellia A, Rizza S, Lombardo MF, Donadel G, Fabiano R, Andreadi K, Quon MJ, Sbraccia P, Federici M, Tesaro M, Cardillo C, Lauro D. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis*. 2012 May 8. [Epub ahead of print]


C

APARATO CARDIOVASCULAR

HIPERLIPEMIA

Atorvastatina: ¿una dosis diaria o cada dos días?

Los datos ofrecidos por un reciente estudio muestran que la dosificación cada dos días produce peores resultados que una administración diaria.

La actividad inhibitoria de la atorvastatina sobre la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa dura hasta 30 horas, lo cual sugiere que la posología de este fármaco podría simplificarse aún más de la única dosis diaria que actualmente se utiliza, pasando a una dosis cada dos días, lo cual se considera que podría afectar favorablemente al grado de cumplimiento del tratamiento.

Por este motivo, un grupo de farmacólogos y cardiólogos de la India ha llevado a cabo un estudio abierto pero aleatorizado sobre 300 pacientes con dislipemia o enfermedades coronarias que estaban utilizando de forma estable atorvastatina, todo ello dentro del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII).

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir la misma dosis que venía recibiendo, pero administrada cada día o cada dos días, durante un periodo de 12 semanas. Como variable primaria de eficacia se estableció la proporción de pacientes que fueron capaces de mantener los niveles preestablecidos de LDL-c, de colesterol total, HDL-c y triglicéridos dentro de los niveles previos al estudio.

Los resultados mostraron que las proporciones de pacientes que mantuvieron sus niveles de LDL-c dentro de los objetivos terapéuticos a las seis semanas

fueron del 83,9% (60,3-97,5) con la dosis diaria vs. 70,9% (59,3-82,5) con la alterna ($P < 0.01$), mientras que a las 12 semanas estos mismos parámetros fueron del 84,6% (70,9-98,3) vs. 73,8% (63,8-83,8) ($P < 0.05$). Analizando los resultados de acuerdo con el protocolo de estudio (pp), los resultados fueron del 95,5% (80,0-111,0) vs. 79,1% (66,2-92,0) ($P < 0.001$) a las seis semanas y del 91,9% (82,0-106,8) vs. 77,4% (64,8-90,0) ($P < 0.05$) a las 12. Se observe asimismo, un aumento estadísticamente significativos en los niveles de colesterol total, LDL-c y triglicéridos, tanto a las 6 como a las 12 semanas, en el grupo de disfunción de días alternos.

- **Pattanaik S, Malhotra S, Sharma YP, Pandhi P.** Comparison of Alternate-day Atorvastatin Treatment to Daily Treatment in Maintaining LDL-cholesterol Targets in Patients With Variable Coronary Risk Profile. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012; **59(5)**: 479-84.



APARATO GENITOURINARIO

ANTICONCEPCIÓN

Anticonceptivos hormonales: riesgos de accidente cerebrovascular trombótico e infarto de miocardio

Los riesgos de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular trombótico asociados con el uso de anticonceptivos hormonales son relativamente bajos. Sin embargo, tal riesgo aumenta en un factor de 0,9 a 1,7 con aquellos que incluyen etinilestradiol a una dosis de 20 µg y por un factor de 1,3 a 2,3 con dosis de 30 a 40 µg, sin que el tipo de progestágeno utilizado en la combinación parezca especialmente relevante.

Aunque varios estudios han evaluado el riesgo de tromboembolismo venoso con los nuevos anticonceptivos hormonales, pocos han examinado el de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombótico, y los resultados han sido conflictivos. Por ello, un grupo de investigadores de la universidad de Conpehague ha llevado a cabo un estudio de cohortes incluyendo registros correspondientes a 15 años relativos a mujeres no embarazadas, de 15 a 49 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o cáncer.

Se incluyeron en el estudio registros procedentes de más de 1,6 millones de mujeres, totalizando

14,251,063 personas-años de observación, durante los cuales se produjeron 3.311 accidentes cerebrovasculares trombóticos (21,4 por cada 100.000 personas-años) y 1725 infartos de miocardio (10,1 por 100.000). En comparación con el no uso, el uso actual de anticonceptivos orales que incluyen etinilestradiol a una dosis de 30 a 40 µg se asoció con los siguientes riesgos relativos (y el intervalo de confianza para el 95%) para el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular trombótico, de acuerdo con el tipo de progestágeno: noretindrona, 2,2 (1,5-3,2) y 2,3 (1,3-3,9); levonorgestrel, 1,7 (1,4-2,0) y 2,0 (1,6-2,5); norgestimato, 1,5 (1,2-1,9) y 1,3 (0,9-1,9); desogestrel, 2,2 (1,8-2,7) y 2,1 (1,5-2,8); gestodeno, 1,8 (1,6-2,0) y 1,9 (1,6-2,3); y drospirenona, 1,6 (1,2-2,2) y 1,7 (1,0-2,6), respectivamente. Por su parte, con la dosis de 20 µg de etinilestradiol los riesgos relativos correspondientes de acuerdo con el tipo de progestágeno fueron: desogestrel, 1,5 (1,3-1,9) y 1,6 (1,1-2,1); gestodeno, 1,7 (1,4-2,1) y 1,2 (0,8-1,9); y drospirenona, 0,9 (0,2-3,5) y 0,0. Para los parches transdérmicos, los riesgos relativos correspondientes fueron 3,2 (0,8-12,6) y 0,0, y por un anillo vaginal, 2,5 (1,4-4,4) y 2,1 (0,7-6,5).

- **Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N.** Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2257-66.



SISTEMA NERVIOSO

TRASTORNO BIPOLAR

La eficacia real de los antiepilépticos en trastorno bipolar

Considerando globalmente los perfiles de eficacia y tolerabilidad, los datos clínicos contrastados solo permiten avalar el uso del ácido valproico y, en menor medida, de la lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar aguda. Los datos correspondientes a otros anticonvulsivantes son inconcluyentes o, incluso, resultan negativos, como en el caso del levetiracetam y de la gabapentina.

El trastorno bipolar continua siendo una de las patologías psiquiátricas peor controladas farmacológicamente, a pesar de tratarse de una patología de elevada morbilidad e incluso mortalidad, debido a la alta tasa de suicidios y reacciones de carácter

agresivo. Desde hace tiempo y a falta de mejores opciones farmacológicas, se vienen utilizando una serie de fármacos anticonvulsivantes; tal uso, sin embargo, no se fundamenta en muchos casos en datos clínicos consistentes. Por este motivo, científicos del Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínico y de la Universidad de Barcelona (IDIBAPS, CIBERSAM) han realizado una amplia y rigurosa revisión de los ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con anticonvulsivantes de la depresión bipolar aguda, publicados en la literatura científica mundial hasta junio de 2011.

Tras dicha revisión, se eligieron un total de 18 ensayos clínicos aleatorizados, en los que se comparó la eficacia de un agente anticonvulsivante con placebo o con un comparador activo. De todos los medicamentos anticonvulsivantes incluidos en dichos estudios, solo el ácido valproico demostró de forma clara su eficacia en depresión bipolar aguda, si bien el tamaño relativamente pequeño de pacientes estudiados supuso una cierta limitación. Los datos relativos a la lamotrigina y a la carbamazepina no fueron concluyentes, aunque en términos globales se consideró que la lamotrigina podría tener un leve efecto beneficioso. Por el contrario, los resultados fueron negativos para el levetiracetam y para la gabapentina. No se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado doblemente ciego sobre el uso de otros agentes anticonvulsivantes en esta indicación, tales como oxacarbazepina, licarbazepina, retigabina, zonisamida, pregabalina, felbato y vigabatrina. Todos los agentes resultaron aceptables desde el punto de vista de la tolerabilidad de los pacientes.

- **Reinares M, Rosa AR, Franco C, Goikolea JM, Fountoulakis K, Siamouli M, Gonda X, Frangou S, Vieta E.** A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 10: 1-12.

ESQUIZOFRENIA

Prevención de las recaídas

El tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos es eficaz en la prevención de las recaídas en los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, debe considerarse cuidadosamente el perfil de efectos adversos y valorar la duración del tratamiento.

Una de las cuestiones que está en debate permanente es la conveniencia y, en su caso, la duración de los tratamientos de mantenimiento con

fármacos antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos. Con el fin de contestar de forma específica a esta cuestión, varios departamentos universitarios de psiquiatría, procedentes de Alemania, Estados Unidos y Grecia, han llevado a cabo una amplia revisión de la bibliografía, procediendo a realizar el correspondiente meta-análisis. Para ello, seleccionaron un total de 65 ensayos clínicos aleatorizados, que totalizaban 6.493 pacientes, en los que se había el tratamiento con agentes antipsicóticos. Como criterio primario se consideró la recaída entre los 7 y los 12 meses.

Los resultados mostraron que el tratamiento mantenido con antipsicóticos redujo significativamente las tasas de recaída a un año, siendo del 27% con los fármacos y del 64% con placebo, con una reducción del 60% del riesgo relativo (con un intervalo del confianza para el 90%, $IC_{90} = 0,33-0,49$) y el número necesario de pacientes tratados para alcanzar beneficio (NNPB) fue de 3. Asimismo, se observó un menor número de pacientes dentro de los tratados con antipsicóticos que necesitaron ser readmitidos en el tratamiento 10% vs. 26%, con una reducción relativa del riesgo del 62%, $IC_{90} = 0,27-0,55$; NNPB = 5). También se comprobó una modesta mejora de los índices de calidad de vida (diferencia media estandarizada de $-0,62$, $IC_{95} = -1,15$ a $-0,09$) y una menor incidencia de actos agresivos (2% vs. 12%; $RR = 0,27$, $IC_{95} = 0,15-0,52$; NNPB = 11) con los antipsicóticos, en relación al placebo. Los preparados de depósito mostraron mejores resultados que la medicación oral ($RR = 0,31$, $IC_{95} = 0,21-0,41$), en especial las de haloperidol ($RR = 0,14$, $IC_{95} = 0,04-0,55$) y las de flufenazina ($RR = 0,23$, $IC_{95} = 0,14-0,39$).

Por el contrario, la incidencia de aumento de peso fue mayor con los fármacos antipsicóticos (10% vs. 6%; $RR = 2,07$, $IC_{95} = 2,31-3,25$), así como la de movimientos anómalos (16% vs. 9%; $RR = 1,25$, $IC_{95} = 1,25-1,93$) y sedación (13% vs. 9%; $RR = 1,50$, $IC_{95} = 1,22-1,84$).

Los autores puntualizaron que la metodología de estudio fue relevante, ya que los resultados más favorables para los fármacos antipsicóticos se obtuvieron en los estudios que no fueron ciegos ($RR = 0,26$, $IC_{95} = 0,17-0,39$) frente a los ciegos ($RR = 0,42$, $IC_{95} = 0,35-0,51$). Al realizar la meta-regresión, la diferencias observadas entre el tratamiento farmacológico y el placebo fueron reduciéndose paulatinamente con la duración del tratamiento.

- **Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis M.** Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379 (9831): 2063-71.

Estudios de farmacoeconomía

Ángel Sanz randa
-mal: angel granda terra e
- : tt : e- aeoco 8m net

EFICIENCIA DE UNA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN FARINGITIS POR STREPTOCOCCUS GRUPO A

La faringitis aguda, si bien no es un problema de salud grave, presentan una gran cantidad de consultas médicas anuales. En EE.UU. se ha estimado que sobrepasan los 12 millones; aproximadamente el 15-30% se asocian con estreptococos del grupo A (EGA) en niños y el 5-10%, en adultos. Las recomendaciones actuales indican que el diagnóstico debería ser llevado a cabo mediante cultivo microbiológico o con un test de detección rápida del antígeno (TDRA). Por su parte, las guías clínicas de la sociedad médica correspondiente no recomiendan la confirmación de un test negativo con un cultivo en adultos. En definitiva, en la práctica diaria existe una variedad de estrategias diferentes para diagnosticar y tratar la EGA.

El farmacéutico puede tener un papel en el manejo de esta patología, por lo que una posibilidad más sobre las existentes actualmente, sería la incorporación de dicho servicio profesional en el ámbito de la práctica farmacéutica. En nuestro caso, además de las alternativas médicas observación sin test o tratamiento, tratamiento empírico de todos los pacientes sospechosos, cultivo sólo, test TDRA sólo o test TDRA con confirmación mediante cultivo a los test negativos- se podría evaluar la opción farmacéutica, como han hecho unos investigadores¹ para evaluar la eficiencia de la implementación de una intervención farmacéutica para la diagnosis y tratamiento de la faringitis por EGA respecto de las alternativas clásicas de médico o personal de enfermería.

El estudio se realizó a través de un modelo, tipo árbol de decisión, que incorporaba todas las opciones descritas previamente. Dicho modelo estuvo basado en otro diseñado con anterioridad para evaluar cuál de las estrategias médicas presentaba una mayor eficiencia. Estas fueron, además de las cinco

opciones realizadas por médicos previamente indicadas, otra más llevada a cabo por personal de enfermería y una última, realizada por farmacéuticos comunitarios. Una vez que el potencial paciente entraba en el modelo se analizaba la inclusión o no del test TDRA; a continuación se evaluaba la posibilidad de incidencia de algún evento secundario relevante asociado con la infección por el EGA, como episodio agudo de fiebre reumática, absceso peritonsilar o reacción alérgica a la penicilina.

El análisis económico incluyó como umbral de eficiencia el de una disposición a pagar de 137 US\$ por día de vida ajustado a calidad (DVAC). Dicha cantidad deriva del umbral habitual en EE.UU. de 50.000 US\$ por año de vida ajustado a calidad, dividiendo dicha cifra por el número de días del año.

La intervención incluye un examen físico básico del sistema respiratorio y cuello, colección de signos vitales y registro escrito de todo. Se asumía que se dispensaría un antibiótico a los pacientes apropiados, inmediatamente después del test. Los costes incorporados en el modelo se correspondían con los del tratamiento de la infección y de los posibles efectos adversos, de las consultas médicas, de enfermería y farmacéuticas (éstas últimas basadas en los honorarios obtenidos por servicios profesionales retribuidos como el de manejo de terapia con medicamentos.

Los beneficios se obtuvieron mediante la estimación del número de días de vida ajustados a calidad (DVAC) que fueron perdidos en cada alternativa de manejo de los pacientes. Para el caso de la faringitis, se estimó una utilidad de 0,95 por día, es decir, una pérdida de utilidad de 0,05 por día en base a la infección. Entonces, el número de DVAC perdidos a causa de la patología depende directamente del tiempo de duración de los síntomas. Así, una faringitis no tratada se asocia con una sintomatología de 5 días, por lo tanto, 0,25 DVAC perdidos. De forma similar, se estimó la disutilidad asociada a otras estrategias.

Los resultados mostraron que la opción de la intervención farmacéutica presentó el menor coste. De este modo, y una vez establecidos de menor a mayor coste como es indicado, dicha estrategia dominó a la del personal de enfermería con utilización del test TDRA y a la de la observación médica estricta. Cuando el médico realizaba un cultivo, el beneficio fue ligeramente superior (al reducirse el número de

¹ Klepser D, Bisanz S, Klepser M. Cost-effectiveness of pharmacist-provided treatment of adult pharyngitis. Am J Manag Care. 2012; 18(4): e145-e154.

TABLA 1

Estrategia	Coste (US\$)	DVAC perdidos	RCEI (\$/DVAC)
Farmacéutica	53,56	0,2707	
Enfermería: test TDRA	79,12	0,2707	Dominado
Médico: observación	80,42	0,2753	6.042
Médico: cultivo	83,77	0,2657	Dominado
Médico: tratamiento empírico	84,92	0,4072	Dominado
Médico: test TDRA	88,97	0,2707	Dominado
Médico: test + cultivo	98,38	0,2696	40.745

DVAC perdidos) pero a un coste notablemente superior, estimándose un ratio coste efectividad incremental muy superior al del umbral habitualmente establecido en el país del estudio (Tabla 1).

Los análisis de sensibilidad mostraron que la tasa de falsos negativos, es decir, los casos con test TDRA negativos de pacientes con infección por EGA positiva, fue la variable a la que el resultado fue más sensible, modificándose el sentido del mismo a partir de una probabilidad de falso negativo igual o superior a 0,22. No obstante dicho valor es bastante superior al del caso base que fue de 0,013. La probabilidad de falso negativo es la complementaria de la de verdadero positivo en la prevalencia de infección por EGA; la correspondiente a verdadero positivo se estima obviamente a partir de la prevalencia de EGA y la sensibilidad al test, por lo que los falsos negativos pueden aumentar al aumentar la prevalencia de la infección o disminuir la sensibilidad del test.

Los autores, a la vista de los resultados obtenidos, concluyen que este modelo sugiere que la intervención farmacéutica de cribado mediante un test de detección rápida del antígeno, puede ser capaz de ofrecer una alternativa eficiente en el tratamiento de la faringitis producida por estreptococos del grupo A.

EFEECTO DEL COSTE SOBRE LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

En Canadá, casi la mitad del gasto en productos farmacéuticos se asocia con tratamientos de larga duración. Una adherencia por debajo de los niveles

óptimos impide una efectividad adecuada del tratamiento y, por consiguiente, los resultados de salud no son los mejores posibles. De esto se deduce fácilmente que el coste puede ser un factor importante que las políticas sanitarias deben tener en cuenta.

Los medicamentos financiados en Canadá precisan, al igual que ocurre en España, de una aportación del paciente. No obstante, en Canadá, hay muchas personas que tienen un seguro que les cubre total o parcialmente dichas aportaciones. Un estudio previo en dicho país, estimó la falta de adherencia asociada al coste, pero no obstante, la reducida tasa de respuesta al cuestionario previo restaba validez a dichas estimaciones. Por este motivo, unos investigadores² utilizando datos de una encuesta nacional, determinaron la prevalencia de la falta de adherencia derivada del pago de la aportación para los medicamentos prescritos.

Se había efectuado una gran encuesta nacional en donde se preguntaba a la población que había recibido al menos una prescripción en el último año, si habían hecho algo para que durase más tiempo sus medicamentos o si no habían recogido una nueva prescripción o renovado alguna repetida.

Los resultados se analizaron mediante un modelo de regresión logística con el fin de determinar qué factores se asocian principalmente con la falta de adherencia asociada con el coste. Para ello, se incluyeron diversas covariables, como provincia, grupo de edad, nivel obtenido más alto de educación, estatus de salud auto referido o nivel de ingresos económicos. El factor principal por el que se dividió a la muestra fue la existencia o no de un seguro de cobertura

² Law M, Cheeng L, Dhalla I, Heard D, Morgan S. The effect of cost on adherence to prescription medications in Canada. CMAJ. 2012; 184(3): 297-302.

para el coste derivado de la aportación económica para las prescripciones de fármacos.

Los resultados obtenidos indicaron que la no adherencia derivada del coste de los medicamentos prescritos ascendía al 9,6% (IC95%: 8,4-10,7). Sin embargo, mucho más interesante fueron los datos acerca de la prevalencia de no adherencia en función de las covariables (Tabla 2).

El análisis de los resultados muestra que, efectivamente, el coste de la aportación de los medicamentos prescritos es una causa importante de reducción de la adherencia a los tratamientos farmacológicos. Pero lo más importante es que dicho factor puede estar agravado por la existencia de otros. La *odds ratio* (OR) que mide la probabilidad de evento en función de la existencia o no de un factor en la regresión logística indica que la mayor prevalencia de no adherencia asociada al coste se observa en el subgrupo de 35 a 44 años, con una OR: 5,57 es decir, la probabilidad de no adherencia en este subgrupo de edad es casi 6 veces mayor que en los mayores de 65 años, tomados como referencia. Asimismo, en los que perciben peor estatus de salud, la probabilidad de no adherencia es casi 3 veces mayor respecto de los que manifiestan salud muy buena. Otra característica significativa fue que los que presentan ingresos anuales menores de 20.000 Can\$ tienen una probabilidad más de 3 veces mayor de no adherencia que los que ingresan más de 80.000. Finalmente, aquellos que no disponen de un seguro que les cubra total o parcialmente la aportación de los fármacos tienen una probabilidad casi 5 veces superior a los que sí lo poseen.

Los autores concluyen que hay muchas personas que presentan una adherencia reducida a sus prescripciones, en particular, personas con bajos ingresos, con comorbilidades o que no disponen de seguro de cobertura farmacéutica. La reducción de la no adherencia asociada con los costes debería mejorar probablemente los resultados de salud de las personas. Pero además, esta disminución se traduciría en menores costes sanitarios en otras áreas, como por ejemplo, ingresos hospitalarios por problemas agudos.

Todo ello lleva a concluir que las variaciones en el coste que supone al paciente la adquisición de los medicamentos necesarios para el restablecimiento de su salud no es un tema baladí y que está estrechamente relacionado con los resultados de salud. Asimismo, es de destacar que las personas situadas en las capas inferiores de la sociedad, en base a ingresos, salud, patologías, nivel de educación, etc. serían las más afectadas, deteriorando el principio

TABLA 2

	Prevalencia	IC95%
Media	9,6	8,4 – 10,7
Grupo de edad:		
12-34	9,9	7,2-11-6
35-44	11,4	8,2-14,7
45-64	10,8	8,7-12,9
65	4,8	3,6-6,0
Sexo:		
Femenino	10,7	9,2-12,2
Masculino	8,2	6,4-9,9
Estatus de salud:		
Excelente/muy buena	6,9	5,6-8,2
Buena	10,4	8,0-12,8
Pobre	20,1	15,7-24,4
Ingresos anuales (Can\$):		
< 20.000	20,5	15,2-25,8
20.000-40.000	13,7	10,7-16,7
40.000-60.000	10,5	7,8-13,3
60.000-80.000	10,4	7,1-13,6
+80.000	5,4	3,9-6,9
Nivel de estudios:		
Primarios	7,3	4,9-9,8
Secundarios	11,9	8,1-15,6
Postsecundarios	12,8	7,8-17,7
Cobertura de seguro:		
Sí	6,8	5,7-7,8
No	26,5	21,8-31,3

de la equidad que los sistemas de salud deben mantener. Por dicho motivo, la aplicación de una cantidad lineal de incremento de la aportación, sin tener en cuenta más factores, afectará de modo más significativo a las clases más deterioradas.

TABLA 3

	1º año		Años siguientes	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Infarto de miocardio	4.618	17.556	1.006	3.647
Angina	3.342	6.840	1.315	6.840
Ictus	10.149	24.936	676	7.337
Insuficiencia cardíaca	2.859	6.291	800	2.859
Trasplante riñón	45.636	76.135	9.129	11.448
Ceguera	8.685	11.745	5.331	10.661
Retinopatía	1.862	3.904	340	340
Cataratas	755	1.348	-	-
Neuropatía	304	4.091	-	-
Amputación	15.405	24.818	3.304	3.639

COSTE DE LOS EVENTOS CLÍNICOS EN DIABETES

Un aspecto esencial en el ámbito de la evaluación económica, que aún no está resuelto adecuadamente, lo constituye la estandarización en la metodología de incorporar los costes. Ello tiene una gran importancia pues permitiría comparar las evaluaciones realizadas de forma directa. En Alemania, país en donde los autores³ analizan este tema, existe un organismo, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) cuya misión es la de analizar la relación entre los costes y los beneficios de los medicamentos y procedimientos sanitarios. Dicha entidad ha publicado recientemente un documento sobre la estimación de costes en las evaluaciones económicas que podrá mejorar la comparabilidad de los estudios realizados.

No obstante, sigue habiendo el problema de la estimación de los costes de los denominados eventos clínicos. Por ello, los autores realizan una revisión sistemática de la literatura para determinar los costes de los eventos clínicos en los pacientes diabéticos, dado que la diabetes se asocia con un importante consumo de recursos. El objetivo de dicha revisión fue el de analizar los costes de los principales even-

tos: infarto de miocardio, ictus, angina, insuficiencia cardíaca, micro/macroalbuminuria, insuficiencia renal, cataratas, retinopatía, ceguera, neuropatía y amputación asociada a pie diabético.

Se hallaron 617 artículos de los que, una vez revisados, se seleccionaron 21, los cuales fueron analizados exhaustivamente. Del total, 10 fueron análisis coste utilidad, 9 fueron coste efectividad y dos más presentaban ambos tipos de análisis. Los resultados indicaron una gran variación entre los costes descritos, no sólo entre los estimados para el primer año y los años consecutivos, lo cual es natural, sino entre los diferentes estudios entre sí (Tabla 3). No se halló ningún dato para micro/macroalbuminuria.

Los autores concluyen que existe una variabilidad considerable en los costes estimados para cada uno de los diferentes eventos clínicos, así como una falta de transparencia y consistencia en la metodología utilizada en la estimación de los mismos. Dichas estimaciones deberían ser totalmente transparentes, actualizadas periódicamente y de dominio público y, continúan los autores, mientras que no haya una lista adecuada de costes, la validez de las comparaciones no será grande.

No obstante las quejas de los autores por no disponer de absolutamente todos los datos, en nuestro país no contamos con ninguna lista pública de costes, salvo las de los agregados por GRD que algunas Comunidades Autónomas o el Ministerio publican algunas veces en sus respectivos medios.

³ Scheuringer M, Sahakyan N, Krobot K, Ulrich V. Cost of clinical events in health economic evaluations in Germany: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc.* 2012; 10(1): 7.

Actualidad socioeconómica del medicamento

INTERNACIONAL: MEJORAR LA ATENCIÓN A DROGODEPENDIENTES

La mayoría de las personas con trastornos por consumo de drogas no reciben un tratamiento y atención eficaces, según un nuevo sistema de información de la OMS que, por primera vez, proporciona información detallada sobre los recursos asignados a la prevención y el tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol y las drogas en 147 países.

Hasta ahora muchos países no han reconocido aún la drogodependencia como un problema de salud, y la estigmatización y discriminación asociadas a esos trastornos han sido un gran obstáculo para lograr un tratamiento adecuado. La drogodependencia es un trastorno que se puede tratar de manera eficaz, pero lamentablemente la gran mayoría de los afectados no tienen acceso al tratamiento que necesitan. Los datos presentados en el nuevo sistema muestran las enormes lagunas que aún existen en el área del tratamiento de la drogodependencia, pero un creciente número de países están percatándose de los beneficios que reporta el tratamiento de las drogodependencias y el alcohol, no solo para los propios afectados, sino también para la sociedad y la economía.

Según las nuevas estimaciones de las Naciones Unidas, en todo el mundo hay unos 230 millones de adultos (entre 15-64 años) que consumieron algún tipo de droga ilícita al menos una vez en 2010, entre ellos unos 27 millones con problemas graves por consumo de drogas.

La base de datos *Recursos para la prevención y el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias*, del Observatorio de la Salud Mundial de la OMS, ofrece ya para cada país datos referentes, por ejemplo, a la financiación, el personal y los servicios, complementando así la información disponible sobre el alcance de los trastornos por consumo de sustancias y los daños asociados. Los perfiles de países incluidos en el nuevo sistema abarcan el 88% de la población mundial.

La disponibilidad de tratamiento de la drogodependencia está muy por debajo del tratamiento

y la atención ofrecidos para otras enfermedades. Sólo el 45% de los países evaluados son capaces de proporcionar medicamentos esenciales para tratar la dependencia de la heroína y otros opiáceos; y, en casi la mitad de los países donde se dispone de tratamiento, menos de una de cada 5 personas con trastornos por consumo de drogas se beneficia de esos servicios. Una cuarta parte de los países que señalan los opiáceos como el principal problema en este sentido no ofrecen la gama de medicamentos que recomienda la OMS. Sin embargo, la drogodependencia es un trastorno que puede tratarse eficazmente con medicamentos de bajo costo y psicoterapia normalizada. En particular, el tratamiento de la dependencia de la heroína ha sido de gran eficacia para reducir los casos de infección por VIH asociada a inyecciones, la delincuencia y el riesgo de muerte por sobredosis.

INTERNACIONAL: CREENCIAS ERRÓNEAS DE LOS PACIENTES CON VIH AFECTAN A LA ADHESIÓN AL TRATAMIENTO

De acuerdo con un estudio cuyos resultados se han dado a conocer en la VII *Conferencia Internacional sobre Adhesión a la Prevención y Tratamiento del VIH*, la mitad de las personas con VIH que beben alcohol y toman tratamiento antirretroviral se saltan o interrumpen de forma intencionada su medicación cuando consumen alcohol bajo la creencia errónea de que combinar los medicamentos y el alcohol podría producir una combinación tóxica.

No es una buena decisión que un paciente interrumpa la toma de su medicación antirretroviral, sin embargo, un buen número de personas con VIH eligen saltarse la toma del tratamiento cuando consumen alcohol. Muchas personas, no sólo las que tienen VIH sino también otros pacientes con enfermedades crónicas, creen que si mezclan sus medicamentos con alcohol el resultado puede ser un veneno tóxico, pero no existen indicios de que mezclar alcohol y fármacos antirretrovirales incrementa el daño que produce éste por sí mismo. Un escenario muy distinto, sería cuando una persona con

VIH tiene, además, una enfermedad del hígado, como por ejemplo una hepatitis viral, lo que sería motivo suficiente para no tomar alcohol con el fin de evitar un mayor daño al hígado.

El estudio citado halló que el 51% de los pacientes controlados se saltaron o interrumpieron la toma de su medicación antirretroviral cuando bebieron alcohol. La razón más frecuente para no tomar los fármacos cuando se bebía alcohol fue la creencia de que si lo hacían resultaría peligroso para su salud. Los pacientes que consideraban de forma errónea que la combinación de alcohol y antirretrovirales podría ser explosiva tuvieron tres veces más probabilidades de ser pacientes no adherentes al tratamiento que los participantes que no tenían esta creencia equivocada. Asimismo, el estudio reveló que aquellos pacientes con dicha falsa percepción sobre el alcohol y los antirretrovirales también mostraron menos probabilidades de tener su infección por VIH controlada. En definitiva, la creencia acerca de una posible interacción tóxica entre el alcohol y los antirretrovirales fue un factor pronóstico de no adhesión al tratamiento que se relacionó incluso más que el consumo de alcohol por sí mismo.

El Dr. Kalichman apunta que las creencias erróneas podrían ser fácilmente corregidas.

Con todo, resulta importante que los profesionales sanitarios se tomen el tiempo necesario para asegurarse de que las personas con VIH entienden aspectos importantes que tienen que ver con el tratamiento antirretroviral y su eficacia, dado que en ocasiones los pacientes no saben cómo abordar en la consulta temas que les preocupan por miedo a ser juzgados por sus especialistas debido a su hábitos o costumbres, como por ejemplo, el consumo de alcohol y drogas.

– **Kalichman S, Amaral C, Grebler T, et al.** Intentional Non-Adherence to Antiretroviral Medications among Alcohol Drinkers: Prospective Study of Interactive Toxicity Beliefs. 7th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence. Abstract 80461

INTERNACIONAL: POLÉMICA EN TORNO AL ÚNICO CASO DE CURACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

El caso de Timothy Brown (conocido durante mucho tiempo únicamente como “el paciente de Berlín”) es muy conocido, ya que se convirtió

en la primera persona que consiguió erradicar la infección por VIH. Esta persona fue diagnosticada de leucemia en el año 2006 y, tras un tratamiento inicial poco exitoso, se vio obligado a someterse a un trasplante de células madre. En ese momento, el médico que le trataba decidió comprobar si era posible combatir también el VIH si se elegían unas células madre procedentes de un donante que no expresaba el receptor CCR5 en sus células CD4. Finalmente, a pesar de que la leucemia reapareció y tuvo que someterse a una segunda intervención con las células madre seleccionadas, desde entonces no ha vuelto a tomar ningún antirretroviral y su carga viral se mantiene indetectable.

En el transcurso de la *XV Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas* que tuvo lugar en 2008, se sugirió por primera vez que este paciente estaba curado, aunque no se confirmó hasta diciembre de 2010 en un artículo publicado en la revista *Blood*. Después del trasplante, Brown proporcionó varias muestras corporales en distintos momentos para su examen. Los resultados han sido alentadores: Su carga viral tanto en sangre como en fluido cefalorraquídeo ha permanecido indetectable, no se han detectado virus infecciosos en su médula ósea ni en las células mononucleares de la sangre periférica, sus niveles de anticuerpos específicos contra el VIH han ido descendiendo y su recuento de CD4 tanto en sangre como en intestino se ha normalizado.

Sin embargo, lo que no se ha podido determinar con claridad es si Brown realmente ha erradicado el VIH de su organismo (lo que se denomina “cura esterilizante”), o si sigue teniendo virus en distintos reservorios corporales pero no es capaz de reproducirse porque no puede infectar sus nuevas células (lo que se conoce como “cura funcional”, que permitiría abandonar el uso de antirretrovirales a pesar del hecho de que el VIH aún está presente en el organismo), debido a las limitaciones de la tecnología para detectar cantidades tan pequeñas de virus en el cuerpo.

Para intentar arrojar más luz al respecto, equipos de científicos de hasta seis laboratorios recibieron muestras de sangre, células, tejido rectal y punciones lumbares de Timothy Brown. Los resultados preliminares sobre estos análisis fueron presentados en el *Taller Internacional sobre Resistencia Farmacológica y Estrategias Curativas del VIH y las Hepatitis Virales*, recién-

temente celebrado en España. La mayor parte de los ensayos realizados por los seis laboratorios no detectaron la presencia del VIH y, lo que resulta muy importante, no se descubrió ningún virus infeccioso (es decir, capaz de reproducirse) en ninguna de las muestras analizadas: Cuatro de los seis laboratorios no detectaron ARN ni ADN del VIH en las muestras de células mononucleares de sangre periférica. Por su parte, en el laboratorio donde se estudiaron las muestras rectales no se detectó ARN del VIH, y en dos laboratorios que procesaron las muestras de líquido cefalorraquídeo, no se detectó ADN ni ARN viral. Los investigadores también confirmaron un descenso continuo de los niveles de anticuerpos contra el VIH de Brown, que en la actualidad se encuentran por debajo del nivel de detección de los ensayos comerciales. Con todo, dos de los laboratorios hallaron la presencia de ARN del VIH en algunas muestras de plasma sanguíneo, aunque el nivel real era demasiado bajo para poder medirse de forma precisa en un laboratorio y extraordinariamente bajo en el otro laboratorio, en comparación con lo que se observa de forma habitual en personas que viven con VIH y siguen un tratamiento anti-retroviral exitoso. Por su parte, un laboratorio detectó ADN viral en algunas muestras de tejido rectal, si bien con una concentración de ocho copias por cada millón de células (muy inferior a las 789 copias por cada millón de células que se aprecia con frecuencia en personas que viven con VIH y cuya carga viral está indetectable). También hay que destacar que los investigadores señalaron que las secuencias de ARN del VIH descubiertas en la muestra de plasma fueron distintas tanto entre sí como a las del virus que tenía Brown antes del trasplante. Precisamente, fueron estos últimos resultados los que llevaron al doctor francés Alain Lefeuvre a publicar una nota en su blog con el título: La extraña historia del paciente de Berlín, en la que cuestionaba la curación de Brown. Lefeuvre ofreció dos explicaciones alternativas de estos resultados: una, que el paciente en realidad nunca se había curado, y otra, que sí se había curado, pero se había reinfectado (teniendo en cuenta la diferencia entre las cepas virales detectadas y la que tenía antes).

En las notas sobre la conclusión del estudio, se apunta que se puede haber producido contaminación de las muestras, dando un falso positivo en la detección de ARN del VIH (lo que explicaría

las diferencias entre los virus) en las muestras de plasma. Por su parte, el director de uno de los laboratorios participantes en el estudio (y en el que no se descubrió ni ARN ni ADN viral en las muestras recibidas), se muestra de acuerdo y pone de relieve que las concentraciones medidas están por debajo de la capacidad actual de la técnica, por lo que esos datos no serían fiables.

El director de otro de los laboratorios que participaron (donde sí se descubrieron unos niveles bajos de material genético viral en algunas muestras) declaró que realmente no sabía cómo interpretar los datos. Lo que ninguno pone en duda es que el paciente no ha necesitado anti-retrovirales en estos últimos cinco años y que su sistema inmunitario ha mejorado, y todos los investigadores implicados están de acuerdo en la necesidad de realizar más estudios, no sólo para extraer más información del caso de Brown en particular, sino para establecer qué marcadores de laboratorio serán necesarios en la búsqueda de la cura de la infección por VIH, tanto la esterilizante como la funcional.

– **Horn T.** HIV Material Detected in Berlin Patient Samples Spurs Cure Questions, Confusion. 12 de junio de 2012 (http://www.aidsmeds.com/articles/hiv_berlin_patient_1667_22535.shtml).

ESTADOS UNIDOS: LA FDA DESACONSEJA USAR LOS DATOS DE EFECTOS ADVERSOS DE NUEVOS MEDICAMENTOS

La aprobación de medicamentos por parte de la FDA se fundamenta en los resultados de los ensayos clínicos de fase 3. Por desgracia, la mayoría de estos ensayos tienen muestras reducidas y solo pueden detectar los efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia. En la fase 4 de post comercialización, la FDA depende fundamentalmente de los informes sobre eventos adversos que le entregan los profesionales sanitarios. Para proveer esta información más rápidamente a dichos profesionales y a los pacientes de forma que puedan usarla para cambiar o parar un tratamiento que podría ser nocivo, la legislación requiere que la FDA notifique al público "cualquier información nueva sobre seguridad o riesgo potencial de daño severo", que debe estar basado en los informes que se han entregado a la Agencia y han sido analizados más recientemente.

Un estudio sobre este tema publicado en los *Archives of Internal Medicine* revela que la información que contienen estos informes de reacciones adversas es de gran valor, encontrándose que el 48% de los avisos ocasionaron cambios en las etiquetas en un periodo de tres años desde su notificación.

Dada la importancia de estos informes, es difícil entender las razones por las cuales la FDA advierte a los prescriptores y a los pacientes que no hagan nada con esta información. Para la mayoría, sino para todos estos medicamentos se pueden encontrar otros alternativos (casi siempre más antiguos) con eficacia comparable. Esto subraya la importancia de usar la base de datos del *Sistema de Reportar los Eventos Adversos* (AERS) para actualizar la información sobre seguridad después de la aprobación del medicamento.

Aunque la FDA ha desaconsejado usar la “señales” de AERS para tomar decisiones clínicas, acaba de anunciar un nuevo programa para *Actualizar la Ciencia Reguladora en la FDA*. En este documento hay una discusión sobre cómo encontrar nuevas formas para “identificar mejor, anticipar con certeza y reducir el tamaño y la posibilidad de riesgos asociados a estos productos”. Desgraciadamente, no presenta una discusión sobre cómo usar la información que se tiene en este momento sobre seguridad de una manera más orientada a proteger al paciente de los riesgos a los que se expone. El estudio citado demuestra el valor de las señales de alerta; ahora la FDA necesita promover, y no disuadir, su uso.

- **Abbey Powers, G. Elliott Cook.** Potential safety signals and their significance. *Arch Intern Med.* 2012; **172(1)**:72-73. doi:10.1001/archinternmed.2011.525 online first <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/ucm267719.htm>

**ESPAÑA:
LA INVERSIÓN DIGITAL CRECE EN EL
SECTOR FARMACÉUTICO**

La Asociación Española de Agencias de Publicidad de Salud ha dado a conocer los resultados de la encuesta realizada a 23 agencias de Madrid y Barcelona sobre la publicidad de salud en el entorno digital. La publicidad digital, tan implantada en todos los sectores de la socie-

dad, sigue siendo la asignatura pendiente en el sector de la publicidad de salud; no obstante, los datos reflejan que la práctica totalidad de las agencias (83%) confía en el crecimiento digital. Sin embargo, en cuanto a las características de este movimiento, el 61% piensa que el crecimiento será paulatino y sólo un 22% cree que será un crecimiento espectacular. En lo que todas las agencias están de acuerdo es que creen que este crecimiento no va igualar al de otros sectores. Esta percepción confirma la creencia establecida de que el sector salud-farmacia va por detrás en la implementación de canales digitales en comunicación.

Por su parte, en el sector Alimentación-Salud, Cosmética, las expectativas son todavía más optimistas, y se cree que el área digital crecerá espectacularmente. La encuesta revela una falta de consenso en cuanto a las áreas de mayor crecimiento. El canal *Ipad/tablet* será el principal motor de crecimiento, según el 25% de los encuestados, seguido de *mobile marketing/apps*, 21%; redes sociales, 20%; y comunidades virtuales, 11%.

Aunque parece que el entorno está cambiando paulatinamente, durante años la queja de las agencias era que no desarrollaban herramientas digitales porque la industria farmacéutica no se lo solicitaba. Hoy en día son los laboratorios los que reclaman a las agencias más preparación en el campo. Sin embargo, un 78% de las agencias no ve a la industria farmacéutica muy convencida con el entorno digital y solo un 22% de los encuestados piensa que la apuesta de la industria farmacéutica es fuerte frente al 78% que cree que es cauta y que van experimentando poco a poco.

Entre el 60% y el 80% de las agencias han destinado una inversión “importante” o “muy importante” en recursos digitales en los últimos dos años y piensan invertir mucho más en los próximos. El 57% de las agencias manifiesta que invertirán más que hasta ahora en los próximos dos años.

De la encuesta realizada a estas 23 agencias también se extrae que la creatividad digital se está resintiendo. El 61% de las agencias cree que la creatividad digital es de inferior calidad que la de otros medios y hasta un 44% de agencias considera que los trabajos digitales son menos rentables, aunque no se especifica las causas de esta baja rentabilidad.

Granado

María Emilia Carretero-Accame

El granado, corresponde a la especie *Punica granatum* L., familia Punicaceae, arbolito que se extiende por el mediterráneo, sobre todo por el norte de África. Esta familia botánica es muy pequeña ya que solo incluye un género (*Punica*) y dos especies, la ya citada y *P. protopunica* que se encuentra únicamente en la isla de Socotra (Yemen). El nombre del género *Punica* parece proceder de la denominación con la que los romanos conocían a Tartago, lugar donde crecían los mejores granados, aunque según Plinio deriva de *punicæ colore* por el color rojo de sus flores y frutos.

P. granatum conocido en inglés como pomegranate, parece ser originario del Himalaya, pero naturalizado desde la antigüedad en todo el Mediterráneo. Se cultiva también en el sudeste asiático, en África tropical y en Estados Unidos en California y Arizona. En España se encuentra con frecuencia en el sureste (Andalucía, Valencia y Murcia).

Se trata de una especie leñosa, arbustiva o arbórea que puede alcanzar de 2 a 5 metros de altura, generalmente espinoso, de tronco a menudo tortuoso y corteza de color pardo grisáceo. Las hojas opuestas, enteras, con estípulas reducidas a rudimentos, cortamente pecioladas, lampiñas, de color verde brillante. Sus flores solitarias o agrupadas de 2 a 3, son de color rojo escarlata; son hermafroditas, con pétalos, de 5 a 7, libres que se caen fácilmente; poseen numerosos estambres y un ovario ínfero con numerosos carpelos fusionados en dos verticilos. Los frutos denominados balaústas son bayas redondeadas, de gran tamaño en relación con el porte de la especie; están coronados por el cáliz, divididos en compartimentos superpuestos separados por una especie de membrana. En su interior se encuentran las semillas, de forma prismática, con un tegumento pulposo comestible de color más o menos rojizo, de sabor agrio en las especies espontáneas, y dulce y agradable en las cultivadas. Es un árbol que puede ser muy longevo, se conocen ejemplares de más de 200 años.

Es considerado un árbol místico; su historia está relacionada con lo sobrenatural; en un texto cabalístico de hace 800 años se le compara con el

aspecto femenino de la Virgen. Igualmente se menciona de forma importante en casi todas las religiones: el cristianismo, el judaísmo, el budismo, el islam y el zoroastrismo. Se incluye en la mitología egipcia y griega, y es además símbolo de vida, salud, femineidad, fecundidad, espiritualidad, etc. Se empleaba en ceremonias, siendo el emblema del emperador Maximiliano. En España, constituye el emblema heráldico de la ciudad de Granada, que toma su nombre precisamente de dicho fruto.

Diferentes sistemas de medicina tradicional, como las medicinas Ayurvédica y Unani, incluyen los diversos órganos del granado para el tratamiento de un número elevado de enfermedades. En el sistema Ayurvédico se consideraba el granado como una farmacia en sí mismo en alusión a sus propiedades medicinales. Las hojas y raíces son recomendadas como antihelmínticas y vermífugas; el pericarpio de los frutos (denominado corteza o cáscara en numerosas publicaciones) se indica en el tratamiento de diarreas y de aftas bucales y, el zumo como refrigerante y tónico sanguíneo. El zumo mezclado con las semillas y pericarpio se recomiendan en la prevención de abortos y para facilitar la concepción. Por su parte, la medicina Unani de la India recomienda las flores como remedio en el tratamiento de diabetes mellitus.

Se han separado numerosos constituyentes en el granado, más de 100 componentes diferentes, localizados de forma desigual en las distintas partes de la planta. Los que se encuentran en mayor proporción y parecen suscitar mayor interés científico son taninos hidrolizables de elevado peso molecular, derivados del ácido elálgico. Entre ellos, se han identificado más de 16 elagitaninos distintos, siendo el más abundante y más estudiado punicalagina (punicalina, corilagina, casuarinina, pedunculagina, tellimagrandina, granatinas A y B, punicalcortinas A, B, C y D, etc.). Las cortezas de la raíz y en mucha menor proporción las hojas y frutos, contienen alcaloides (aislados por el farmacéutico francés Tanret en 1878 y posteriormente a principios del siglo XX por los alemanes Essig y Eckel) piperidínicos (peletierina, isopeletierina y análogos con el nitrógeno metilado) y derivados de la tropinona (pseudopeletierina). En el granado se encuentran además antocianos (glucósidos de cianidina, delphinidina y pelargonidina); flavonoides (flavonoles

como quercetina y kaempferol; flavonas como apigenina y luteolina; flavanonas como naringenina; catequinas; ácidos fenólicos y derivados (hidroxibenzoicos: elágico, gálico, e hidroxicinámicos: clorogénico, p-cumárico) y sales minerales. Se han identificado además ácidos orgánicos, principalmente ácido cítrico e iso-cítrico, ácido ascórbico y aminoácidos. En las hojas se encuentran taninos y flavonoides principalmente, mientras que las flores además de ácido gálico presentan triterpenos. El pericarpio del fruto es rico en taninos elágicos y el zumo obtenido por expresión de las semillas y arilos, en antocianidinas (responsables del color) y minerales, principalmente Fe.

El aceite de las semillas (20%) es rico en ácidos grasos octadecatrienoicos conjugados (80%), como el ácido punícico (con configuración *cis* 9, *trans* 11, *cis* 13), además de linoleico y linolénico, entre otros, y contiene también esteroides.

Diferentes partes de la especie vegetal han sido empleadas con fines medicinales desde la antigüedad (raíces, hojas, flores, cortezas y frutos). En la actualidad el interés científico se centra principalmente en el fruto. Este interés ha aumentado en los últimos años de manera exponencial. Solo baste observar que entre los años 1980 y 2005 se publicaron en MedLine un total de 133 o 151 trabajos (según la palabra de búsqueda sea *Punica granatum* o *pomegranate*, respectivamente), mientras que desde el inicio de 2006 hasta el momento actual se han publicado 403 o 477 trabajos, respectivamente, de los cuales 191 y 243 desde el año 2010. En su mayoría, estas publicaciones están dedicadas a la evaluación mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* de la actividad antioxidante y antiinflamatoria de sus extractos y principios activos. Asimismo también se han publicado trabajos de investigación en los que se ha constatado la actividad antibacteriana y antiviral y su eficacia para prevenir y tratar alteraciones vasculares, diabetes y cáncer. Los autores de los trabajos relacionan la mayor parte de estas actividades con su capacidad para prevenir y contrarrestar los procesos oxidativos e inflamatorios.

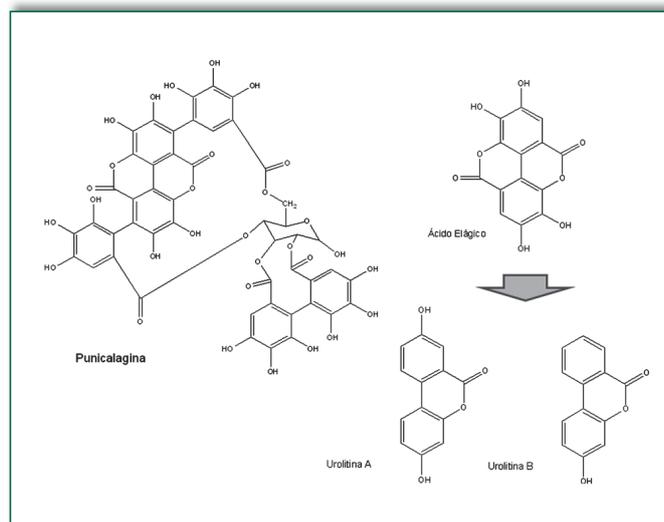
Los elagitaninos son hidrolizados en el intestino rindiendo ácido elágico, que es absorbido lentamente o transformado por la flora digestiva en urolitinas (urolitinas A y B). Estas, una vez absorbidas, sufren un proceso de conjugación hepática excretándose por orina. Diversos trabajos indican que estos metabolitos del ácido elágico también poseen por sí mismos actividad antioxidante, antimicrobiana, gastroprotectora, anticancerosa, anti-

inflamatoria y preventiva del envejecimiento de la piel inducida por la luz UV.

También se han publicado estudios científicos dedicados a evaluar los efectos farmacológicos del aceite obtenido de sus semillas y especialmente de su componente principal el ácido punícico.

Se emplean diferentes derivados del granado en el tratamiento del sida, sintomatología alérgica, sobrepeso, alteraciones cardiovasculares, afecciones oculares, higiene de la cavidad oral y en preparados cosméticos, principalmente por sus propiedades astringentes.

Aparte del uso terapéutico, los frutos se consumen en alimentación solos o en ensaladas y, con el zumo de su pulpa, se elabora la granadina, jarabe de sabor agradable, muy refrescante y empleado popularmente para tratar afecciones de garganta.



Actividad antioxidante

La actividad antioxidante es importante considerándose que una gran parte es debida a punicalagina, elagitanino localizado principalmente en el pericarpio del fruto y en baja concentración en los arilos de las semillas consumidos en alimentación.

Son numerosos los estudios realizados *in vitro* sobre sus propiedades antioxidantes, si bien su eficacia clínica está condicionada por la biodisponibilidad de sus componentes.

Las investigaciones realizadas *in vivo* también parecen confirmar dicha capacidad. Se ha comprobado en ratones que la administración del zumo de granado previene la oxidación del LDL-colesterol disminuyendo de forma significativa la formación de las placas ateroscleróticas. En ratas,

algunos extractos han demostrado ser capaces de reducir los marcadores de oxidación e incrementar las defensas antioxidantes.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo se analizaron los efectos beneficiosos del consumo de zumo de granado con un elevado contenido en polifenoles (0,7 mmol/100 mL), tres veces a la semana durante un año, en 101 pacientes en tratamiento con hemodiálisis. Los resultados indican una mejoría significativa en los marcadores de oxidación e inflamación y un incremento en la defensa inmunitaria con una significativa reducción de hospitalizaciones debidas a procesos infecciosos. Además, en el 25% de los pacientes se observó una mejoría en el proceso aterosclerótico.

Actividad Antiinflamatoria

Utilizando diferentes modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, diversos trabajos han evidenciado las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de los extractos y principios activos del granado.

Se ha comprobado que tanto el ácido púnicico como los polifenoles del granado inhiben la síntesis de prostaglandinas y algunos de sus extractos la actividad de enzimas implicadas en el proceso inflamatorio (Lipoxigenasa, COX-2). Sin embargo este efecto no afecta a la síntesis de prostaciclina (PGI₂). Estudios realizados en humanos han demostrado que tras la administración oral de zumo de granado se observa un incremento en la expresión de PGE₂. Este efecto también se ha observado en cultivos de células aórticas endoteliales.

La punicalagina pura y un extracto enriquecido en este tanino (1,74 g/100 mL) inhiben la expresión de COX-2 inducida por TNF-α en células de cáncer de colon humano (Caco-29), siendo mayor el efecto del extracto. Los estudios realizados parecen indicar que los diferentes componentes del extracto podrían actuar de forma sinérgica para reducir la expresión de citocinas inflamatorias. Se ha comprobado que algunos extractos del granado inhiben la fosforilación de citocinas proinflamatorias (MAPKs) y deprimen la activación de factores como el NF-κB y otras citocinas relacionadas.

Un extracto metanólico inhibió de forma dosis dependiente la producción y expresión de TNF-α en células de microglia con inflamación inducida por LPS. Sin embargo, en pacientes con dislipidemia, la administración de aceite de las semillas (400 mg/día) no afectó a los valores plasmáticos de TNF-α.

Se han realizado diversos estudios sobre la eficacia del granado en diferentes procesos inflamatorios en el hombre. En uno de ellos se constató la eficacia de un extracto de granado para reducir la periodontitis. La administración intragingival redujo la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1β e IL-6.

Asimismo se ha evaluado la eficacia de un gel elaborado con zumo de granado obtenido mediante la molienda y posterior filtración de las semillas y arilos para reducir la formación de placa dental y la inflamación en pacientes con gingivitis crónica. El ensayo, aleatorizado, en el que participaron 40 pacientes demostró la efectividad del gel con granado como coadyuvante de la desbridación de la placa por tratamiento mecánico.

En un modelo de inflamación intestinal crónica en ratas similar al producido en la enfermedad de Crohn, se ha demostrado que la administración de un extracto de granado enriquecido disminuye la actividad de la mieloperoxidasa (MPO) y se reducen los niveles de TNF-α. Asimismo se observa una disminución importante de la expresión de enzimas implicadas en el proceso inflamatorio como son la COX-2 e iNOS, anormalmente elevadas en los animales con colitis inducida, efectos que pueden estar relacionados con la reducción en la fosforilación de MAPKs y con el efecto inhibitorio de la translocación del factor nuclear NF-κB observado en los animales tratados con el extracto. Los autores del trabajo sugieren el potencial terapéutico de los extractos de granado en la prevención del síndrome de colon irritable.

Sobre células Caco-2, modelo *in vitro* que emula el epitelio intestinal humano se ha comprobado que el extracto del pericarpio del fruto y la punicalagina reducen la inflamación inducida por citocinas y LPS, siendo el efecto mayor para el extracto completo. El mecanismo de acción parece estar relacionado, en parte, con la inhibición de determinados procesos de transcripción de genes que codifican la biosíntesis de mediadores de la inflamación y con una acción directa sobre proteínas.

En fibroblastos de colon, células que juegan un papel importante en los procesos inflamatorios intestinales, los metabolitos del ácido elágico urolitinas A y B, a concentración equivalente a la originada tras la ingestión de zumo de granado, han demostrado ejercer también un efecto antiinflamatorio.

Actividad Anticancerosa

Muchos de los componentes identificados en el granado han mostrado poseer actividad antioxidante y antiinflamatoria en células cancerosas por lo que podrían ser considerados potencialmente eficaces en la prevención de diferentes formas de los cánceres humanos más comunes. De ellos el grupo más activo corresponde a los elagitaninos, principalmente punicalagina, que como ya se ha comentado son especialmente abundantes en el zumo de granado obtenido por expresión del fruto completo.

Se ha constatado la capacidad antiproliferativa e inhibidora del crecimiento tumoral, proapoptótica, antiinflamatoria e inhibidora de la resistencia a fármacos de diferentes componentes del fruto.

Los mecanismos de acción que intervienen en la actividad proapoptótica parecen estar relacionados con una disminución en la activación del factor $\text{NF-}\kappa\text{B}$, disminución en la actividad de la acidograsosintasa y del $\text{TGF-}\alpha$, incremento en la actividad de caspasas e incremento en la expresión de p21 y p53. En cuanto a la actividad antiinflamatoria en células cancerosas se ha constatado un efecto inhibitorio de enzimas como COX-2 y LOX por lo que se disminuye la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias.

Por otra parte se ha observado que los componentes del granado previenen la proliferación celular de las células cancerosas y evitan la aparición de metástasis. Se ha comprobado que algunos componentes inhiben selectivamente la actividad metaloproteinasas, reducen la expresión de VE-CAM-1 y disminuyen los procesos de adhesión.

Sobre los procesos de resistencia a quimioterápicos, se ha comprobado que algunas catequinas inciden en la expresión de glicoproteínas P.

Entre los tipos de cáncer más estudiados figura el de próstata. Además del efecto antioxidante se ha evidenciado su eficacia en la inhibición subcelular de mecanismos inflamatorios relacionados con el factor $\text{NF-}\kappa\text{B}$, de la angiogénesis en condiciones de hipoxia a través el factor de hipoxia inducible 1alfa (HIF-1alfa) y de la proliferación celular mediante la estimulación de la apoptosis en distintos modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* de este tipo de cáncer. En cultivos celulares de cáncer prostático humano (PC-3) se ha comprobado que algunos extractos, como el obtenido a partir de los pericarpios y el aceite de las semillas inhiben la expresión de fosfolipasa A2.

ecientemente se ha evidenciado la capacidad del extracto obtenido del zumo para inducir la apoptosis en líneas celulares de leucemia linfocítica y mielóide y la eficacia para minimizar los efectos tóxicos del cisplatino en oído de rata.

Diferentes investigadores opinan que el granado podría considerarse un buen agente dietético para prevenir y tratar diferentes formas de cáncer.

Actividad sobre la Salud Cardiovascular, Prevención de la Diabetes y Obesidad

En un ensayo aleatorizado y controlado frente a placebo se observó que la administración de zumo de granado disminuye la presión arterial sistólica y diastólica de forma significativa. En ratones se ha observado su capacidad para reducir el colesterol total y el LDL colesterol.

El ácido elágico puede prevenir la aterosclerosis mediante la supresión de la expresión de determinadas metaloproteinasas (MMPs), no obstante en células endoteliales vasculares humanas se ha observado que este ácido inhibe la secreción de MMP-2 sin afectar a la expresión del mRNAm A.

En ratas con diabetes inducida por aloxano, los extractos etanólicos de hojas disminuyen la absorción intestinal de glucosa y por tanto los niveles de glucosa plasmática. Asimismo se observa una disminución en los valores plasmáticos de colesterol total, triglicéridos y LDL-colesterol y un incremento del HDL-colesterol.

En humanos con diabetes tipo 2, el consumo de granado disminuye los marcadores de peroxidación lipídica y los niveles de colesterol, mejorando la salud cardiovascular.

El aceite obtenido de las semillas disminuye la hiperglucemia y mejora los niveles de leptina y adiponectina en un modelo de ratón con dieta rica en grasa. El ácido púnicico principal componente de este aceite normaliza la glucemia y disminuye la intolerancia a la glucosa en animales diabéticos.

En ratones ovariectomizados tanto un extracto de granado obtenido a partir del zumo como el ácido elágico aislado han demostrado ser capaces de reducir los niveles plasmáticos e intracelulares de resistina. El mecanismo de acción implicado en la disminución de la secreción de esta citocina por adipocitos parece estar relacionado más con un efecto regulador de proteínas, induciendo la degradación intracelular de la resistina, que con una disminución en la expresión mRNAm A, similar al descrito en el caso de algunas MMPs. Por el contrario,

la administración del extracto y del ácido elálgico no disminuye la secreción adipocitaria de adiponectina. Esto es importante puesto que niveles plasmáticos elevados de resistina están relacionados con la inflamación asociada a obesidad y por tanto con el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 en el hombre.

Además de por sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias, algunos estudios indican que los efectos beneficiosos de diversos preparados del granado en obesidad podrían estar relacionados con la inhibición de la lipasa pancreática. También se apunta la posibilidad de que intervenga la estimulación de bacterias probióticas. Parece ser que la acumulación de elagitaninos en el intestino, al consumir derivados del granado, hace que estos interactúen con la microflora.

Aunque son numerosos los estudios experimentales que reivindican la eficacia del granado en la prevención y tratamiento del sobrepeso y obesidad, son aún muy pocos los realizados en el hombre por lo que su relevancia clínica en este aspecto ha de ser confirmada.

Actividad sobre la Piel

Sobre la piel se ha constatado su eficacia para prevenir el envejecimiento cutáneo (arrugas e hiperpigmentación) y el cáncer provocados por exposición a luz UV. En este efecto participa en cierta forma su capacidad antiinflamatoria. Por ejemplo, en keratinocitos irradiados con luz UV-B el extracto acetónico del fruto completo inhibe la fosforilación de citocinas como MAP s.

Las investigaciones realizadas sugieren que no solo es debido a sus propiedades antioxidantes, sino también debido a su efecto inhibitorio de la melanogénesis. Se ha comprobado que la administración tópica y oral de un extracto del fruto de granado completo, por tanto enriquecido en ácido elálgico, inhibe la pigmentación de la piel en cobayas expuestos a radiación UV. Algunos autores relacionan este efecto con la capacidad del ácido elálgico para inhibir la actividad del enzima tirosinasa, no obstante, en un estudio reciente, empleando cultivos celulares de melanocitos, se observa que dicho extracto efectivamente disminuye la concentración de melanina sin afectar a la viabilidad celular, pero sin que exista una correlación con la inhibición de tirosinasa. Estos autores proponen como principal mecanismo de acción, un efecto supresor sobre genes específicos de melanocitos (Tyr, Mitf,

Pmel17, Mart1) implicados en la polimerización y síntesis de melanina y por tanto encargados de la regulación de la pigmentación de la piel. Estas investigaciones son preliminares y por ello han de realizarse nuevas pruebas en células humanas y en el hombre para que su aplicación terapéutica en la hiperpigmentación de la piel pueda ser una realidad.

Actividad Antimicrobiana

Extractos obtenidos a partir de los pericarpios de los frutos han demostrado actividad antibacteriana frente a *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae* y *Staphylococcus aureus*. Estudios in vitro han demostrado ser eficaces frente a microorganismos responsables de la placa dental como *Streptococcus sanguis*.

cientos trabajos de investigación han puesto en evidencia la capacidad de los extractos obtenidos a partir del pericarpio del fruto de granado para reducir la motilidad de determinados microorganismos uropatógenos como *Escherichia coli* evitando su diseminación en vías urinarias por lo que podría ser eficaz en la prevención de cistitis, si bien es necesario realizar estudios clínicos antes de su utilización en terapéutica para este fin.

Los extractos acuosos de los pericarpios y sus principios activos aislados (punicalagina) han demostrado ser capaces de disminuir el crecimiento de algunos hongos (*Alternaria alternata*, *Stemphylium botryosum* y algunas especies de *Fusarium*)

Efectos adversos, Toxicidad, interacciones

Aunque el granado, especialmente el fruto puede considerarse un producto seguro y bien tolerado, como se ha comprobado en animales de experimentación, algunos estudios indican que el empleo abusivo de extractos del fruto completo pueden producir efectos adversos. En individuos incluidos en ensayos clínicos se ha observado una pequeña incidencia de diarrea con dosis de 1 a 3 g de extracto de granado. Sin embargo, en un ensayo en 64 sujetos con sobrepeso, sin ninguna enfermedad crónica, el suplemento en la dieta de entre 710 y 1420 mg de un extracto polifenólico de granado enriquecido en elagitanino, durante cuatro semanas, fue seguro y bien tolerado.

Se han publicado algunos casos de posible interacción entre el consumo de zumo de granado y la actividad de algunos fármacos que podría ser con-

secuencia de la inhibición de alguna isoenzima del citocromo P450 (-•P₃A₄ y -•P₂-₉). En concreto se han detectado tres casos de priapismo por administración conjunta con sildenafil que además podría haberse visto potenciado por las propiedades antioxidantes del granado al incrementar las concentraciones de " biodisponibles. De hecho el zumo se ha recomendado para el tratamiento de la disfunción eréctil y algunos de sus componentes, como el ácido elágico han demostrado ejercer un efecto vasodilatador endotelio dependiente.

Por el contrario, en ratas y conejos, el zumo de granado parece incrementar la concentración plasmática de nitrendipina mediante un mecanismo que afecta principalmente a la metabolización intestinal, sin afectar su metabolización hepática.

Conclusión

Ante la avalancha de publicaciones, cabe preguntarse si realmente el granado puede proporcionar un elevado número de productos con interesantes propiedades para mantener la salud y prevenir y tratar distintas enfermedades. ealmente su contenido en principios activos, podría ir en este sentido. Pero nos encontramos (como en el caso de otras especies vegetales), con una enorme variabilidad en el tipo de extractos, zumos y otros preparados, empleados, procedentes de diferentes partes de la planta, sin ninguna homogeneidad en las concentraciones recomendadas, etc. Esto unido al escaso número de ensayos clínicos hace que haya que tener cierta precaución y recomendar la realización de mas ensayos con unas pautas comunes.

Bibliografía

- **Al-Muammar MN, Khan F.** Obesity: the preventive role of the pomegranate (*Punica granatum*). *Nutrition* 2012, **28**(6): 595-604.
- **Asadishad B, Hidalgo G, Tufenkji N.** Pomegranate materials inhibit flagellin gene expression and flagellar-propelled motility of uropathogenic *Escherichia coli* strain - FT073. *FE S Microbiol lett* 2012. doi:10.1111@1574-6968.2012.02622.x.
- **Asghari G, Sheikholeslami S, Mirmiran P, et al.** Effect of pomegranate seed oil on serum T F- α level in dyslipidemic patients. *nt Foo Sci Nutr* 2012, **63**(3):368-71.
- **Dahlawi H, Jordan-Mahy N, Clench MR, Le Maitre CL.** Bioactive actions of pomegranate fruit extracts on leukemia cell lines *in vitro* hold promise for ne therapeutic agents for leukemia. *Nutr cancer* 2012, **64**(1): 100-10.
- **Das S, Barman S.** Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic extract of leaves of *Punica granatum* in alloxan-induced non-insulin-dependent diabetes mellitus albino rats. *n ian Pharmacol* 2012, **44**(2): 219-24.
- **Diwakar G, Rana J, Scholten JD.** Inhibition of melanin production by a combination of Siberian larch and pomegranate fruit extracts. *Fitoterapia* 2012, doi:10.1016@fitote.2012.06.004
- **Faria A, Calhau C.** The bioactivity of Pomegranate: impact on health and disease. *rit ev Foo Sci Nutr* 2011, **51**(7): 626-34.
- **Heber D.** Pomegranate Ellagitannins. En: **Benzie IFF, Waxhtel-Galor S.** eds. Herbal Medicine: Biomolecular and -linal Aspects. 2nd Ed. Boca aton. - - Press., 2011.
- **Hollebeek S, Winand J, Hérent MF et al.** Anti-inflammatory effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) husk ellagitannins in -aco-2 cells, an *in vitro* model of human intestine. *Foo Funct* 2012 en prensa
- **Jurenka JS.** Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): A review. *Altern e ev* 2008, **13**(2): 128-44.
- **Krueger DA.** - omposition of pomegranate juice. *A- A nt* 2012, **95**(1): 163-8
- **Lansky EP, Newman RA.** *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Ethnopharmacol* 2007, **109**(2): 177-206.
- **López González G.** La guía de ncafo de los árboles y arbustos de la Península érica. ncafo, Madrid, 1982.
- **Lynn A, Hamadeh H, Leung WC et al.** Effects of pomegranate juice supplementation on pulse ave velocity and blood pressure in healthy young and middle-aged men and omen. *Plant Foo s um Nutr* 2012, Epub ahead of print PubMed PM D: 22648092.
- **Makino-Wakagi Y, Yoshimura Y, Uzawa Y et al.** Ellagic acid in pomegranate suppresses resistin secretion by a novel regulatory mechanism involving the degradation of intracellular resistin protein in adipocytes. *Biochem Biophys es ommu* 2012, **417**(2):880-5.
- **Rosillo MA, Sánchez-Hidalgo M, Cárdeno A et al.** Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats. *Pharmacol es* 2012. http://dx.doi.org/0.1016@phrs.2012.05.006
- **Senthilkumaran S, Balamurugan N, Suresh P et al.** Priapism, pomegranate juice, and sildenafil: s there a connection? *rol Ann* 2012, **4**(2): 108-10.
- **Shema-Didi L, Sela S, Ore L et al.** ne year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: A randomized placebo-controlled trial. *Free a ic Biol e* 2012, 297-34.
- **Somu CA, Ravindra S, Ajith S, Ahamed MG.** Efficacy of a herbal extract gel in the treatment of gingivitis: A clinical study. *Ayurva a ntegr e* 2012, **3**(2): 85-90.
- **Voruganti S, Yamsani SK, Ravula SK et al.** Effect of pomegranate juice on intestinal transport and pharmacokinetics of itrendipine in rats. *Phytother es* 2012. doi: 10.1002@tr.3704.

Plan Nacional de Formación Continuada

CUESTIONES PARA RECORDAR

El **dolor** es una experiencia sensorial y emocional desagradable, que el sujeto asocia a una lesión real o potencial de algún tejido.

Según el mecanismo neurofisiológico subyacente se puede hablar de **dolor nociceptivo**, que se origina por activación o estimulación de los nociceptores somáticos y viscerales, y de **dolor no nociceptivo**, que puede originarse por lesión nerviosa (**dolor neuropático**) o por mecanismos psicológicos (**dolor psicógeno**, de origen desconocido).

Los **analgésicos** interfieren de alguna manera en las vías de transmisión del dolor en cada caso para aliviarlo. En el caso del dolor nociceptivo, los fármacos utilizados fundamentalmente en su tratamiento son los opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y otros analgésicos especiales, como los antimigrañosos y los específicos de la osteoartritis.

La analgesia producida por los **analgésicos opioides** se debe a la alteración de la percepción del dolor (bloqueando el impulso doloroso mediado por la sustancia P) a nivel de la médula espinal (sustancia gelatinosa) y de los centros superiores del sistema nervioso central (SNC), como el núcleo trigémino espinal, las zonas grises periacueductal y periventricular, el núcleo medular del rafe y el hipotálamo. Además, los opioides alteran la respuesta emocional del paciente frente al dolor.

Los analgésicos **AINE** convencionales inhiben de forma inespecífica las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas y, como consecuencia, la inflamación periférica. Sin embargo, los prostanoïdes también participan en la transmisión de la señal nociceptiva, por lo que en la actualidad se acepta que estos fármacos tienen un mecanismo de acción tanto central como periférico.

Una subdivisión de los AINE son los **analgésicos antitérmicos** (carecen de efecto antiinflamatorio). Aparentemente tienen una acción inhibitoria débil sobre las COX y se ha postulado que inhiben también la síntesis del óxido nítrico tanto a nivel central como periférico.

El uso de los **corticosteroides** en analgesia se basa fundamentalmente en sus propiedades antiinflamatorias, potentes y rápidas, independientemente de cuál fuera la causa que provocó la inflamación (infecciones, traumatismos, estímulos químicos, físicos, alergias, etc.). La disminución de la respuesta inflamatoria mediada por los corticoides afecta tanto a la fase inicial de la inflamación, donde hay calor, rubor, tumefacción, dolor y presencia de mediadores celulares que contribuyen al mantenimiento de la inflamación (leucocitos, etc.), como a la fase tardía de reparación y cicatrización. Todo el conjunto de acciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras derivan de un único mecanismo de acción, la inhibición de la fosfolipasa A2, enzima presente en la cara interna de la membrana plasmática de las células, que cataliza la liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos presentes en la membrana. El ácido araquidónico es el precursor de la síntesis de un amplio grupo de sustancias biológicamente muy importantes: prostaglandinas, tromboxanos, PGI2, leucotrienos y ácidos hidroxieicosatrienoicos.

Como ya se ha mencionado, el **dolor neuropático** es debido a una lesión del sistema nervioso periférico o central. No aparece como respuesta a la estimulación de nociceptores periféricos. Es un dolor que se percibe en forma de hiperalgesia, hiperestesia, disestesia y alodinia; en un alto porcentaje de casos, el dolor no coincide con la lesión neurológica, siendo frecuente el retraso en el tiempo entre el daño neurológico y el inicio del dolor (semanas, meses e incluso años); en la mayoría de los casos está mal localizado y su alivio con analgésicos opiáceos es sólo parcial y deciente, incluso nulo, aunque puede ser aliviado con tiopental i.v. y psicofármacos. La intensidad y el carácter crónico de este dolor no se relacionan directamente con una etiología específica. Los agentes farmacológicos mejor estudiados y utilizados en el dolor neuropático son los anticonvulsivantes y los antidepresivos.

	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://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
Plataforma de formación on line	http://formacion.portalfarma.com

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

Curso	Plazos de Inscripción	Distribución	Envío de cuestionarios
Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (8 cursos)			
<i>Curso 2.- Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos (2ª Ed)</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 01/2012	16/7/2012
<i>Curso 3.- Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 01/2012	16/7/2012
<i>Curso 3.- Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos (2ª Ed)</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 07/2012	16/1/2013
<i>Curso 4.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso</i>		Disponible <i>on line</i> 07/2012	16/1/2013

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
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	13,8

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

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
XIV CONGRESO MUNDIAL DEL DOLOR <i>www.iasp-pain.org/milan</i>	27-31 agosto de 2012		Milán Italia		Tel: +1 206-283-0311, ext. 232 Fax: +1 206-283-9403 terry.onustack@iasp-pain.org
57 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA <i>www.sefh57congreso.com</i> <i>www.provalentia.com</i>	2-5 de octubre de 2012	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH)	Bilbao		Tel: 963734690 Email: inscripciones@ provalentia.com
THE FIP CENTENNIAL <i>www.fip.org/amsterdam2012/</i>	3-8 de octubre de 2012	FIP	Ámsterdam Holanda		Tel: +31 (0) 20 549 12 12 Fax: +31 (0) 20 646 44 69
CPHI WORLDWIDE 2012 FERIA INTERNACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS <i>www.cphi.com/</i>	9-11 de octubre de 2012		Madrid		
CHEMICAL DEVELOPMENT & SCALE-UP IN THE FINE CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL INDUSTRIES <i>www.congresos-medicos.com/congreso/chemical-development-scale-up-in-the-fine-chemical-and-pharmaceutical-industries-2808</i>	9-11 de octubre de 2012		Barcelona		
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		
ETIF 2012: CONGRESO PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA <i>www.etif.com.ar</i>	16-19 de octubre de 2012		Buenos Aires Argentina		
DISEÑO MOLECULAR DE FÁRMACOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN EN DIANAS ESPECÍFICAS <i>www.congresos-medicos.com/congreso/disenio-molecular-de-farmacos-y-mecanismos-de-accion-en-dianas-especificas-1998</i>	18 de octubre de 2012		Barcelona		
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
PHARMATECH 2012 INTERNATIONAL CONFERENCE & EXHIBITION <i>www.pharmatechnol.com/</i>	20-21 de noviembre de 2012		Kuala Lumpur Malasia		Tel: +603. 6140. 6666 pharmatech@ protempgroup.com
PHARMINTECH 2013 BOLONIA: FERIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA 2013 <i>www.pharmintech.it/</i>	17-19 de abril de 2013		Bolonia Italia		

Bot 2.0 PLUS 2012

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 los clientes.
- **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