



363

Panorama Actual Med. 2013;
37 (mayo): 341-476

Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Artritis séptica

**Condrocitos autólogos
(ChondroCelect®), en
lesiones cartilaginosas
de la rodilla**

**Glicopirronio,
bromuro (Seebri
Breezhaler®), en EPOC**

**Asesoramiento
farmacéutico en
hiperpigmentación y
fotoenvejecimiento
cutáneo**

**Plazo de validez
de los Preparados
Oficinales**

Suturas quirúrgicas



Hipertensión arterial

innovación

actualización
optimizada y diaria
vía **web** de la información

nueva interfaz,
más práctica e intuitiva,
más **dinámica**

versatilidad, agilidad,
capacidad de integración
al **nuevo entorno**
virtual y tecnológico

adaptación a los diferentes
tamaños de pantalla,
(**smartphones**, tabletas...)

compatible con los sistemas
operativos de última
generación acceso:
más de **5 ordenadores**
en **red**

Experiencia

Bot PLUS 2.0
base de datos del medicamento,
pionera (30 años) en España,
recomendada por la **Agencia**
Europea del Medicamento

es **TU base**

Bot 2.0
PLUS

2013

información

asociaciones de principios activos:
información farmacológica;
también **interacciones**,
dosificación
y código ATC específico

inclusión de **pictogramas**
y **alertas** (lactancia, conducción...)
de **ayuda a la dispensación**

consejos al paciente,
con mensajes de advertencia

indicaciones sobre
agrupaciones,
precios máximos
en los diferentes **productos**
de **salud** (efectos y
accesorios, dietoterápicos...)

amplia base de datos
de **medicamentos**
extranjeros, con
ayuda a la selección
de sus similares en España

legislación sobre
el medicamento

Funcionalidad

agrupaciones de medicamentos
con **precios nacionales**
y **autonómicos**,
rigurosamente actualizados

cambios previstos de los precios:
posibilidad de **consultar** los
anunciados y su entrada en vigor

capacidad de **seguimiento**
de los **cambios de nombre**
o código de un medicamento

listados exportables, con posibilidad
de personalizarlos para el posterior
trabajo y análisis

Seguridad

máximo rigor científico:
todas las fuentes oficiales de información
acerca del medicamento están presentes

se **nutre** de la **información** procedente
del **Ministerio de Sanidad, Agencia**
Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios, laboratorios,
empresas comercializadoras, distribución y
fuentes de información científicas
de carácter nacional e **internacional**

Conocimiento

medicamentos: 22.000

productos de salud
(dermofarmacia, productos
sanitarios, dietoterápicos,
alimentación...): 38.000

interacciones: 15.000
documentos
multimedia: 18.000

Colección Consejo Digital:

Bot PLUS 2.0, Bot PLUS Web 2.0
y la revista PAM (en formato impreso y digital)

Colección Consejo Clásica:

Bot PLUS 2.0, Bot PLUS Web 2.0, Catálogo de
Medicamentos, Catálogo de Productos de Salud
y la revista PAM (en formato impreso y digital)

NÚM. 363 • MAYO 2013

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-Antuñano

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	343
REVISIÓN	
– Hipertensión arterial.....	344
– Artritis séptica	377
NUEVOS FÁRMACOS	
Medicamentos con nuevos principios activos autorizados por EMA/AEMPS	384
Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España	
– Condrocitos autólogos (ChondroCelect®), en lesiones cartilaginosas de la rodilla.....	388
– Glicopirronio, bromuro (Seebri Breezhaler®), en EPOC.....	394
Nuevos principios activos en desarrollo en el mundo	
– Nuevos principios activos	403
– Nuevas terapias avanzadas.....	404
– Nuevos medicamentos huérfanos	406
Nuevos medicamentos en España	
– Estadísticas	412
– Altas, bajas y modificaciones	413
– Nuevas indicaciones terapéuticas	422
– Alertas de la AEMPS.....	430
FARMACOVIGILANCIA	
– Calcitonina: suspendida la comercialización de preparados intranasales.....	432
– Tetracepam: revisión de la relación riesgo-beneficio.....	433
– Ranelato de estroncio: riesgo de infarto agudo de miocardio.....	434
– Errores de medicación por confusión de nombres de medicamentos.....	435
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	
– 10º Acción centrada en pacientes con trastornos gastrointestinales; servicios de dispensación e indicación farmacéutica	438
ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE	
– Hiperpigmentación y fotoenvejecimiento cutáneo.....	443
ACTUALIDAD FARMACOTERAPEUTICA	
Tracto Alimentario y Metabolismo	
– Diabetes mellitus: El tratamiento antidiabético previene... la enfermedad cardiovascular	453
Aparato Cardiovascular	
– Hipertensión arterial: ¿Atorvastatina antihipertensiva?	453
– Hipertensión arterial: Potasio... también antihipertensivo.....	454
Sistema Musculoesquelético	
– Osteoporosis: Eldecalcitol, un nuevo análogo de la vitamina D	454
Sistema Nervioso	
– Neuropatía periférica: Duloxetina en neuropatía periférica inducida por quimioterapia antineoplásica.....	455
FORMULACIÓN	
– Plazo de validez de los preparados oficinales. ¿Son estables los preparados oficinales que se hacen en la farmacia?.....	456
FARMACOECONOMÍA	
– Eficiencia del recubrimiento con paclitaxel del balón en las angioplastias	458
– Coste efectividad de degarelix en cáncer de próstata avanzado hormonodependiente	459
– Coste efectividad asociado a la mejora de la monitorización de la glucemia	460
ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO	
– Internacional: controlar la hipertensión	462
– Internacional: se interrumpe el ensayo clínico de una vacuna contra el VIH	462
– Internacional: la industria farmacéutica y la Interpol contra la falsificación de medicamentos	463
– Internacional: día de la higiene de manos	463
– España: visitador médico, la profesión más devaluada de la industria sanitaria.....	463
PLANTAS MEDICINALES	
– Plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (VII): Hipérico.....	464
ACTUALIDAD EN PRODUCTOS SANITARIOS	
– Gestión de suturas quirúrgicas en el servicio de farmacia.....	469
FORMACIÓN CONTINUADA	474
CONGRESOS Y CURSOS	476

monodosis

• **Dolor y accidentes cerebrovasculares.** Los síndromes de dolor crónico son comunes tras un accidente cerebrovascular, pero hasta el momento, no se disponía de estudios suficientemente amplios y que cubriesen periodos prolongados de tiempo. Un reciente estudio (PRoFESS) ha venido a soslayar esta deficiencia, determinando la prevalencia, los factores de riesgo y las consecuencias clínicas de los síndromes dolorosos aparecidos después del ictus. Con un seguimiento medio de 2,5 años, se incluyó a 15.754 participantes, de los cuales 1.665 (10,6%) presentaron un dolor crónico post-ACV (sin antecedentes dolorosos previos), de los que 431 (2,7%) experimentaron dolor post-ACV central, 238 (1,5%) dolor neuropático periférico, 208 (1,3%) dolor espástico y 136 (0,9%) dolor debido a una subluxación de hombro, registrándose más de una variedad de dolor en 86 de los participantes (0,6%). Entre los factores predictores de dolor post-ACV estaban el grado de severidad del ictus, el ser mujer, el consumo de alcohol, el uso de estatinas, la existencia de síntomas depresivos, la diabetes mellitus, la utilización de agentes antitrombóticos y la existencia de enfermedad vascular periférica. En general, la aparición de un síndrome de dolor crónico tras el ictus fue asociado con un mayor grado de dependencia ($rr=2,16$; $CI_{95\%}$ 1,82 a 2,56); por su parte, la neuropatía periférica y el dolor espástico y el asociado a la subluxación de hombro se asociaron con declive cognitivo. En definitiva, los síndromes dolorosos crónicos parecen ser comunes después tras un accidente cerebrovascular isquémico y se asocian con aumento de la dependencia funcional y el deterioro cognitivo.

– O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S; On Behalf of PRoFESS Investigators. Chronic Pain Syndromes After Ischemic Stroke: PRoFESS Trial. *Stroke*. 2013 Apr 4. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.671008

• **Antibióticos en uso prolongado.**

Aunque la mayoría de las indicaciones autorizadas para los antibacterianos implican un uso muy limitado en el tiempo, generalmente hasta un máximo de dos semanas. Sin embargo, existe algunas indicaciones que requieren el empleo de ciertos antibióticos de forma prolongada, tal como ocurre en el tratamiento de ciertos trastornos respiratorios como la fibrosis quística (FQ), bronquiectasia, el asma y la EPOC. En estas condiciones de antibióticos a largo plazo puede ser administrados en forma de aerosoles o nebulizados, o bien por vía oral. En la FQ, antibióticos administrados en forma de aerosol, como la tobramicina, mejoran la función pulmonar, reducen el número de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida de los pacientes. Los antibióticos orales, tales como los macrólidos, han ido ampliando su uso, no sólo como agentes antimicrobianos, sino también debido a sus propiedades antiinflamatorias y procinéticas. En la FQ, macrólidos tales como azitromicina han demostrado mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de las exacerbaciones; igualmente, los macrólidos han demostrado tener algunos beneficios en la EPOC, incluyendo la reducción en un número de exacerbaciones, mientras que en el asma, parecen mejorar algunos parámetros respiratorios, la hiperreactividad bronquial y la inflamación de las vías respiratorias, aunque no parecen tener beneficios sobre la función pulmonar o control global del asma. Los macrólidos se han utilizado también en trastornos menos comunes, tales como panbronquiolitis difusa o el síndrome de bronquiolitis obliterante post-trasplante.

– Suresh Babu K, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med*. 2013; pii: S0954-6111(13)00058-9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.009.

• **¿Control o exceso antihipertensivo?** Desde hace tiempo se viene sospechando de la existencia de una relación directa entre la hipertensión arterial y la disminución de la función cognitiva. De hecho, en personas de mediana edad, una presión arterial anormalmente alta constituye un factor de riesgo para el desarrollo de demencia a largo plazo y, por ello, el tratamiento de los pacientes hipertensos tiene, entre otros, el objetivo de incrementar la protección frente al deterioro cognitivo. Sin embargo, hay datos clínicos que sugieren que en los pacientes de edad avanzada el riesgo de deterioro mental también puede ser incrementado cuando la presión diastólica se reduce excesivamente, por debajo de 70 mmHg.

– Waeber B, Feihl F. Hypertension. Effets du traitement antihypertenseur sur les fonctions cognitives. *Rev Med Suisse*. 2013; **9(369)**: 108, 110-1.

Hipertensión arterial

Alrededor de 9,4 millones de personas mueren cada año y 1.500 millones de personas en todo el mundo padecen hipertensión. Es, sin duda, el mayor factor de riesgo de muerte en todo el mundo, responsable de patologías cardíacas, accidentes cerebrovasculares y otras muchas enfermedades.

¿QUÉ ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

La hipertensión arterial puede ser definida como una elevación persistente de la presión arterial sistólica (PAS o "máxima") o diastólica (PAD o "mínima") por encima de unos límites determinados de acuerdo a criterios estadísticos poblacionales. En general, se considera que hay hipertensión arterial en una persona adulta las cifras de PAS/PAD son $\geq 140/90$ mmHg. En pacientes diabéticos o de alto riesgo cardiovascular (historial de ictus o infarto de miocardio) las cifras de PAS/PAD deberían ser $< 130/80$ mmHg, mientras que en los pacientes con insuficiencia renal y proteinuria importante (> 1 g/24 h), las cifras idóneas deberían ser $< 125/75$ mmHg (Tabla 1). Los ancianos pueden presentar una elevación selectiva de la presión sistólica PAS; sin embargo, en general, el aumento de la presión del pulso (que refleja el aumento de la PAS) es mejor factor predictivo de riesgo cardiovascular (Tamargo, 2012).

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión arterial

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión		
Grado 1 (ligera)	140-159	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Grado 3 (grave)	> 180	> 110
Sistólica aislada	≥ 140	< 90

Quando la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) del paciente caen dentro de categorías diferentes, se debería aplicar la categoría más alta. Los grados 1, 2 y 3 responden a HTA ligera, moderada y grave. La HTA sistólica aislada se clasificará también en 1, 2 y 3.

DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La medida de la presión arterial es seguramente una de las exploraciones clínicas convencionales más comúnmente realizadas. Sin embargo, en la práctica cotidiana es una de las medidas que se realiza de forma menos fiable y con un escaso cumplimiento de las recomendaciones aportadas por las diferentes guías nacionales e internacionales, según reconoce el *Documento de Consenso Español 2006* (Coca, 2006). A la medida tradicional en la consulta (medida clínica) hay que agregar la incorporación de otros procedimientos, cada vez más generalizados, tales como la *Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 24 horas* (MAPA) y la *Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial* (AMPA); en este sentido, cabe indicar que más de la mitad de los aparatos de medida de AMPA disponibles en España no han sido clínicamente validados.

Todo ello determina la evidente necesidad de unificar criterios en este tipo de mediciones para que, con independencia del profesional que realiza su indicación (médico, farmacéutico, enfermero) o incluso el propio paciente que realiza una auto-medida, el aparataje y la metodología sean homogéneos. En definitiva, el objetivo es obtener una medida basal de la PA en reposo psicofísico.

Sin embargo, la presión arterial es un parámetro variable, intensamente influido por múltiples factores, por lo que su medida debe ser metodológicamente rigurosa a fin de evitar calificar erróneamente al paciente de como hipertenso o normotenso.

Condiciones dependientes del paciente

- Relajación física:
 - o Evitar el ejercicio físico previo a la determinación.
 - o Reposar durante 5 minutos antes de la medida.
 - o Posición sentada, con la espalda y el brazo en la que se va a medir la tensión apoyados, piernas rectas (no cruzadas).
 - o Evitar estados de incomodidad (ganas de orinar, ansiedad, sentir apetito intenso, etc.).

- Relajación mental:
 - Ambiente tranquilo y confortable en el local de la medida.
 - Relajación previa
 - Reducir la ansiedad o la expectación por pruebas diagnósticas
 - Minimizar la actividad mental: no hablar, no preguntar mientras se realiza la determinación
- Circunstancias a evitar:
 - Consumo de cafeína o tabaco en los 15 minutos previos.
 - Administración reciente (1-2 h) de fármacos con efecto potencial sobre la presión arterial (incluyendo los antihipertensivos)
 - Medir en pacientes sintomáticos o con agitación psíquica y/o emocional
 - Tiempo prologado de espera antes de la determinación
- Aspectos a considerar:
 - Presencia de reacción de alerta que sólo es detectable por comparación con medidas ambulatorias. La reacción de alerta es variable (menor con la enfermera que ante el médico, mayor frente a personal no conocido que con el habitual, mayor en especialidades invasivas o quirúrgicas o área de Urgencias).

Condiciones dependientes del equipo de medida a utilizar

- Tipo de aparato:
 - Esfigmomanómetro de mercurio mantenido de forma adecuada
 - Manómetro aneroide calibrado en los últimos 6 meses
 - Aparato automático validado y calibrado en el último año
- Manguito
 - Adecuado al tamaño del brazo; la cámara debe cubrir al menos un 80% del perímetro.
 - Disponer de manguitos de diferentes tamaños: delgado, normal, obeso.
 - Velcro o sistema de cierre que sujete con firmeza
 - Estanqueidad en el sistema de aire

Condiciones dependientes de la técnica de medida

- Colocación del manguito:
 - Seleccionar el brazo con presión arterial más elevada, si lo hubiese (en el caso de que en ocasiones anteriores se hubiera manifestado esta diversidad)
 - Ajustar sin holgura y sin que comprima
 - Retirar prendas gruesas, evitar enrollarlas de forma que compriman el brazo
 - Dejar libre la fosa antecubital (el reverso del codo) para que no toque el fonendoscopio; también los tubos pueden colocarse hacia arriba si se prefiere.
 - El centro de la cámara (o la marca del manguito) debe coincidir con la arteria braquial
 - El manguito debe quedar a la altura del corazón; no así el aparato, que debe ser bien visible para el explorador.
- Técnica:
 - Establecer primero la PAS por palpación de la arteria radial
 - Inflar el manguito 20 mmHg por encima de la PAS estimada
 - Desinflar a ritmo de 2-3 mmHg/segundo
 - Usar la fase I de Korotkoff para la PAS y la V (desaparición) para la PAD; si no es clara (niños, embarazadas), la fase IV (amortiguación)
 - Si los ruidos son débiles, indicar al paciente que eleve el brazo, que abra y cierre la mano 5-10 veces; después, insuflar el manguito rápidamente
 - Ajustar a 2 mmHg, no redondear las cifras a los dígitos 0 ó 5
- Medidas:
 - Realizar un mínimo de dos medidas (promediadas); realizar tomas adicionales si hay cambios >5 mmHg (hasta 4 tomas, que deben promediarse juntas)
 - Para diagnóstico: tres series de medidas en semanas diferentes.
 - La primera vez medir ambos brazos: series alternativas si hay diferencia.
 - En ancianos: hacer una toma en ortostatismo tras 1 minuto en bipedestación
 - En jóvenes: hacer una medida en la pierna (para excluir coartación)

Es de interés especial para el farmacéutico tomar correctamente la medida de la tensión ar-

terial, en la farmacia y, en determinados casos, aconsejar al paciente la medida en su propio domicilio. Sin embargo, aunque la *Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial (AMPA)* tiene incuestionables ventajas, no es recomendable para todos los pacientes:

- *Pacientes a los que se puede recomendar AMPA:*
 - Con visión y audición suficiente
 - Con capacidad intelectual suficiente
 - Con motivación para su autocontrol
 - Con buen cumplimiento de las prescripciones
 - Cuando exista un cuidador que se responsabilice de las medidas si no se dan las circunstancias previas.
- *Pacientes a los que no se debe recomendar AMPA:*
 - Con déficits físicos y/o psíquicos que dificulten la práctica de la técnica, salvo que exista un cuidador responsable y fiable
 - Con personalidad obsesivo-compulsiva
 - Sin motivación para su autocontrol
 - Con sospecha de manipulación de las lecturas
 - Con tendencia a la automedicación según los resultados
 - Con arritmias y temblor importante (es recomendable una valoración individual)
 - Los afectos de pseudohipertensión con rigidez arterial extrema

Hipertensión “de bata blanca” y “enmascarada”

La obtención de cifras tensionales normales en casa y altas en la consulta, en las mismas condiciones, es lo que se denomina “hipertensión de bata blanca”; es decir, el efecto que provoca el profesional sobre el paciente y la respuesta de éste en términos de incremento de la presión arterial. Se estima que la hipertensión arterial de bata blanca aparece al menos en el 20% de los pacientes. En ocasiones, el efecto “bata blanca” se lo produce a sí mismo el propio paciente cuando es él quien realiza la medida (AMPA); es decir, el simple hecho de que el paciente se vaya a medir a sí mismo la presión arterial hace que ésta aumente. Esta “hipertensión autoinducida”, típica de personas muy sugestionables, puede ser paliada realizando varias medidas consecutivas, espaciándolas al menos 2-3 minutos.

Casi siempre, cuando se produce una elevación tensional asociada a la determinación por un profesional sanitario, el efecto se debe a una descarga adrenérgica de mayor o menor intensidad, que incrementa el ritmo cardiaco y provoca vasoconstricción periférica. Ambos mecanismos son, como veremos en los siguientes epígrafes, típicamente hipertensores.

La situación inversa a la hipertensión de la “bata blanca” es la “hipertensión enmascarada”, (que corresponde a la obtención de cifras tensionales altas en casa (AMPA) y normales en la consulta) que aparece hasta en un 10-20% de los pacientes.

En cualquier caso, debe tenerse muy en cuenta que la presión arterial presenta importantes cambios a lo largo del día (*ritmo circadiano*), disminuyendo habitualmente entre las 6 de la tarde y las 2 de la madrugada. A este fenómeno se le conoce como *reserva hemodinámica*, que indica la capacidad de adaptación del sistema cardiovascular a las condiciones específicas del descanso nocturno: a menos actividad metabólica y muscular, menor exigencia de demanda de riego sanguíneo. Así pues, la reserva hemodinámica es indicador favorable para cada persona; de hecho, los pacientes que no presentan esta caída de la presión arterial durante la noche (es decir, con poca o nula reserva hemodinámica) se denominan *nondippers* y presentan un mayor riesgo cardiovascular.

En condiciones normales (*dippers*), la reducción de la presión arterial va seguida de un rápido incremento en los valores y de la frecuencia cardiaca (así como de la agregabilidad plaquetaria) entre 2 horas antes de despertar y hasta las 12 de la mañana. Dado que estas condiciones se asocian a una mayor incidencia de ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y muerte súbita, esto pone de relieve la importancia de utilizar medicamentos antihipertensivos que permitan controlar la presión arterial durante las 24 horas o administrar, al menos, uno de los fármacos antihipertensivos antes de acostarse, lo que permite, además, disminuir la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el ortostatismo.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las pruebas clínicas y epidemiológicas disponibles son abrumadoras en el sentido de que la

elevación persistente de la presión arterial por encima de los valores de referencia mencionados, aumenta de forma lineal y continua la incidencia de enfermedades cerebrovasculares, de cardiopatía isquémica (angina de pecho e infarto de miocardio), de insuficiencia cardíaca, de vasculopatías periféricas y de enfermedad renal, así como de muerte súbita. En concreto, existe una relación lineal, continua e independiente entre el aumento de las cifras tensionales y la incidencia de complicaciones cardiovasculares derivadas del propio incremento de la presión arterial:

- Infartos cerebrales lacunares
- Encefalopatía hipertensiva
- Insuficiencia cardíaca
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Hemorragia intracraneal
- Hipertensión arterial maligna
- Disección aórtica
- Nefrosclerosis

Por su parte, existen otras patologías en las que la hipertensión arterial puede incrementar su riesgo como consecuencia de la aceleración de la aterosclerosis:

- Accidente cerebrovascular agudo
- Cardiopatía isquémica

Por otro lado, es muy frecuente la coexistencia de la hipertensión arterial con otros factores de riesgo, tales como obesidad, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, sedentarismo, etc., lo que produce un incremento exponencial del riesgo cardiovascular y hace obligar a un esfuerzo preventivo importante.

Sea como fuere, su elevada prevalencia en la población general, unida al mayor riesgo (2-8 veces) de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos, convierte a la hipertensión arterial en el principal factor de riesgo para la morbimortalidad cardiovascular en pacientes mayores de 50 años.

Un metaanálisis de grandes estudios que incluían 420.000 pacientes seguidos durante 10 años demostró la existencia de una asociación entre cifras de PAD comprendidas entre 76 y 105 mmHg y el riesgo de cardiopatía coronaria e ictus, que era 10-12 veces superior en individuos con cifras de PAD de 105 mmHg que en normotensos.

En otro metaanálisis de estudios que incluían a más de un millón de pacientes sin enfermedad

cardiovascular previa, se demostró que en individuos con cifras de PAS/PAD > 115/75 mmHg el riesgo cardiovascular se duplica con cada incremento de 20/10 mmHg. Ello permitió calcular que una reducción de 5-6 mmHg en la PAS y de 10-12 mmHg en la PAD se asociaba a una reducción en la incidencia de ictus (38%), cardiopatía isquémica (16%) y mortalidad vascular (22%). La importancia del control de la PA queda reflejada por el hallazgo de que reducciones de solo 2-3 mmHg en la PAD disminuyen en un 9% el riesgo de accidentes cerebrovasculares y en un 5% el de insuficiencia cardíaca congestiva.

El riesgo de muerte cardiovascular es al menos el doble en ancianos (> 70 años) con hipertensión arterial sistólica aislada que en normotensos y su tratamiento también reduce la incidencia de accidentes cerebrovasculares (36%) y la combinación de infarto agudo de miocardio no fatal y muerte coronaria (27%). Este efecto beneficioso es similar en ambos sexos y está presente en diversos grupos étnicos.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

Epidemiología y control de la hipertensión

A nivel mundial, uno de cada tres adultos tiene la tensión arterial elevada, trastorno que causa aproximadamente la mitad de todas las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía. Se considera que ese problema fue la causa directa de 7,5 millones de defunciones en 2004, lo que representa casi el 13% de la mortalidad mundial (OMS, 2012).

En casi todos los países de ingresos altos, el diagnóstico y tratamiento generalizado de esas personas con medicamentos de bajo costo ha propiciado una extraordinaria reducción de la tensión arterial media en todas las poblaciones, lo que ha contribuido a reducir la mortalidad por enfermedades del corazón. Por ejemplo, en 1980, casi un 40% de los adultos de la Región de Europa de la OMS y un 31% de los adultos de la Región de las Américas padecían hipertensión. En 2008 la cifra había caído a menos del 30% y el 23%, respectivamente.

En la Región de África de la OMS, en cambio, se estima que en muchos países más del 40% (y

hasta el 50%) de los adultos sufren hipertensión, y esa proporción va en aumento. En los países en desarrollo, muchas personas con hipertensión siguen sin estar diagnosticadas, y se ven así privadas de un tratamiento que podría reducir significativamente su riesgo de defunción y discapacidad por cardiopatía o accidente cerebrovascular.

En España, el tratamiento y el control de la presión arterial han sido objeto de numerosos estudios de carácter epidemiológico. Uno de los más recientes y amplios (*Listerri, 2012*) ha sido un estudio multicéntrico de corte transversal en los que aproximadamente 2.900 médicos generales incluyeron, siempre en el mismo mes, cuatro enfermos hipertensos consecutivos que acudieron a la consulta ambulatoria, entre 2002 y 2010. En total se examinaron 12.754 pacientes en 2002 (edad media 63 años, 57% mujeres); en 2006, 10.520 (64,5 años, 52 % mujeres) y en 2010, 12.961 (66 años, 52 % mujeres). De acuerdo con los datos registrado, se obtuvo un control adecuado de la presión arterial en el 36 %, 41 % y 46 % respectivamente, que en el caso del control de la presión arterial asistólica (PAS) fue del 39%, 46% y 52% respectivamente, mientras que el de la diastólica (PAD) se alcanzó en el 73%, 67% y 71%. En diabéticos se obtuvo un control adecuado en el 9%, 15% y 20% respectivamente. Considerando los casos tratados con dos o más fármacos pasaron del 44% en 2002, al 56% en 2006 y al 64% en 2010. En definitiva, parece que en nuestro país el control de la hipertensión arterial en pacientes tratados farmacológicamente y que acuden a la consulta de sus médicos de atención primaria, ha mejorado notoriamente entre los años 2002 y 2010, coincidiendo dicha mejoría con el mayor uso de combinaciones terapéuticas.

A pesar de que este estudio ofrece una imagen favorable y esperanzadora, debe destacarse que, como recogen los propios datos, en torno a la mitad de los pacientes que acuden con alguna regularidad a las consultas médicas siguen con mal control antihipertensivo.

Hay incluso otros estudios no menos recientes ni rigurosos que concluyen que el control de la hipertensión está lejos de ser óptimo y no parece haber mejorado en los últimos años a pesar del aumento de la intensidad de la terapia; incluso los pacientes de riesgo con comorbilidad parecen estar controlados peor (*Catalá, 2012*).

En este meta-análisis se revisaron de forma sistemática 76 estudios de evaluación que incluían a 341.632 pacientes (79% con hipertensión). En los

pacientes hipertensos, la frecuencia global combinado de la hipertensión no controlada ($\geq 140/90$ mmHg) fue 67,0% (IC_{95%} 64,1 a 69,9%), pero fue 87,6% (IC_{95%} 86,2 a 89,0%) cuando se utilizó una definición de hipertensión más estricta ($\geq 130/80-85$ mmHg) en pacientes en riesgo. Utilizando análisis de metarregresión, se observó que la prevalencia de la hipertensión no controlada no ha cambiado significativamente con el tiempo y que incluso el porcentaje de pacientes que recibieron al menos dos fármacos antihipertensivos aumentó significativamente.

¿Y qué ocurre en otros países desarrollados? Pues algo parecido a lo que ocurre en España: aunque el control de la hipertensión va en aumento, la prevalencia de la hipertensión total sigue aumentando en los Estados Unidos. Esto es al menos la principal conclusión a la que llegaron los autores de un amplio estudio epidemiológico realizado sobre 1,3 millones de adultos estadounidenses, en el que se investigó la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión entre 2001-2009 (*Olives, 2013*).

Los autores de este estudio analizaron las tendencias en la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión en varias localizaciones de Estados Unidos a partir de datos de la Encuesta Nacional de Nutrición (NHANES) en cinco olas de dos años desde 1.999 hasta 2.008, incluyendo 26.349 adultos de 30 años y desde el Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo del Comportamiento (BRFSS) 1997 a 2009, incluyendo 1.283.722 adultos de 30 años o más. La mediana de prevalencia de la hipertensión total en el 2009 se estimó en 37,6% (rango: 26,5-54,4%) en los hombres y el 40,1% (rango: 28,5-57,9%) en mujeres, aunque con diferencias estatales en la prevalencia de la hipertensión no controlada (de hasta 8 puntos porcentuales). El control del medio en los hombres fue del 57,7% (rango: 43,4-65,9%) y en las mujeres fue de 57,1% (rango: 43,0 a 65,46%) en 2009, con tasas más altas en los hombres blancos y mujeres negras.

¿Cuánto cuesta la hipertensión?

Haca casi 20 años, concretamente en 1994, el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo ya estimaba el coste anual de los recursos utilizados en el tratamiento y en los efectos de la hipertensión entre 1.200 y 1.700 millones de euros. Una cohorte de 57.025 individuos mayores de 30 años, que demandaron asistencia sanitaria en 2006, fue-

ron analizados en un estudio transversal en cinco centros de atención primaria en Cataluña (*Sícras, 2009*), con el fin de hacer una estimación del uso de los recursos sanitarios y los costes incurridos por los pacientes hipertensos, en función de la presencia o ausencia de patología cardiovascular, considerando las consultas de atención primaria, las derivaciones a atención especializada, las pruebas complementarias de soporte y la prestación farmacéutica.

El coste total en atención primaria por paciente fue de 457,90 € en aquellos sin hipertensión y de 1.171,80 € en los hipertensos; entre estos últimos, el coste medio por paciente fue de 1.048,88 € en aquellos sin patología cardiovascular asociada y de 1.757,09 € con dicha patología. Tanto la utilización de recursos asistenciales en Atención Primaria como el coste medio total fueron aumentando a medida que lo hacía la edad del paciente hipertenso. Adicionalmente, el 78,9% de los hipertensos recibieron tratamiento farmacológico, siendo éste principalmente en monoterapia (54,1 vs 30,4 %). En definitiva, parece que los pacientes hipertensos presentan un elevado consumo de recursos sanitarios en comparación a los utilizados por la población general. Asimismo, se observa que el coste medio por paciente es superior en aquellos hipertensos que presentan patología cardiovascular que entre quienes no la presentan. Finalmente, la utilización de recursos sanitarios en los hipertensos aumenta con la edad. Sin embargo, el grado de control óptimo de la hipertensión, queda lejos de ser mayoritario en este tipo de pacientes, como ya vimos anteriormente.

La asociación simultánea de varios de los factores de riesgo cardiometabólicos da origen al denominado **síndrome metabólico**, que describiremos con detalle en un epígrafe posterior. En cualquier caso, una característica de éste consiste en que el riesgo cardiovascular real es superior al estimado a través de la cuantificación por los cada uno de los factores de riesgo considerados independientemente. En el caso de los pacientes hipertensos, la existencia del síndrome metabólico es importante habiéndose estimado en una proporción entre el 20 y el 40 por ciento de esta subpoblación.

Hace tres años se llevó a cabo un estudio (*Wille, 2010*) diseñado para modelar la carga económica para el sistema de salud del síndrome metabólico en pacientes hipertensos en España para el año 2008, así como una previsión para 2020, considerando el coste farmacológico de la hipertensión, las

consultas médicas para su manejo y el tratamiento de los eventos cardiovasculares potenciales (infarto agudo de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular y muerte) así como el de la diabetes tipo 2.

Los resultados mostraron que en España el 22% de los hipertensos presentaban síndrome metabólico concomitante. Además, las previsiones para 2020 son de crecimientos importantes (hasta el 45 por ciento en nuestro país), previéndose que casi una cuarta parte de la población española presentaría hipertensión más síndrome metabólico en 2020. Por este motivo, el coste total, que en España se estimó en más de 4.500 millones de euros en 2008, ascendería hasta algo más de los 8.000 en 2020, y ello debido principalmente al coste del manejo de la diabetes tipo 2, seguido del manejo de los eventos cardiovasculares. De estos datos se deduce que el coste medio anual por paciente en España fue 2,4 veces superior con presencia de síndrome metabólico en pacientes hipertensos respecto de cuando no se halla asociado (643 vs. 263 €), en 2008. A precios constantes (sin tener en cuenta la inflación), estos valores serán de 677 vs. 263 € en 2020, según la extrapolación.

Importancia de la variabilidad de la hipertensión

Antes hemos mencionado que los valores de la presión arterial no se mantienen constantes, ni siquiera en las personas formalmente consideradas como *normotensas*. Dicha variabilidad es, sin duda, un fenómeno complejo que no solo incluye las variaciones adaptativas a las condiciones fisiológicas de cada momento, sino también, fluctuaciones estacionales y variabilidad a largo plazo.

Uno de los éxitos alcanzados por la *Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)* es poder estudiar este fenómeno de la **variabilidad** y, en su caso, la relación entre ella y la afectación de órganos diana o el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. En este sentido, un análisis (*Rothwell, 2010*) de estudios basados en la variabilidad a largo plazo de la presión arterial, observó que tal variabilidad visita a visita y la PAS máxima alcanzada fueron fuertes predictores de la aparición de ictus, y que la variabilidad residual de la PAS se asoció a un incremento del riesgo. Estos hallazgos apoyarían la hipótesis de que la variabilidad residual de la PAS comporta un mayor riesgo vascular y de que la hipertensión arterial estable tiene un mejor pronóstico que la episódica.

ETIOPATOGENIA

La hipertensión arterial es un proceso de origen multiétnico y multifactorial, razón por la que el 90-95% de los pacientes presenta una hipertensión arterial *idiopática* o *esencial*, es decir, de etiología desconocida. Desde el punto de vista fisiopatológico, la *presión arterial (PA)* es el producto resultante del *volumen minuto (VM)*¹ cardiaco y las *resistencias vasculares periféricas (RVP)*: $PA = VM \times RVP$. Es decir, el aumento de cualquiera de estos dos factores incrementa la presión arterial del paciente (Tamargo, 2012). Las RVP están elevadas en la mayoría de los hipertensos y los fármacos antihipertensivos las disminuyen a través de mecanismos muy distintos pero complementarios. En un 5-6% de los pacientes, la hipertensión arterial tiene una etiología conocida (enfermedad vasculorrenal, hiperaldosteronismo secundario, fármacos, etc.); en este caso, se habla de hipertensión arterial *secundaria*.

Una posible causa del aumento de la presión arterial es el aumento del *volumen minuto (VM)* como consecuencia de una hiperactividad simpática o un incremento de la sensibilidad cardiaca a diversos reguladores neurohumorales (catecolaminas, angiotensina II, endotelina 1) que elevan la frecuencia y la contractilidad. El patrón de hipertensión arterial asociado a un aumento del VM con RVP normales aparece en jóvenes con hipertensión esencial.

Por su parte, las *resistencias vasculares periféricas (RVP)* dependen del tono vegetativo (la estimulación de receptores α -adrenérgicos, con efecto vasoconstrictores) y de los niveles de mediadores vasoconstrictores circulantes (catecolaminas, angiotensina II, aldosterona, vasopresina) y locales, principalmente endoteliales (óxido nítrico, prostaglandina I₂, endotelina-1, angiotensina II, adenosina, radicales libres de O₂).

El riñón juega un papel central en el origen de la hipertensión arterial, fundamentalmente a través de la retención de sodio (Na⁺) y agua, la liberación de renina y la activación del sistema nervioso simpático. Diversas anomalías de la función renal causadas por lesiones parenquimatosas (p. ej., glomeruloesclerosis, reducción de nefronas

funcionantes), alteraciones genéticas de los canales/transportadores que regulan el transporte iónico a nivel tubular y alteraciones vasculorrenales (estenosis de la arteria renal por una placa de ateroma, embolias, vasculitis o displasia fibromuscular), también contribuyen al desarrollo de la hipertensión a través de una excesiva retención de Na⁺ y agua. Por otro lado, la disminución del flujo sanguíneo renal secundario a una reducción de la presión de perfusión facilita la liberación de renina por las células yuxtglomerulares y aumenta la producción de angiotensina II y aldosterona que, a su vez, producen un efecto vasoconstrictor, aumentan el tono simpático y facilitan la retención de Na⁺ y agua, produciendo al final un aumento tanto del VM como de las RVP.

Finalmente, la hipertensión arterial también puede ser consecuencia de alteraciones neuroendocrinas, que incluyen un aumento del tono simpático, alteraciones de los barorreceptores y un aumento en la liberación de catecolaminas (feocromocitoma), aldosterona (hiperaldoesteronismo) o de hormonas tiroideas.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Objetivos generales

El objetivo principal del tratamiento antihipertensivo no solo es controlar las cifras de la PAS/PAD, sino también y sobre todo la protección de los órganos diana y prevenir la morbimortalidad asociada a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda, accidentes cerebrovasculares, retinopatía hipertensiva e insuficiencia renal crónica. Por tanto, el tratamiento del paciente hipertenso debe entenderse como parte del manejo integral del riesgo cardiovascular, siendo necesaria con frecuencia su combinación con otros tratamientos encaminados a reducir dicho riesgo.

El tratamiento de la hipertensión implica medidas tanto de carácter no farmacológico (fundamentalmente, cambios del estilo de vida del paciente) como farmacológico.

Sin duda alguno, un paso previa absolutamente imprescindible es **detectar** la hipertensión. Y es, justamente, uno de los retos más difíciles de cumplir, teniendo en cuenta que la mayor parte de las personas que presentan hipertensión arterial, no

¹ El término **Volumen Minuto** es lo que se conoce como **gasto cardíaco** o **débito cardíaco**, que hacer referencia al volumen de sangre expulsada por un ventrículo durante un minuto.

Otros FRCV, LOS o enfermedad	Presión arterial sistólica/diastólica (PAS/PAD), mmHg				
	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA Grado 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin otros FRCV	Sin riesgo añadido	Sin riesgo añadido	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado
1-2 FRCV	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy elevado
3 o más FRCV, SM, LOS o DM	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido elevado	Riesgo añadido muy elevado
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado	Riesgo añadido muy elevado

experimentan ningún síntoma. No en balde, la hipertensión es denominada como **la muerte silenciosa**; por tanto, el principal reto es identificar lo más temprano posible a los pacientes hipertensos y conseguir que el paciente siga de forma correcta el tratamiento prescrito, especialmente si existen factores de riesgo cardiovascular coexistentes.

Justamente, es la combinación del grado de hipertensión y la coexistencia de estos factores de riesgo los que determinan el nivel de riesgo cardiovascular. Su estimación a 10 años está reflejada en la siguiente tabla², en la que los términos de riesgo bajo, moderado, elevado y muy elevado hacen referencia a un riesgo absoluto aproximado de enfermedad cardiovascular a los 10 años < 15%, 15-20%, 20-30% y > 30%.

El término “añadido” indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio, mientras que la línea discontinua indica la manera en la que puede variar la definición de la hipertensión en función del grado de riesgo cardiovascular total. *Sin riesgo añadido* implica que no es precisa ninguna intervención; con *riesgo añadido bajo*, se recomiendan cambios en el estilo de vida; un *riesgo añadido moderado* sugiere la necesidad de realizar cambios en el estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico; un *riesgo añadido elevado* supone llevar a cabo cambios en el estilo de vida y, al mismo tiempo, someterse a un trata-

miento farmacológico; finalmente, la existencia de un *riesgo añadido muy elevado* supone que deben realizarse cambios en el estilo de vida y el inicio inmediato de un tratamiento farmacológico.

Modificación del estilo de vida (tratamiento no farmacológico)

Intervenciones

Cualquier intervención en un paciente diagnosticado de hipertensión debe pasar por la modificación de algunos elementos que forma parte de los hábitos vitales del paciente y que se identifican como nocivos para el control de la tensión arterial o para otros aspectos de la salud directa o indirectamente relacionados. Se trata de prácticas cotidianas que no están relacionadas con el empleo de medicamentos, sino que constituyen el *estilo habitual de vida del paciente*. No obstante, es importante no confundir el *estilo de vida* (la repetición cotidiana de determinados comportamientos) con actividades puntuales que solo se producen de forma aislada. No es lo mismo disfrutar de un postre “energético” en una celebración puntual, que estar abusando de forma continuada de un exceso de azúcares simples.

Entre los hábitos cotidianos más comunes identificados como nocivos en relación con la hipertensión arterial podemos citar los siguientes:

- **Alimentación rica en grasas (especialmente, si son saturadas) y/o sal:** En un 50-60% de los hipertensos la ingesta de sal

² Las iniciales utilizadas en la tabla son **CV**: cardiovascular; **DM**: diabetes mellitus; **FRCV**: factores de riesgo cardiovascular; **HTA**: hipertensión arterial; **LOS**: lesión orgánica subclínica; **PAD**: presión arterial diastólica; **PAS**: presión arterial sistólica; **SM**: síndrome metabólico.

produce una respuesta presora, es decir, son “sensibles a la sal”. En ellos, la restricción de la ingesta de sodio (<4 g/día) reduce la PAS/PAD en 7/4 mmHg de media y produce efectos beneficiosos sobre la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda y el remodelado de la pared vascular, particularmente en ancianos. El método más eficaz para restringir la ingesta de sodio es reducir la de alimentos ricos en sal (embutidos, conservas, salazones, alimentos precocinados, etc.) y su uso en la preparación culinaria de los alimentos. Obviamente, restringir la sal en la mesa no es efectivo si se ha utilizado sal en la preparación de los alimentos. También se aconseja que el hipertenso incremente la ingesta de calcio, potasio y magnesio y que siga una dieta rica en verduras, hortalizas, pescado, aves, nueces y fibra, y pobre en comidas precocinadas, grasas (preferentemente las saturadas), dulces y bebidas azucaradas.

- **Sobrepeso u obesidad, y sedentarismo:** Casi un 35% de los hipertensos son obesos y la prevalencia de hipertensión arterial supera el 50% en la población obesa. La reducción del sobrepeso es imprescindible e implica tanto una reducción de la ingesta calórica como un aumento del gasto energético realizando ejercicio físico moderado pero constante. En este sentido, andar o nadar en sesiones de 30 minutos repetidas 3 veces a la semana ayuda a controlar el sobrepeso, reduce la presión arterial y mejora la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina. Aunque las técnicas de relajación podrían producir un cierto efecto beneficioso a corto plazo, parecen ser de escasa utilidad como tratamiento a largo plazo.
- **Abuso de bebidas alcohólicas:** La ingesta de alcohol debe ser inferior a 30 g/día, equivalentes a 300 mL/día de vino y a 600 mL/día de cerveza (estas cifras deben reducirse a la mitad en las mujeres).
- **Tabaquismo:** Aunque no se ha demostrado que el tabaquismo aumente la presión arterial, varias sustancias presentes en el humo del tabaco producen disfunción endotelial, facilitan el desarrollo de la placa de ateroma, aumentan las demandas miocárdicas de O₂ y facilitan la agregación plaquetaria, efectos que facilitan la progresión de la hipertensión arterial y sus complicaciones ateroscleróticas. Además, el tabaco puede reducir la eficacia

de algunos antihipertensivos (betabloqueantes y algunos calcioantagonistas). Por tanto, el paciente hipertenso debe dejar de fumar.

Hipertensión y dieta mediterránea

Una de las cuestiones que más han llamado la atención es el papel relativo de la calidad de la dieta en los pacientes con hipertensión. Más allá de la obesidad o del sobrepeso, la composición y los hábitos dietéticos parecen determinantes, y aunque son numerosas las publicaciones sobre esta materia, lo cierto es que no hay demasiados datos científicamente contrastados.

Como es bien sabido, la dieta mediterránea se caracteriza por una ingesta elevada de aceite de oliva, fruta, frutos secos, verduras y cereales; una ingesta baja de productos lácteos, dulces y carnes rojas o procesadas; un consumo moderado de legumbres, pescado y carne de ave e incluso de vino en las comidas.

Un reciente estudio (*PREDIMED*: Prevención con Dieta Mediterránea) ha analizado los posibles beneficios de esta dieta sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (*Estruch, 2013*). Se trata de un estudio multicéntrico desarrollado en diversas regiones de España en la que participaron personas con un alto riesgo cardiovascular: diabéticos tipo 2 o con tres o más factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, niveles altos de LDL-colesterol alto o bajo de HDL-colesterol, sobrepeso o historia familiar de enfermedad coronaria precoz), pero ninguna de ellos tenía ninguna enfermedad cardiovascular previa. Se incluyó en el estudio a 7.447 personas con edad media de 67 años (55-80), 57 % mujeres, con valor medio del IMC de 30 kg/m². El 82% eran hipertensos, un 50% eran diabéticos y un 72% dislipémicos.

Estos pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir uno de los siguientes tres tipos de dieta:

- 1) Dieta mediterránea suplementada con 50 cc/día de aceite de oliva extra virgen.
- 2) Dieta mediterránea suplementada con 30 g/día de frutos secos (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas y 7,5 g de almendras).
- 3) Dieta control, con la advertencia de que suprimieran los alimentos ricos en grasa incluidos el aceite de oliva y los frutos secos.

No se promovió la realización de ejercicio físico, ni tampoco la restricción de calorías. Para mante-

ner el cumplimiento todos recibieron, trimestralmente, sesiones dietéticas de apoyo. Fue gratuita la provisión de aceite oliva extra virgen o de frutos secos. Además, para verificar la adherencia a la dieta se analizaron dos biomarcadores, el nivel urinario de hidroxitirosol³ en los que recibían suplementos de aceite de oliva y los niveles plasmáticos de ácido alfa-linolénico en los que recibían frutos secos.

Aunque el objetivo era realizar un estudio a muy largo plazo, dados los resultados positivos obtenidos de un análisis intermedio, el estudio fue interrumpido tras un seguimiento de 4,8 años. Como variable primaria de eficacia se definió un parámetro compuesto por la incidencia de infarto agudo de miocardio, ictus y muerte de origen cardiovascular.

Los resultados mostraron que la incidencia del evento primario (el parámetro combinado) se produjo en el 2,8% del conjunto de participantes en el estudio, observándose una reducción significativa del 30% en el riesgo relativo ($rr=0,70$; $IC_{95\%}$ 0,54 a 0,92; $p=0,01$) en el grupo de dieta mediterránea con suplemento de aceite de oliva y del 28% ($rr=0,72$; $IC_{95\%}$ 0,54 a 0,96; $p=0,03$) con frutos secos, en relación al grupo que utilizó la dieta control. Entre los objetivos secundarios sólo el ictus mantuvo una diferencia significativa para la dieta con aceite para los frutos secos. No hubo efectos adversos en relación con las dietas.

En definitiva, puede afirmarse de forma científicamente rigurosa que la dieta mediterránea suplementada con aceite virgen de oliva extra o frutos secos reduce, en sujetos con riesgo CV elevado, la incidencia de eventos CV mayores.

Algo que también es muy relevante es que al final del estudio la ingesta de grasa fue similar entre todos los grupos y, aunque hubo un consumo más alto de pescado y legumbres en los casos, pero no se produjo esto mismo en otros grupos de alimentos. En definitiva, las diferencias más importantes consistieron en la ingesta de aceite de oliva y de frutos secos, lo que sugiere abiertamente que la mayor parte de los beneficios aportados por la dieta mediterránea se deben a estos suplementos, por otro lado, tan típicamente mediterráneos.

Estos datos son importantes por sí mismos, en tanto que la calidad de la dieta es determinante

(incluso a igualdad de calorías consumidas), pero también por el hecho de que el nivel de beneficio clínico obtenido con la dieta mediterránea es como mínimo equiparable al producido por el tratamiento farmacológico, pero sin el perfil toxicológico de éste. Obviamente, no se trata de sustituir a los medicamentos con dieta, sino de empezar primero por un asesoramiento dietético adecuado como primer escalón y mantenerlo cuando es preciso recurrir a los medicamentos, cuando la dieta y otros cambios en el estilo de vida no son suficientes para normalizar la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular.

Tratamiento farmacológico

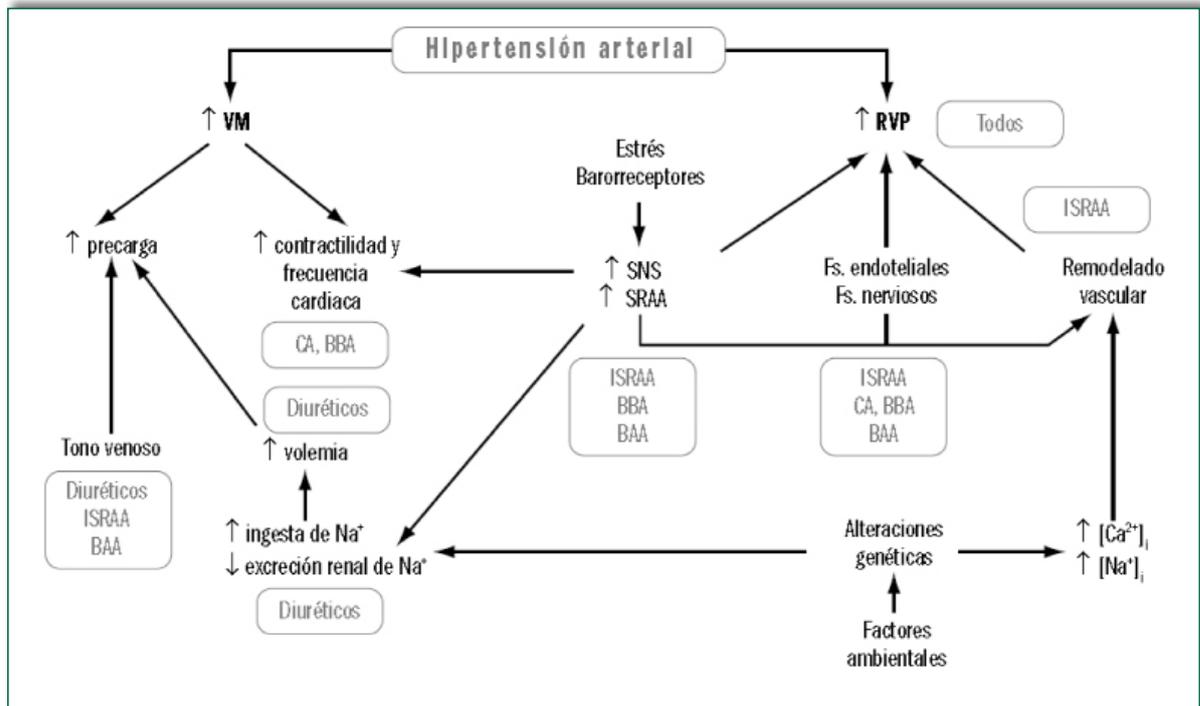
Aspectos generales

Como ya se ha indicado, el criterio para iniciar un tratamiento antihipertensivo debe fundamentarse en dos elementos: los valores de PAS/PAD y el grado de riesgo cardiovascular total. Como punto de partida, se suele considerar el tratamiento farmacológico – siempre además de la modificación del estilo de vida – cuando el paciente presente una presión arterial sistólica (PAS) mantenida ≥ 140 mmHg o una diastólica (PAD) mantenida ≥ 90 mmHg, después de haber ensayado las medidas no farmacológicas. También debe considerarse cuando los valores de PAS/PAD superen en $>20/10$ mmHg a los valores considerados como idóneos en un determinado paciente o cuando se trate de una hipertensión arterial de grado 2 o 3.

Cuando la presión arterial inicial esta en valores normales altos (130-139/85-89 mmHg), la decisión de iniciar tratamiento farmacológico depende del grado de riesgo y, en consecuencia, en función de la presencia de otras comorbilidades cardiovasculares (diabetes, insuficiencia cardiaca, accidentes cardiovasculares). Recordando las características que condicionan un *riesgo cardiovascular alto o muy alto*, pueden ser resumidas como sigue:

- PAS ≥ 180 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg
- PAS > 160 mmHg con PAD baja (< 70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Síndrome metabólico
- ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular
- Una o más de las siguientes lesiones orgánicas subclínicas:
 - o Hipertrofia del ventrículo izquierdo electrocardiográfica (en especial con sobrecarga)
 - o ecocardiografía (en especial concéntrica)

³ El **hidroxitirosol** es el 3,4-dihidroxifeniletanol o DOPET. Se trata de producto de naturaleza polifenólica, que es considerado como uno de los antioxidantes naturales más potentes.



- o Signos ecocardiográficos de engrosamiento de la pared o presencia de placa en la arteria carótida
- o Aumento de la rigidez arterial
- o Aumento moderado en los niveles plasmáticos de creatinina
- o Microalbuminuria o proteinuria
- Enfermedad cardiovascular o renal establecida
- En la embarazada hipertensa debe considerarse el inicio del tratamiento farmacológico si la PAD supera los 100 mmHg o cuando la PAS/PAD sea $\geq 160/110$ mmHg.

Es importante tener en cuenta que la reducción de la presión arterial no debe ser ilimitada, toda vez que se crearían problemas adicionales para el paciente. Por tanto, el objetivo es *normalizar* la tensión arterial; es decir, ajustar las cifras tensionales a niveles considerados *normales* para la edad y el sexo del paciente en cuestión. De hecho, algunos estudios sugieren que la incidencia de cardiopatía isquémica podría aumentar cuando la PAD disminuye por debajo de 70 mmHg; asimismo, en pacientes mayores de 65 años, la reducción de la PAD a < 65 mmHg aumenta el riesgo de ictus y de cardiopatía isquémica. Por otro lado, los pacientes con nefropatías

crónicas son particularmente sensibles a una reducción de la PAS < 130 mmHg.

Fármacos antihipertensivos

Cinco grupos de fármacos han demostrado de forma consistente que pueden controlar las cifras de PAS/PAD y reducen de forma significativa las complicaciones cardiovasculares: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA), calcioantagonistas (CA), betabloqueantes adrenérgicos (BBA), diuréticos y un amplio y heterogéneo grupo de sustancias con mecanismos diversos.

En general, todos ellos reducen las resistencias vasculares periféricas (RVP), aunque lo hacen a través de diferentes mecanismos (ver figura 1). Además, los diuréticos disminuyen la volemia y el volumen minuto (VM), y los betabloqueantes (BBA) reducen la frecuencia, la contractilidad y el VM cardíacos. Otros fármacos antihipertensivos también disminuyen las RVP, pero no se ha demostrado que reduzcan la morbimortalidad del paciente hipertenso, por lo que no se recomienda su uso de forma expresa, salvo en situaciones muy específicas. Además, estos fármacos no se pueden utilizar en monoterapia, ya que es necesario asociarlos a un diurético tiazídico para evitar la aparición de edemas y a un BBA para evitar la taquicardia

dia refleja secundaria a su acción vasodilatadora arteriolar.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA)

IECA (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina)

El *enzima convertidor de angiotensina* (ECA) es responsable de la transformación de la angiotensina I en angiotensina II; por lo tanto, su inhibición impide los efectos de la angiotensina II, lo que da lugar a una disminución de la presión arterial a través de un doble mecanismo: vasodilatación arteriovenosa (con la consiguiente reducción de la resistencia periférica) y disminución de la producción de aldosterona (y, por lo tanto, de la reabsorción de sodio y agua, con la consiguiente disminución de la volemia). Además, se barajan otros mecanismos, como el incremento de los niveles de la bradicinina, un potente vasodilatador sustrato también de la ECA que incrementa la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y la producción endotelial de óxido nítrico (NO); la inhibición del tono simpático central y periférico; la reducción de los niveles de aldosterona y vasopresina; o la inhibición de las acciones centrales de la aldosterona II. Además de este efecto antihipertensivo, los IECA reducen la *precarga*, al producir vasodilatación venosa y disminuir la presión telediastólica, y la *postcarga*, por la vasodilatación arterial, disminuyendo las resistencias periféricas. Incrementa por lo tanto el gasto cardíaco en el corazón insuficiente, a la vez que reduce el tono simpático que parece estar aumentado en este cuadro. Asimismo, muestra una interesante actividad cardioprotectora, debido a las siguientes causas:

1. Reduce la hipertrofia ventricular y de la lámina media vascular debido a la disminución de la presión arterial y al bloquear los efectos proliferativos de la angiotensina II.
2. Presenta un efecto antiarrítmico al reducir el tono simpático y las demandas miocárdicas de oxígeno, y al aumentar el flujo coronario y la kalemia.
3. Muestra una actividad antiaterogénica debido a la reducción de la presión arterial, a sus efectos antiproliferativos e inhibidores de la adhesión endotelial de los monocitos.
4. Disminuye la agregación plaquetaria, con el consiguiente efecto antitrombótico.

Los IECA se han mostrado poco eficaces para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes de raza negra, debido probablemente a que en pacientes hipertensos negros se suelen encontrar cifras de renina muy bajas.

En España están comercializados benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, espirapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.

ARAI (Antagonistas de receptores de angiotensina II)

Se trata de agentes que actúan como antagonistas competitivos del receptor AT_1 de la angiotensina II, que está presente especialmente en vasos sanguíneos y corteza adrenal. Existen también receptores AT_2 , pero los ARAII son mucho más selectivos frente a los AT_1 que sobre los AT_2 . El efecto producido implica el bloqueo de los efectos de la angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción y la producción de aldosterona. La consiguiente reducción de las resistencias periféricas, así como la disminución de la volemia, da lugar a la reducción de la presión arterial.

En pacientes tratados con ARAII se ha observado un incremento de los niveles de renina, angiotensina II y aldosterona. Se ha sugerido que el bloqueo del receptor AT_1 favorecería la unión de la angiotensina II al receptor AT_2 , que se ha asociado a efectos vasodilatadores, antiproliferativos, diuréticos y natriuréticos, aunque este punto no está esclarecido totalmente.

Los ARAII se oponen a los efectos hipertensivos tanto de la angiotensina II como de otras angiotensinas producidas por rutas enzimáticas diferentes de la ECA. De igual manera, no afecta a los niveles de bradicinina como los IECA, por lo que no dan lugar a la tos ni al angioedema de éstos.

Se ha sugerido que debido a que no disminuyen los niveles de angiotensina II, sus efectos protectores del corazón y los riñones se podrían ver disminuidos, en relación a los IECA. No obstante, en varios ensayos clínicos se ha comprobado que los ARAII no muestran diferencias significativas frente a IECA en la disminución de la mortalidad en insuficiencia cardíaca, e igualmente mejoran la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los ARAII, como los IECA, muestran ventajas importantes frente a otros tratamientos, como la menor hipotensión ortostática, taquicardia refleja, retención hidrosalina, intolerancia a la glucosa,

cambios en el perfil lipídico o hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Los efectos de los ARAl son de desarrollo más lento que los de los IECA, por lo que dan lugar más raramente a fenómenos de hipotensión.

En España están comercializados candesartán, irbesartán, eprosartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

Calcioantagonistas (CA, bloqueantes de los canales lentos del calcio)

El término *calcioantagonista* no es correcto en términos estrictamente farmacológicos, ya que en realidad estos fármacos no antagonizan directamente el calcio. Se trata de agentes que bloquean determinados canales intermembranales de calcio, motivo por el que se les denomina también *bloqueantes de los canales del calcio*. No obstante, dado el término calcioantagonista es empleado con profusión hemos preferido hacer uso del mismo.

Dihidropiridinas (DHP)

Se trata de un amplio grupo de fármacos con acción antihipertensiva y antiangiosa. El término *dihidropiridina* hace alusión al núcleo básico de estos fármacos. Actúan bloqueando los canales lentos del calcio voltaje-dependientes de tipo L, mostrando una especial afinidad por los canales presentes en músculo liso vascular. Dicho bloqueo conduce a una intensa vasodilatación arteriolar al disminuir los niveles intracitoplasmáticos de calcio. Al contrario que otros bloqueantes de calcio como verapamilo o diltiazem, las dihidropiridinas apenas presentan efectos depresores sobre la conducción cardíaca y, de hecho, suele dar lugar a cierta taquicardia refleja. Su acción antihipertensiva es debida fundamentalmente a la vasodilatación, que ocasiona una reducción de la resistencia periférica y de la presión arterial. Las diferencias entre las dihidropiridinas disponibles se relacionan con aspectos físico-químicos, fundamentalmente la liposolubilidad, que determina la distribución del fármaco por el organismo y su permanencia en éste. Estas diferencias, sin embargo, pueden tener importantes repercusiones clínicas. Así, por ejemplo, amlodipino tiene unos efectos más lentos y prolongados que la mayor parte de las dihidropiridinas, por lo que la reducción de la presión arterial puede tardar unas 10 h en hacerse manifiesta,

pero el efecto hipotensor se mantiene hasta 24 h, con mínimo riesgo de hipotensión ortostática.

Su acción antiangiosa deriva también de la vasodilatación, que disminuye la resistencia periférica y la postcarga, reduciendo el trabajo cardíaco y la demanda de oxígeno. Además, ocasiona un aumento del flujo sanguíneo al área isquémica a través de la circulación colateral, especialmente en pacientes con espasmos de coronarias, como la angina de Prinzmetal. La administración a pacientes con angina mejora la sintomatología (aumento del tiempo total de ejercicio, del tiempo hasta la aparición de la angina y del tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST del electrocardiograma). En ensayos clínicos varias dihidropiridinas han demostrado que son capaces de reducir tanto la frecuencia de los ataques de angina como el consumo de nitroglicerina.

En España están comercializados amlodipino, barnidipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino

Otros calcioantagonistas (diltiazem, verapamilo)

Bloquean también los canales lentos del calcio y, por ello, tienen acciones parecidas a las desarrolladas por las dihidropiridinas, aunque sus efectos no son superponibles. En cualquier caso, los efectos antihipertensivos y antiangiosos también derivan fundamentalmente de su efecto vasodilatador primario.

El **verapamilo** actúa sobre la circulación coronaria provocando una dilatación generalizada, lo que determina un incremento del flujo sanguíneo y por consiguiente de la oxigenación miocárdica, de donde deriva su uso como antiangioso. La acción preferente del verapamilo sobre el músculo cardíaco disminuye la contractibilidad e inhibe y retrasa de forma sustancial la conductividad cardíaca, lo que constituye el fundamento de su actividad antiarrítmica. Deprime los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, y aunque normalmente no altera la frecuencia cardíaca, puede provocar bradicardia; la disminución de la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo) se compensa mediante una reducción de la postcarga.

Como en el resto de los calcioantagonistas, su acción antihipertensiva se debe a la inhibición del proceso contráctil de la musculatura lisa vascular, lo que se traduce en una vasodilatación arteriolar con una reducción de la resistencia periférica (postcarga). Debido a sus efectos inotrópicos

negativos bloquea los mecanismos reflejos que conducen a un aumento de la presión sanguínea. El verapamilo reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la disfunción diastólica tanto en la hipertensión arterial como en la cardiopatía isquémica.

El **diltiazem** presenta propiedades que pueden situarse a mitad de camino entre el verapamilo y las dihidropiridinas, con propiedades antiarrítmicas, antihipertensivas, antianginosas y vasodilatadoras periféricas clínicamente útiles.

Betabloqueantes (BBA, bloqueantes beta-adrenérgicos)

Todos los fármacos de este grupo actúan bloqueando los receptores beta (β) de la noradrenalina, con especial énfasis en los situados a nivel vascular y cardiaco. No obstante, dado que estos receptores (de los que existen tres variedades; β_1 , β_2 y β_3) están presentes en numerosos tejidos y órganos, su bloqueo puede conducir a un amplio conjunto de acción, tanto clínicamente favorables como desfavorables. Por este motivo, fueron desarrollados los betabloqueantes selectivos (para los receptores β_1) y aunque tal selectividad no es absoluta, permite evitar o paliar determinados efectos adversos potencialmente asociados a los no selectivos (como la broncoconstricción).

Teóricamente, todos los betabloqueantes adrenérgicos pueden desarrollar acciones antihipertensivas, antianginosas y antiarrítmicas. La acción antihipertensiva se debe a que reducen el gasto cardiaco (disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, así como la frecuencia cardiaca), reducen el volumen sistólico, inhiben la secreción de renina (con la disminución consecuente de la angiotensina II), ejercen un efecto antisimpaticolítico central y estimulan la liberación del péptido natriurético auricular.

Por su parte, la acción antianginosa se debe a que inhiben de forma competitiva y reversible las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores beta-adrenérgicos. El aumento del tono simpático produce cardiopatía isquémica, ya que aumenta la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2 y disminuye el flujo coronario subendocárdico (la taquicardia reduce el intervalo diastólico, y el aumento de la contractilidad incrementa la compresión de los vasos coronarios subendocárdicos por el músculo cardiaco). Los beta-bloqueantes disminuyen la frecuencia y la contractilidad car-

diacas, la postcarga (disminuyen las resistencias vasculares periféricas) y las demandas miocárdicas de oxígeno.

Finalmente, la acción antiarrítmica se debe a que los betabloqueantes aplanan la inclinación de la fase 4 de las células automáticas disminuyendo la frecuencia sinusal y suprimiendo los marcapasos ectópicos. La reducción de la frecuencia es tanto más marcada cuanto mayor es el tono simpático. Contrarrestan todos los efectos proarritmogénicos de las catecolaminas, que son consecuencia de un aumento de la entrada de Ca^{2+} a través de canales tipo L estimulada por el agonismo beta-adrenérgico. Disminuyen la conducción y prolongan el periodo refractario del nodo AV (tejido Ca^{2+} dependiente). Se ha demostrado que su administración en las primeras 24 horas postinfarto de miocardio reduce la muerte súbita, el área de infarto y la incidencia de fibrilación ventricular, por lo que se les considera de elección en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

- *Betabloqueantes no selectivos*: nadolol, oxprenolol, propranolol, sotalol, timolol.
- *Betabloqueantes selectivos (β_1)*: atenolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol.

Junto con los anteriores, hay algunos fármacos con propiedades mixtas *alfa* y *betabloqueantes adrenérgicos*. Se trata del carvedilol y del labetalol.

El **carvedilol** es un antagonista alfa y beta-adrenérgico de tipo no selectivo, con propiedades antioxidantes. Como el resto de los beta-bloqueantes, el efecto beneficioso es consecuencia de su capacidad para bloquear las acciones cardiotóxicas de las catecolaminas e inhibir la activación neurohumoral. Por su parte, el bloqueo de receptores alfa1-adrenérgicos produce sus principales efectos farmacológicos sobre las fibras musculares lisas de las arteriolas y las venas. Esto conduce a una reducción adicional de la resistencia vascular periférica y del retorno venoso hacia el corazón. No obstante, es preciso indicar que la acción beta-bloqueante del carvedilol es mucho más pronunciada que la alfabloqueante. De hecho, la relación alfa:beta esta entre 1:10 y 1:100.

El carvedilol es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. En pacientes con una cardiopatía isquémica, carvedilol ha demostrado tener propiedades antiisquémicas y antianginosas que se mantenían durante el tratamiento crónico. Estudios hemodinámicos demos-

traron que carvedilol reduce la precarga y la poscarga ventriculares. En pacientes con disfunción ventricular izquierda o con insuficiencia cardiaca congestiva, carvedilol ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la hemodinámica y mejorar el tamaño y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El **labetalol** es mucho más antiguo y está indicado en hipertensión, incluyendo la hipertensión del embarazo, la asociada a angina o la que sigue a un infarto de miocardio. En forma inyectable, está indicado en cuadros de hipertensión grave, incluyendo la del embarazo, cuando sea esencial un rápido control de la presión sanguínea, así como en episodios hipertensivos tras infarto agudo de miocardio, siempre que no haya vasoconstricción periférica que sugiera un bajo gasto cardíaco. También se emplea en anestesia basal, cuando está indicada una técnica hipotensora (vía iv). No ejerce acción perjudicial sobre la función renal y es particularmente adecuado para ser utilizado en pacientes hipertensos con disfunción renal.

Diuréticos

Los diuréticos reducen inicialmente la presión arterial al provocar un incremento de la excreción de sodio y reducir el volumen de plasma, el volumen extracelular y el gasto cardíaco, proceso que tiene lugar durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento. Tras este periodo, el efecto antihipertensivo depende cada vez más de la disminución de la resistencia periférica. El efecto vasodilatador de los diuréticos está relacionado con la pérdida de sodio y agua desde la pared del vaso, así como la mediación de la prostaciclina (PGI₂) y por el factor relajante derivado del endotelio. El mecanismo responsable de la menor resistencia periférica probablemente involucre además a los canales de potasio.

El principal inconveniente de los diuréticos es la depleción electrolítica, especialmente de ión potasio (salvo, obviamente, en los *ahorradores de potasio*). La necesidad de minimizar el riesgo aconseja elegir un diurético de potencia y dosis proporcionales a la naturaleza del cuadro, en lugar de seleccionar el más potente disponible. Hay dos posibilidades de reducir el riesgo de hipopotasemia: dar aportes de potasio o añadir al tratamiento diurético ahorrador de potasio.

En cualquier caso, es preciso tener en cuenta que no todos los enfermos tienen problemas de

hipopotasemia. El riesgo es mínimo en general en hipertensos y en tratamientos intermitentes o con dosis bajas. Por el contrario es necesaria gran precaución en pacientes digitalizados con insuficiencia cardíaca congestiva.

No se aconseja el uso rutinario sistemático de suplementos de potasio, y desde luego debe evitarse el uso simultáneo de suplementos con diuréticos ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperkalemia.

La hipercolesterolemia e hiperinsulinemia y también el agravamiento de la intolerancia a la glucosa son los efectos adversos más frecuentes que suelen aparecer en el contexto del tratamiento prolongado con diuréticos, especialmente con los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, dosis bajas suelen ser tan eficaces como las más altas y se toleran mejor.

Diuréticos del asa (de alto techo)

Se trata de los diuréticos más potentes disponibles actualmente. Provocan la excreción del 20-25% del sodio (Na⁺) filtrado por los riñones, de ahí que también se les conozca como diuréticos de alto techo. Actúan fundamentalmente sobre la rama ascendente del asa de Henle (nefrona), inhibiendo el transporte de sodio (Na⁺) y cloruro (Cl⁻) desde el túbulo renal hacia el tejido intersticial (reabsorción tubular). Esto tiene un efecto adicional, ya que al llegar más electrólitos a la parte distal de la nefrona, también se reduce la reabsorción de agua, como consecuencia del aumento de la presión osmótica de la orina. Los diuréticos del asa inhiben el sistema co-transporte sodio-potasio-cloruro, situado en la membrana luminal de las células del asa gruesa ascendente, esencial para la reabsorción fisiológica de estos electrólitos. Los diuréticos del asa parecen ser responsables del desarrollo de una acción *venodilatadora*, aunque se ignora si ésta es de tipo directo o indirecto. Se debe a la liberación de algún factor renal (posiblemente, prostaglandinas). El efecto venodilatador podría contribuir significativamente al efecto diurético de estos fármacos.

Los diuréticos de alto techo no suelen ser más eficaces como antihipertensivos que las tiazidas y tienen más problemas de desequilibrio electrolítico. No obstante, si hay nefropatía terminal o insuficiencia cardiaca pueden ser una buena elección de tratamiento. Son muy parecidos entre sí. En España están comercializados bumetanida, furosemida, piretanida y torasemida.

Diuréticos tiazídicos

Tienen un efecto diurético más moderado que los del asa. Producen una excreción del 5-10% del sodio filtrado. También, como los diuréticos del asa, actúan sobre el sistema de cotransporte de sodio y cloruro, pero en este caso sobre el situado en las membranas lumbales de las células del túbulo contorneado distal (no del asa de Henle), bloqueándolo. Con ello se impide la reabsorción de sodio y cloruro. También hay una pérdida de potasio (K^+), que puede ser intensa, probablemente debido a un fenómeno secretor intensificado por el aumento de la concentración de sodio en el filtrado.

Los diuréticos tiazídicos también tienen efectos vasodilatadores directos, así como una cierta acción hiperglucemiante (como ocurre con otros vasodilatadores, como el diazóxido), amén de otros efectos metabólicos, como hipertrigliceridemiante, hiperuricemiante, hipercalcemiante, etc.

Se consideran tratamiento de primera línea en la hipertensión, han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad de origen cardiovascular. Son especialmente útiles en pacientes con hipertensión sistólica aislada (ancianos), en pacientes con insuficiencia cardíaca o en hipertensión arterial en la raza negra. Los diuréticos tiazídicos, en especial en combinación con betabloqueantes, no deben utilizarse en los pacientes con síndrome metabólico o riesgo alto de diabetes de nueva aparición.

La acción de casi todos los compuestos del grupo es la misma, diferenciándose principalmente en la duración de acción.

En España están comercializados **altizida**, **bendroflumetiazida**, **hidroclorotiazida** y **teclotiazida**.

Adicionalmente, hay otro grupo de fármacos que, aunque no son en términos químicos auténticas tiazidas, se comportan farmacológicamente de forma muy próxima a éstas. Se trata de clortalidona, indapamida y xipamida. La **clortalidona** tiene la semivida más larga, pudiendo darse en días alternos. La **indapamida** tiene acción hipotensora a dosis que no producen diuresis y la **xipamida** tiene propiedades intermedias entre las tiazidas y los diuréticos de alto techo; es más potente como hipotensor y diurético que el resto de los medicamentos del grupo, pero la hipopotasemia puede también ser mayor.

Diuréticos ahorradores de potasio

El agente de referencia del grupo es la **espironolactona**, que ejerce un efecto diurético más

moderado que el de los otros grupos de diuréticos mencionados anteriormente; en este sentido, provoca la excreción de menos del 5% del sodio filtrado, claramente inferior al efecto de las tiazidas y de los diuréticos del asa. Actúa antagonizando a la aldosterona, la principal hormona mineralcorticoide endógena, con la que compite por sus receptores intracelulares, en las células del túbulo distal. Esto provoca una inhibición de la síntesis de los péptidos que gobiernan los procesos de retención de sodio, típicos de la acción aldosterónica, así como los de la secreción de potasio. El resultado es una pérdida moderada de sodio con la orina, reduciendo la de potasio.

La **amilorida** y el **triamtereno** son diuréticos algo más potentes que la espironolactona, aunque menos que los diuréticos del asa y las tiazidas. Dan lugar a la excreción del 5% de sodio filtrado por los riñones. Actúan sobre el túbulo contorneado distal y los túbulos colectores, inhibiendo la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Parece actuar bloqueando los canales del sodio presentes en la membrana luminal, mediante los cuales la aldosterona ejerce sus efectos antidiuréticos. Asimismo, inhiben el intercambio sodio/potasio en los túbulos proximales.

Los diuréticos ahorradores de potasio se utilizan habitualmente asociados a tiazidas y/o diuréticos de alto techo para minimizar pérdidas de potasio, relacionada con la administración de tiazidas, previene la intolerancia a la glucosa y disminuye la incidencia de diabetes asociada a hipopotasemia por tiazidas y potenciar la acción.

Finalmente, la **eplerenona** es el primer antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, ello hace que la incidencia de ginecomastia, mastalgia e impotencia sexual sea inferior con eplerenona que con espironolactona. Está indicada específicamente como tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes infartados. Concretamente, añadido a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con insuficiencia ventricular izquierda (con una fracción eyectora $\leq 40\%$) y signos clínicos de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente.

Los **antagonistas de la aldosterona** (AA; espironolactona, eplerenona) se emplean en hiperaldosteronismo primario (enfermedad de Conn) o en edemas asociados con nivel alto de aldosterona: cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ciertos casos refractarios de insuficiencia cardíaca, tal como se ha indicado.

Otros antihipertensivos

Bloqueantes alfa-adrenérgicos (BAA)

Reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos como resultado de una disminución en la resistencia vascular sistémica, debido a un bloqueo selectivo de los alfa-1-adrenorreceptores situados en la pared vascular. A las dosis terapéuticas tienen poco o ningún efecto sobre la tensión arterial de pacientes normotensos. Mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes que presentan una disminución de la misma; asimismo, ha demostrado estar libre de efectos adversos metabólicos sobre los lípidos y sobre el metabolismo de la glucosa y es apropiado para utilizarlo en pacientes con diabetes.

En pacientes con hiperplasia prostática benigna sintomática produce una mejoría significativa en la urodinámica y en los síntomas de estos pacientes. Este efecto parece ser el resultado del bloqueo selectivo de los adrenorreceptores alfa-1 localizados en el estroma muscular prostático, en la cápsula y en el cuello vesical.

En España están comercializados **doxazosina, prazosina, terazosina y urapidilo**

Inhibidores directos de la renina

El único fármaco comercializado de este grupo es el **aliskirén**. Actúa inhibiendo la renina de forma directa, selectiva y potente. La renina es el enzima del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) que activa la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. Al inhibir a la renina, el aliskirén disminuye la formación de angiotensina I, y por tanto, de angiotensina II, con el consiguiente efecto antihipertensivo. Otros inhibidores del SRA (IECA y ARAII) causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP) que podría estar asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (tanto en hipertensos como normotensos). Por el contrario, aliskiren disminuye (50-80%) la ARP en pacientes hipertensos.

Aliskirén en monoterapia parece tener un efecto hipotensor comparable al de los IECA y los ARAII y ligeramente mayor que los diuréticos tiazídicos. Tiene un efecto hipotensor aditivo en combinación con hidroclorotiazida, con ramipril y con valsartan. En casos que no respondían adecuadamente a 5 mg de amlodipino, la coadministración de aliskiren 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipino a 10 mg. En pacientes hipertensos obesos que no res-

pondieron adecuadamente a hidroclorotiazida 25 mg, la adición de aliskiren 300 mg indujo una reducción adicional de la presión arterial comparable a la obtenida con la adición de irbesartán 300 mg o amlodipino 10 mg. En pacientes hipertensos diabéticos, la combinación con ramipril indujo una reducción adicional de la presión arterial, a la vez que una menor incidencia de tos.

Sin embargo, algunos datos recientes han llevado a que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios obligase al laboratorio titular a incluir en la ficha técnica del medicamento, algunas recomendaciones adicionales de prescripción. En concreto, los medicamentos que contiene aliskiren están ahora contraindicados en asociación con IECA o con ARA-II en pacientes con diabetes mellitus (tipo I o tipo II) o insuficiencia renal. E incluso en el resto de pacientes, no se recomienda el uso de medicamentos que contienen aliskiren en asociación con IECA o ARA II. El motivo de ello es el riesgo de acontecimientos adversos (hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia, y cambios en la función renal incluida la insuficiencia renal aguda) cuando aliskirén se asocia con IECA o ARA II, especialmente en pacientes diabéticos o aquellos con deterioro de la función renal.

Fármacos de acción central

Son fármacos muy antiguos, pese a lo cual todavía mantienen cierto interés en situaciones muy específicas. La **clonidina** actúa estimulan los receptores presinápticos alfa₂ (α_2) adrenérgicos a nivel central, lo que disminuye la liberación de noradrenalina en el SNC y la descarga simpática periférica provocando una disminución de la resistencia periférica y con ello de la presión arterial. También inhibe la liberación de renina.

Por su parte, la **metildopa** es un agonista alfa₂-adrenérgico que está estructuralmente relacionado con las catecolaminas; actúa reduciendo el tono simpático y puede actuar como falso neurotransmisor.

La **moxonidina** es un agonista específico de los receptores imidazolínicos I₁, situados en la médula ventrolateral, zona involucrada en el control del sistema simpático. Actúa disminuyendo la actividad simpática periférica y la resistencia periférica, lo que origina una disminución de la presión arterial. También posee acción sobre los receptores alfa₂-adrenérgicos, aunque con menor afinidad que otros antihipertensivos de acción central.

Vasodilatadores arteriales

Se trata de un colectivo heterogéneo de fármacos que comparten un efecto común: son potentes vasodilatadores arteriales y se utilizan fundamentalmente en cuadros urgencia o emergencia hipertensiva.

La **hidralazina** actúa relajando la musculatura lisa vascular, principalmente a nivel arteriolar. Disminuye la presión sanguínea (más la diastólica que la sistólica). La dilatación preferente de las arteriolas, en comparación con la de las venas, minimiza la hipotensión postural pero promueve el aumento de gasto cardíaco. Por lo general aumenta la actividad de la renina en plasma como respuesta simpático-refleja, por lo que se estimula la aldosterona y, en consecuencia, la reabsorción de sodio.

El **diazóxido** relaja el músculo liso de las arteriolas periféricas, mediante la activación de los canales de potasio de las membranas, lo que conduce a un cambio en los canales iónicos voltaje-dependientes de calcio, lo que inhibe la generación de un potencial de acción. Tienen efectos hiperglucemiantes, ya que inhibe la secreción de insulina pancreática, lo cual es utilizado terapéuticamente en cuadros de insulinomas o de hiperinsulinismo congénito.

Farmacológicamente relacionado con el anterior es el **minoxidilo**, un potente vasodilatador que activa los canales de potasio regulados por ATP, cuya apertura en las células musculares lisas permite el flujo de salida de ese elemento, dando lugar a una hiperpolarización del músculo liso y la relajación del mismo. Su acción consiste especialmente en una vasodilatación arteriolar, que incrementa el flujo sanguíneo hacia piel, músculo estriado, tubo digestivo y corazón. El principal determinante del aumento del gasto cardíaco es el efecto del minoxidilo sobre la resistencia vascular periférica para incrementar la circulación venosa hacia el corazón. También es un vasodilatador renal y estimulador potente de la secreción de renina.

El **nitroprusiato sódico** es un complejo de hierro (nitroferrocianuro sódico) que viene utilizándose en clínica desde hace más de seis décadas. Antihipertensivo y vasodilatador periférico de corta duración de acción, actúa relajando la musculatura lisa vascular de arteriolas y venas, reduciendo en consecuencia la resistencia periférica. Aumenta el gasto cardíaco al disminuir la postcarga cardíaca. Se le considera como uno de los fármacos de elección en crisis hipertensivas aso-

ciadas a hipertensión maligna, feocromocitoma, insuficiencia cardíaca izquierda, shock cardiogénico, crisis en el periodo de recuperación tras infarto agudo de miocardio y aneurisma disecante de la aorta.

Actúa aumentando los niveles de GMPc como consecuencia de la activación de la forma soluble de la guanilatociclasa, lo que conduce a una ulterior activación de la proteína cinasa dependiente de GMPc, la cual a su vez fosforila a cierto número de proteínas del músculo liso, inclusive a la cadena de miosina. Todo ello parece ser responsable de la relajación del músculo liso y, en definitiva, de la vasodilatación.

Su potente acción venodilatadora provoca una importante reducción de la presión de la aurícula derecha, capilar pulmonar y telediastólica del ventrículo izquierdo (precarga), mejorando los signos de congestión pulmonar. Asimismo, su también potente acción vasodilatadora arteriolar reduce las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y la presión arterial, y aumenta el volumen minuto (VM), sin afectar significativamente a la frecuencia cardíaca; como consecuencia, el nitroprusiato reduce la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O₂. El nitroprusiato también produce una dilatación de las arterias pulmonares, reduciendo la postcarga del ventrículo derecho.

Criterios de selección de medicamentos antihipertensivos

Consideraciones generales

Pese a disponer de más de 40 fármacos antihipertensivos, todavía un importante porcentaje de pacientes hipertensos tratados no llega a rebajar sus cifras tensionales por debajo de 140/90 mmHg. En otros casos, los pacientes que responden a un determinado grupo de fármacos no responden a otros fármacos antihipertensivos, sin que parezca existir una razón para ello. Sea como fuere, estas circunstancias manifiestan un hecho bien conocido por el especialistas: no existe el antihipertensivo óptimo, capaz de satisfacer las necesidades de la toda la población hipertensa. Esta variabilidad en la respuesta no debe ser una sorpresa ya que la etiopatogenia de la hipertensión arterial es multifactorial. En definitiva, todo ello nos lleva a que, en la práctica clínica, la selección del fármaco debe ser individualizada, eligiendo el o los fármacos más eficaces y con perfil farma-

cológico más benigno, en el contexto específico del paciente. Para ello, se deben considerar los los siguientes factores:

- 1) **Edad.** En hipertensos ancianos, incluyendo aquellos que presentan hipertensión sistólica aislada, todos los antihipertensivos son efectivos, en particular las *tiazidas* y *dihidropiridinas* de larga duración. En hipertensos de entre 70 y 84 años, el tratamiento durante 25 meses con un CA, un IECA, un diurético o un betabloqueante (BBA) reduce la incidencia de ictus, fatal o no, de infarto de miocardio y la mortalidad más que en pacientes jóvenes. En hipertensos ancianos las *tiazidas* son de elección, ya que ayudan a prevenir la osteoporosis y la demencia, y los *calcioantagonistas* (particularmente, las *dihidropiridinas* de larga duración) reducen el deterioro cognitivo y la morbimortalidad. Sin embargo, los *betabloqueantes* producen una mayor incidencia de bradicardia y bloqueo auriculoventricular en la población anciana. Asimismo, los ancianos tienen menores niveles de renina circulante y pueden responder peor a un IECA o un ARAll. En cualquier caso, en ancianos se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas para evitar problemas derivados del ortostatismo (mareos, debilidad, caídas, síncope, etc.).
- 2) **Sexo.** Los *betabloqueantes* y los *IECA* son menos efectivos y peor tolerados en mujeres, que responden bien a *diuréticos* y *calcioantagonistas*. Los *IECA* y *ARAll* pueden producir malformaciones fetales, por lo que están contraindicados durante el embarazo, debiendo las mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos eficaces si reciben estos fármacos.
- 3) **Raza.** Los varones blancos jóvenes responden mejor a fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) –*IECA* y *ARAll*– y a los betabloqueantes, mientras que los hipertensos afroamericanos responden mal a estos fármacos y bien a *diuréticos* (tiazidas), bloqueantes alfa-adrenergicos (BAA) y *calcioantagonistas*. Además, la incidencia de angioedema inducida por los *IECA* es 2-4 veces más frecuente en hipertensos afroamericanos que en otros grupos raciales.
- 4) **Características del fármaco.** Los diversos grupos de fármacos antihipertensivos, e incluso los fármacos de una misma familia, di-

fieren en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.

- 5) **Experiencia previa del paciente con un grupo de fármacos.** No debe administrarse un *IECA* en un paciente en el que otro *IECA* haya producido tos ni un *IECA* o un *ARAll* en pacientes con historia de angioedema.
- 6) **Coste de los fármacos.** No obstante, el coste no debe predominar nunca sobre la eficacia, la tolerancia y la protección del paciente.
- 7) **Características del paciente.** Embarazo, deportistas y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (hiperlipidemia, diabetes, microalbuminuria, obesidad) y de otras patologías (ictus, nefropatías, hipertrofia e insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular) determinan la elección del fármaco a utilizar. No todos los fármacos antihipertensivos producen un grado similar de protección de los órganos diana.

Criterios farmacológicos

Hasta no hace muchos años, los diuréticos y los betabloqueantes eran considerados como los fármacos de elección en el paciente hipertenso, pero presentan varias limitaciones. Los diuréticos tiazídicos son los fármacos antihipertensivos más utilizados, generalmente en combinación con otros antihipertensivos, pero en monoterapia presentan una limitada eficacia debido a que:

- a) presentan una curva dosis-respuesta plana, por lo que a partir de una determinada dosis su eficacia antihipertensiva no aumenta, pero si la incidencia de reacciones adversas (hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y aumento en la incidencia de diabetes de reciente comienzo, hipopotasemia, hiperuricemia);
- b) reducen la volemia y el VM cardiaco, lo que activa el tono simpático y el SRAA, que aumentan las RVP y producen retención hidrosalina, contrarrestándose así su acción antihipertensiva. La hipopotasemia puede controlarse administrando suplementos de potasio o administrando un diurético ahorrador de potasio. Sin embargo, a dosis bajas, los diuréticos tiazídicos siguen siendo fármacos idóneos para combinar con otros antihipertensivos, en especial en ancianos, obesos y pacientes de raza negra.

Por su parte, los *betabloqueantes* enmascaran los signos de hipoglucemia (taquicardia, temblor), aumentan la resistencia a la insulina y la incidencia de nuevos casos de diabetes y empeoran el perfil lipídico (disminuyen los niveles de lipoproteínas de alta densidad – HDL– y aumentan los de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad –VLDL–). Además, reducen la tolerancia al ejercicio, lo que limita su utilidad en deportistas de competición y son los antihipertensivos que más pueden agravar la disfunción sexual. Por ello, los betabloqueantes y las tiazidas no deben utilizarse en pacientes con síndrome metabólico, alto riesgo de diabetes de nueva aparición o múltiples factores de riesgo metabólico, aunque muchos de estos inconvenientes no los presentan los nuevos betabloqueantes con propiedades vasodilatadoras (carvedilol y nebivolol).

Por el contrario, los IECA, los ARAI y los *bloqueantes alfa-adrenérgicos* mejoran el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina, mientras que los *calcioantagonistas* son neutros en este sentido. Los *betabloqueantes* son de primera elección en pacientes con angina de esfuerzo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, taquiarritmias supraventriculares (para controlar la frecuencia ventricular) y ventriculares o glaucoma. También son de elección, asociados o no a amiodarona, en las arritmias ventriculares que aparecen frecuentemente asociadas a hipertrofia cardíaca, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca.

Los *calcioantagonistas* son ideales en hipertensos ancianos con hipertensión sistólica aislada, angina de pecho, hipertrofia cardíaca, aterosclerosis carotídea o coronaria, embarazo o enfermedad arterial periférica. Además, el verapamilo y el diltiazem, pero no las *dihidropiridinas*, deprimen la conducción a través del nódulo AV, siendo de elección para controlar la frecuencia ventricular en pacientes hipertensos con fibrilación auricular. Los *calcioantagonistas* también reducen la incidencia de ictus en ancianos con hipertensión sistólica aislada.

Los IECA y ARAI son los fármacos antihipertensivos que mejor previenen o revierten la progresión de la hipertrofia cardíaca y son de elección (al igual que diuréticos, antagonistas de la aldosterona y betabloqueantes) en pacientes con insuficiencia cardíaca. En pacientes con nefropatía diabética y proteinuria, los IECA y ARAI dilatan las arteriolas glomerulares eferentes y disminuyen la presión intraglomerular, previenen la progresión de la nefropatía diabética, evitan la aparición de microalbuminuria o impiden su progresión hasta proteinuria franca, reducen la proteinuria y retra-

san la progresión del deterioro renal en pacientes con nefropatía establecida. El efecto de los IECA ha sido estudiado en pacientes con diabetes de tipo 1 y el de los ARAI en pacientes con diabetes de tipo 2. El estudio ONTARGET (Mann, 2008) analizó si el bloqueo simultáneo del SRAA con IECA y ARAI podría reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica o diabetes con lesión orgánica). La combinación no producía un efecto superior al de cada fármaco por separado, pero ocasionaba una mayor incidencia de hipotensión, síncope, deterioro de la función renal (como consecuencia de una reducción excesiva de la PA), diarrea e hiperpotasemia. En pacientes con fibrilación auricular, los IECA y ARAI pueden reducir la recurrencia de la arritmia (Tamargo, 2012).

Los *bloqueantes alfa-adrenérgicos*, como la doxazosina, tienen la ventaja de que son los que menor disfunción sexual producen, siendo fármacos de elección en varones con disfunción sexual o hipertrofia benigna de próstata y en pacientes con dislipemias o feocromocitoma. Sin embargo, producen hipotensión postural y retención hidrocálica, y están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En mujeres embarazadas, si la hipertensión no es muy grave, se pueden utilizar metildopa, labetalol, nifedipino o betabloqueantes, pero están contraindicados los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRAA) y no deben utilizarse las tiazidas. En la preeclampsia con edema pulmonar se recomienda la nitroglicerina intravenosa. En situaciones de urgencia se administra labetalol iv o metildopa o nifedipino por vía oral; la hidralazina no se recomienda por el riesgo de reacciones adversas perinatales.

Criterios de eficiencia

Ya se ha comentado que el **coste** es uno de los factores a considerar en la selección del tratamiento farmacológico. Existe una cierta controversia en este sentido, debida en parte al precio de los diferentes fármacos y en parte a las evidencias disponibles sobre la efectividad de éstos. Por todo ello, se ha estudiado (Wisloff, 2012) el ratio coste efectividad incremental, a lo largo de toda la vida, de diversas opciones terapéuticas de la hipertensión arterial con el fin de proponer cuál es la primera elección y cuáles son las adiciones que se instaurarían, en caso de necesidad de más de un

TABLA 1. INDICACIONES, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS

Condición	Elección recomendada	Uso Precautorio	Contraindicado
Accidente cerebrovascular	Diuréticos/IECA/ARAI		
Ancianos	Tiazidas/DHP		
Ansiedad	BBA		
Asma/EPOC	IECA/ARAI/CA/ Diuréticos/BAA	BBA (EPOC)	BBA (asma)
Aterosclerosis carotídea	IECA		
Aterosclerosis coronaria	CA		
Bloqueo aurículo-ventricular			BBA/Diltiazem/Verap.
Deportistas			BBA
Diabetes tipo 1	IECA	Tiazidas/BBA	
Diabetes tipo 2	IECA/ARAI	Tiazidas/BBA	
Disfunción eréctil	BAA (doxazosina)	Tiazidas/BBA	
Disfunción ventrículo izdo.	IECA		
Dislipemia	IECA/ARAI/BAA	Diuréticos	
Edema angioneurótico			IECA
Embarazo	BBA, DHP, metildopa	Tiazidas	IECA/ARAI
Enfermedad arterial periférica	CA		
Estenosis renal bilateral			IECA/ARAI
Fibrilación auricular: control	BBA/Diuréticos/Verapamilo		
Fibrilación auricular: profilaxis	IECA/ARAI		
Glaucoma	BBA		
Gota			Tiazidas
Hiperaldosteronismo	AA		
Hiperpotasemia			IECA/ARAI/AA
Hipertrofia cardíaca	IECA/ARAI/CA		
Hipertrofia prostática	BAA		
Hipertensión sistólica aislada	DHP/Diuréticos		
Ictus	DHP/IECA		
Infarto agudo de miocardio	IECA/BBA/ARAI/AA		
Insuficiencia cardíaca	Diuréticos/AA/IECA/BBA/ARAI	DHP	Diltiazem, Verap.
Insuficiencia renal	IECA/ARAI/Diuréticos Asa		AA
Obesidad	Diuréticos		
Nefropatías no diabéticas	IECA/ARAI		
Raza negra	Tiazidas/DHP		
Síndrome metabólico	CA/IECA/ARAI	Tiazidas/BBA	
Taquiarritmias	BBA	DHP	
Vasculopatías periféricas	CA	BBA	

fármaco, teniendo en cuenta que los pacientes no han sufrido nunca ningún evento cardiovascular, es decir, en prevención primaria.

Se estimó el **beneficio sanitario neto incremental** (BSNI), definido como $EI - (CI/U)$, siendo EI la efectividad incremental, CI el coste incremental y U el umbral de eficiencia. De esta forma, las opciones eficientes tendrán un resultado positivo, siendo más eficiente la que obtenga un mayor valor de dicho parámetro. El resultado mostró que los antagonistas del calcio fueron más eficientes en todos los grupos de edad y sexo, ligeramente por encima de IECA y tiazidas pero claramente superiores a los ARA II y betabloqueantes. Al analizar las combinaciones de medicamentos, la adición de tiazidas fue la asociación más eficiente, seguida de la adición de un IECA. Entre las combinaciones de tres medicamentos, se observó que la combinación de tiazida con antagonista del calcio e IECA fue la más eficiente.

Las **guías clínicas** siempre han sido consideradas como unas herramientas muy útiles en terapéutica, al ofrecer recomendaciones de actuación que aproximan eficazmente la práctica diaria a las pruebas científicas. Sin embargo, a pesar de que hace más de dos décadas que se viene defendiendo la inclusión de recomendaciones sobre la implicación de los costes del tratamiento de dichas guías, las actuaciones han sido muy poco homogéneas y no se ha avanzado sustancialmente en este aspecto.

Ante dicha diversidad de recomendaciones, se realizó un estudio (*Shah, 2011*) comparando la efectividad de diversas guías internacionales (ATP II, ATP III, JNC 6, JNC 7, Canadá, Europa, UK y Australia) para el manejo de la hipertensión arterial (HTA) e hiperlipidemia (HLP) en pacientes con diabetes de tipo 2. Para tal fin, se valoraron los resultados obtenidos en prevención primaria, incluyendo la probabilidad de insuficiencia coronaria o Accidente cerebrovascular, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un evento y una medida de la eficiencia de cada guía, el coste estimado de la medicación por evento evitado. En el modelo se utilizó una cohorte de diabéticos tipo 2, de 40 a 80 años, con tres factores de riesgo: diabetes de tipo 2, hipertensión e hiperlipemia adecuadamente tratados.

Siempre con tratamiento, la probabilidad de un evento entre la edad de 40 y la de 80 años se estimó en el 68,5% en hombres y 54,5% en mujeres. Utilizando cualquier guía, se redujeron dichos riesgos, si bien la diferencia máxima entre los resultados

obtenidos por éstas fue de tan sólo un 2% aproximadamente. En base a ello, las diferencias respecto del NNT estimado no fueron muy elevadas. Sin embargo, sí se observaron diferencias relevantes respecto de los costes incurridos. En el análisis de sensibilidad se mostró que el impacto clínico fue pequeño; sin embargo, el impacto económico fue bastante elevado. Por otra parte, la utilización de medicamentos de marca en lugar de genéricos, de precio inferior, multiplicó el coste del tratamiento por cuatro.

En definitiva, parecen existir diferencias significativas en cuanto al coste de la medicación para los pacientes que son tratados con las diferentes guías, sin que se observe diferencias apenas respecto del nivel de efectividad de las mismas. La inclusión en las guías del impacto clínico y económico de su implementación puede dar una visión más adecuada para estimar la idoneidad de su aplicabilidad.

En pacientes con hipertensión ligera o grado 1 (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg) que no tienen patología cardiovascular previa, el beneficio del tratamiento farmacológico no está plenamente demostrado. Para intentar aclarar esta cuestión, se ha llevado a cabo metaanálisis de los estudios aleatorizados que se han publicado sobre el tema (*Diao, 2012*). En concreto, se cuantificó el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la mortalidad total y la morbilidad cardiovascular (ictus, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca) en hipertensos grado 1 y sin enfermedad cardiovascular previa (infarto, angina, angioplastia coronaria, ictus establecido o transitorio, endarterectomía carotídea, arteriopatía periférica o insuficiencia renal definida por una creatinina 1,5 veces superior al límite normal). Se identificaron cuatro ensayos clínicos, totalizando 8.912 pacientes (4.481 casos y 4.431 controles).

Tras un tiempo de seguimiento de cinco años se verificó que el tratamiento antihipertensivo, en relación al placebo, no reducía la mortalidad total (riesgo relativo, $rr=0,85$; IC95% 0,63 a 1,15). Tampoco la enfermedad coronaria ($rr=1,12$; IC95% 0,80 a 1,57), ni el ictus ($rr=0,51$; IC95% 0,24 a 1,08), ni los eventos cardiovasculares totales ($rr=0,97$; IC95% 0,72 a 1,32). Por el contrario, la suspensión del tratamiento por efectos adversos fue significativamente mayor ($rr=4,80$; IC95% 4,14 a 5,57). En definitiva, en pacientes con hipertensión leve y sin patología cardiovascular previa, los fármacos antihipertensivos no parecen disminuir la mortalidad total ni los eventos

cardiovasculares, incrementando eso sí los efectos secundarios. Por ello, parece razonable que, en este tipo de pacientes, hacer especial énfasis en las medidas no farmacológicas, es decir, en los cambios en su estilo de vida (reducción de peso en pacientes obesos o con sobrepeso, abandono del tabaquismo, ejercicio físico moderado y constante, dieta sana, etc.).

Monoterapia vs. tratamiento combinado

Cuando, a pesar de haber insistido en las medidas extrafarmacológicas, los resultados no son satisfactorios en la normalización de la presión arterial, el tratamiento puede iniciarse con una dosis baja del fármaco seleccionado, que se podrá irse aumentando progresivamente hasta alcanzar el objetivo, es decir, cifras de PAS/PAD <140/90 mmHg. Si la presión arterial aun así no se controla, puede utilizarse un fármaco de una clase diferente siguiendo la pauta indicada. Este proceso se puede repetir hasta conseguir el control buscado. A este proceso se le denomina como *monoterapia secuencial*. Sin embargo, es importante tener en cuenta que:

- Sea cual sea el fármaco antihipertensivo empleado, la experiencia clínica demuestra que la monoterapia controla la presión arterial tan solo en el 40-60% de los pacientes con hipertensión leve-moderada.
- Cuando la monoterapia implica incrementar las dosis de un fármaco, ello conlleva frecuentemente un aumento inaceptable en la incidencia de reacciones adversas. Esto ocurre prácticamente en todos los grupos de agentes antihipertensivos, con la excepción de IECA y ARAII.
- La monoterapia secuencial requiere periodos de tiempo largos para comprobar la eficacia de cualquier cambio introducido, lo que puede reducir el grado de confianza del paciente y su adherencia al tratamiento, con el evidente riesgo de fracaso terapéutico.
- Existe una marcada variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos antihipertensivos (ligada a la propia multifactorialidad de la hipertensión), de tal forma que los pacientes que responden a un determinado grupo de fármacos son resistentes, sin razón aparente, a otros fármacos.
- Cualquier fármaco antihipertensivo en monoterapia produce una reducción media de

la PAS/PAD de 9,1/5,5 mmHg y que sus efectos son aditivos.

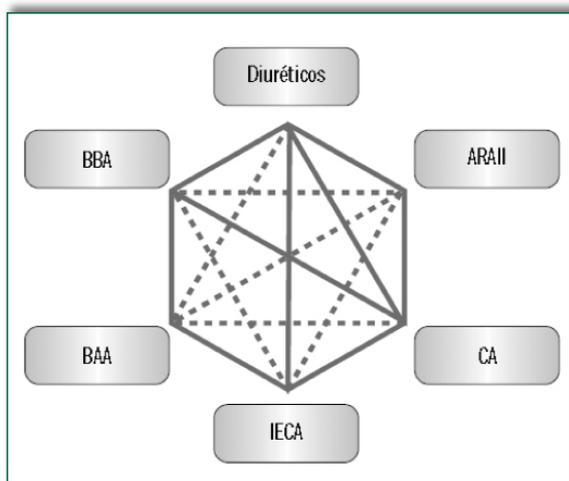
En definitiva, en pacientes con PA \geq 160/100 mmHg o cuando la elevación de la presión arterial se asocia a múltiples factores de riesgo, lesiones subclínicas de órganos diana, diabetes, enfermedad renal o enfermedad cardiovascular asociada, la monoterapia no parece ser la mejor opción y, por ello, es preciso considerar un tratamiento antihipertensivo con dos o más fármacos.

Evidentemente, no tiene sentido combinar dos fármacos con mismo mecanismo, cuando uno solo de ellos ha sido insuficiente para controlar adecuadamente la presión arterial. Por ello, la combinación de varios fármacos siempre ha de hacer con aquellos que tengan mecanismos de acción distintos y preferentemente complementarios. Tal combinación permitiría:

- Alcanzar antes los objetivos de PAS/PAD que con monoterapia, algo de gran importancia en pacientes de alto riesgo.
- Obtener un efecto antihipertensivo aditivo, superior al de cualquiera de los componentes de la combinación en monoterapia.
- Incrementar el porcentaje de pacientes controlados; de hecho, las combinaciones a dosis fijas permiten controlar hasta un 75-85% de los pacientes hipertensos, incluso aquellos que no responden a uno de ellos en monoterapia.
- Reducir la dosis de cada uno de los fármacos, lo que se traduce en una menor incidencia de reacciones adversas con respecto a las producidas cuando los fármacos se utilizan en monoterapia a dosis plenas.
- Contrarrestar los mecanismos compensadores que se producen en respuesta a cada fármaco antihipertensivo por separado y que, a menudo, limitan su utilidad en monoterapia. Así, el edema pretibial provocado por los *calcioantagonistas (CA)* es consecuencia de que producen una marcada vasodilatación del territorio arteriolar, pero un mínimo efecto sobre el territorio venoso. Como consecuencia, la presión capilar aumenta, lo que facilita la extravasación de líquidos hacia el espacio extracelular y se traduce en un edema pretibial. La adición de un inhibidor del SRAA (*IECA* o *ARAII*) produce una vasodilatación arteriovenosa que normaliza la presión transcapilar y reduce la incidencia de edema. A su

vez, los *diuréticos tiazídicos* contrarrestan la retención hidrosalina producida por otros antihipertensivos, razón por la que son los fármacos que con mayor frecuencia se combinan con otros antihipertensivos. Además, los diuréticos tiazídicos y los del asa producen hipopotasemia, que puede contrarrestarse cuando se asocian a un inhibidor del SRAA. Las tiazidas y los diuréticos del asa también aumentan la secreción de renina y activan el SRAA, lo que produce un efecto vasoconstrictor que contrarresta la acción del diurético. Para evitar este problema, se asocian a fármacos que bloquean la liberación de renina (BBA), inhiben el SRAA (IECA, ARAII) o antagonizan la vasoconstricción (CA). Por otro lado, la rápida y potente reducción de la PA producida por un CA de la familia de las *dihidropiridinas (DHP)* puede activar por vía refleja el tono simpático; ello, a su vez, estimula los receptores α_1 -adrenérgicos en las células yuxtglomerulares del riñón y facilita la liberación de renina y la activación del SRAA. En estas condiciones, la administración de un IECA o un ARAII, que bloquean el SRAA y el tono simpático, contrarresta estos mecanismos compensadores y mantiene la eficacia del CA.

- Reducir y/o revertir los daños orgánicos del paciente hipertenso, aumentando el grado de protección de los órganos diana obtenido por cada fármaco en monoterapia. De hecho, un importante porcentaje de pacientes hipertensos presenta también patologías asociadas que condicionan la elección del fármaco.



Las posibles combinaciones son muy numerosas, pero no todas ellas son aceptables farmacológica o toxicológicamente. Por ello, se ha desarrollado un sencillo esquema que permite comprobar de forma rápida la idoneidad de una combinación. Obviamente, cada caso debe ser considerado de forma específica y siempre a la luz de las condiciones del paciente en particular. En la Figura 2 se indican con una línea gruesa continua las combinaciones recomendadas; otras combinaciones que se utilizan con menor frecuencia y en las que la evidencia sobre su eficacia terapéutica es más dudosa se indican con trazo discontinuo.

Sin embargo, no todo son aspectos favorables para las combinaciones de dos o más antihipertensivos. Por ejemplo, las *combinaciones a dosis fijas* presentan varios inconvenientes:

- Menor flexibilidad de dosificación que cuando se administra cada fármaco por separado;
- podrían hacer olvidar las ventajas potenciales de la monoterapia;
- sería posible exponer a algunos pacientes a un fármaco innecesario;
- dificultad en la identificación del origen de una posible reacción adversa,

Con todo y con ello, cada vez hay más pruebas científicas de que la combinación terapéutica como tratamiento inicial reduce las complicaciones cardiovasculares en los hipertensos. Esto es al menos la conclusión de un meta-análisis realizado recientemente (*Gradman, 2013*), en el que el tratamiento combinado inicial se asoció con una reducción significativa del riesgo de episodios cardiovasculares, observándose además que una consecución más temprana del control de la presión arterial es el principal determinante de la reducción de riesgo estimada.

Mediante la utilización de bases electrónicas (2005-2009), se analizaron de forma retrospectiva 1.762 adultos con elevación de la presión arterial entre 2005 y 2009, en los que se utilizó tratamiento combinado inicial, en comparación con pacientes de similares características que iniciaron el tratamiento con monoterapia, a los cuales se les cambió posteriormente a tratamiento combinado. Se comparó entre las cohortes la incidencia de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus/accidente isquémico transitorio u hospitalización por insuficiencia cardíaca) o la mortalidad de cualquier causa según el tiempo de control.

El tratamiento combinado inicial se asoció con una reducción en el riesgo relativo de episodios cardiovasculares o muerte del 34% ($rr=0,66$; IC_{95%} 0,52 a 0,84; $p=0,0008$). Después de 6 meses de tratamiento, se logró el control de la presión arterial en el 40,3% vs. 32,6% de los pacientes con tratamiento inicial combinado respecto al tratamiento combinado más tardío. La consecución del control de la presión arterial se asoció a una reducción significativa del riesgo de episodios cardiovasculares o muerte del 23% ($rr=0,77$; IC_{95%} 0,61 a 0,96 $p=0,0223$).

Con todo, el mayor uso de fármacos antihipertensivos (no solo para el tratamiento de la hipertensión arterial sino también para la insuficiencia cardíaca, entre otras indicaciones), junto con el masivo uso de los antiinflamatorios no esteroídicos (AINE), se están asociando a un incremento de la incidencia de insuficiencia renal. Conviene recordar que los diuréticos pueden producir hipovolemia, los IECA y ARAII debido a sus efectos vasodilatadores sobre la arteriola eferente, pueden alterar la hemodinámica renal y reducir el filtrado glomerular. Y, por supuesto, los AINE's, por sus efectos sobre la síntesis de prostaciclina, pueden producir vasoconstricción de la arteriola aferente, limitando el flujo sanguíneo renal.

Con el fin de valorar si una doble terapia consistente en diuréticos o IECA o ARAII con la adición de AINE y la triple terapia combinando dos de los fármacos mencionados con AINE se asocian con un incremento del riesgo de sufrir daño renal agudo, se ha publicado recientemente un amplio estudio basado en una cohorte retrospectiva con un análisis caso-control anidado (*Lapi, 2013*), en el que participaron consultas de medicina general del Reino Unido incluidas en un proyecto de investigación (*UK Clinical Practice Research Datalink*) conectados con una base de datos hospitalaria (*Hospital Episodes Statistics database*). La cohorte incluyó 487.372 pacientes tratados con fármacos antihipertensivos.

Durante un seguimiento medio de 5,9 años, se identificaron 2.215 casos de daño renal agudo (tasa de incidencia: 7/10.000 personas año). Globalmente, el uso de diuréticos o IECA o ARAII (todos ellos en monoterapia) con AINE no se asoció con un incremento de la tasa de daño renal agudo. Sin embargo, la doble terapia (diuréticos + IECA o diuréticos + ARAII), en ambos casos con AINE se asoció con un aumento del 31% en el riesgo de daño renal agudo ($rr=1,31$; IC_{95%} 1,12 a 1,53). En un análisis secundario, el riesgo más alto

se observó en los primeros 30 días del tratamiento ($rr=1,82$; IC_{95%} 1,35 a 2,46).

Tratamiento antihipertensivo en poblaciones especiales

La presencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos suele ser un motivo de iniciar el tratamiento antihipertensivo de forma más agresiva y precoz. De hecho, la incapacidad para controlar la presión arterial desde el inicio de la hipertensión arterial incrementa de forma significativa la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares dentro de los tres primeros años de seguimiento. Concretamente, un **control precoz de la hipertensión de inicio reciente en sujetos diabéticos** podría proporcionar importantes beneficios clínicos a corto plazo. Al menos, esa es la principal conclusión de un reciente estudio (*O'Connor, 2013*) realizado para valorar el impacto del tratamiento antihipertensivo precoz en el control de la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores en sujetos diabéticos con un inicio reciente de la hipertensión arterial.

Se incluyeron en el estudio 15.665 adultos con diabetes sin enfermedad coronaria o cerebrovascular en el momento inicial, que presentaban hipertensión arterial de inicio reciente, valorándose si el control adecuado de la presión arterial dentro del primer año de inicio de la hipertensión era un factor productivo de la posterior aparición de episodios cardiovasculares.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 51,5 años y la presión arterial media al inicio de la hipertensión fue de 136,8/80,8 mm Hg. Al año del inicio de la hipertensión, la presión arterial media fue de 131,4/78,0 mm Hg, siendo <130/90 mmHg en el 32,9% de los sujetos y <140/90 mmHg en el 80,2%. Tras un seguimiento medio de 3,2 años, la tasa ajustada por edad de eventos cardiovasculares mayores en los sujetos con una presión arterial media al año <130/80, 130-139/80-89 y $\geq 140/90$ mmHg fueron de 5,10, 4,27 y 6,94 episodios/1.000 pacientes-año, respectivamente ($p=0,004$). Las tasas de complicaciones cardiovasculares mayores fueron un 30% mayores en aquellos sujetos con una presión arterial media $\geq 140/90$ mmHg en el primer año del inicio de la hipertensión.

La mortalidad en la **hemorragia intracerebral** (HIC) se debe principalmente al aumento de la presión intracraneal, y sus complicaciones parecen estar mediadas por una hiperactividad del sistema

simpático. Sin embargo, hay muy pocos estudios que hayan evaluado el papel de los betabloqueantes en la evolución de los pacientes hipertensos con HIC. Por este motivo, un grupo de investigadores (Kalita, 2012) llevaron a cabo un estudio con el fin de determinar el papel de atenolol en la reducción de la mortalidad, la incidencia de neumonía y del *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS), y el nivel de consciencia al cabo de tres meses de tratamiento en un conjunto de 138 pacientes con hipertensión HIC.

Los pacientes fueron agrupados según recibieran atenolol u otros tratamientos antihipertensivos (fundamentalmente, amlodipino), mostrando a los tres meses que el atenolol redujo significativamente la mortalidad (11,4 vs 37,3%, $P < 0,0001$), la incidencia de SIRS (16,4 vs 40,9%, $P = 0,007$) y de neumonía (8,9 vs 30,5%, $P = 0,002$), en comparación con aquellos que no recibieron atenolol. A 3 meses se las respuestas fueron clasificaron como buenas (BI; *índice de Barthel* > 12) o escasas (BI < 12), mostrando los tratados con atenolol una mayor tasa de respuestas buenas, aunque la diferencia no llevó a ser estadísticamente significativa (49,1 vs 31,9%, $P = 0,11$). En cualquier caso, los datos mostraron que el uso de atenolol en este tipo de pacientes hipertensos con HIC es capaz de reducir significativamente la mortalidad, y la incidencia de SIRS y neumonía, poniendo de manifiesto posiblemente la importancia destacada que tiene en estos parámetros el bloqueo beta-adrenérgico.

En 2003, se sugirió (Wald, 2003), en base a un análisis de más de 750 ensayos clínicos que incluían 400.000 pacientes, que la administración en una combinación a dosis fija formada por una estatina, 3 fármacos antihipertensivos (una tiazida, un BBA y un IECA) a mitad de dosis, ácido fólico (0,8 mg) y ácido acetilsalicílico (75 mg), permitiría reducir la PAS/PAD en 20/11 mmHg y los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Basándose en cálculos teóricos, afirmaron que la **polypill** o **polipíldora** reduciría en un 88% ($CI_{95\%}$ 84% a 91%) la incidencia de eventos coronarios y en un 80% ($CI_{95\%}$ 71% a 87%) la de ictus, con una relativamente baja incidencia de reacciones adversas (8-15%) y un mínimo riesgo de abandonos (1-2%). Asimismo, se estimó que un tercio de las personas ≥ 55 años de edad que tomasen esta polipíldora ganarían en promedio alrededor de los 11 años de vida libres de un evento cardiovascular o de un derrame cerebral.

Obviamente, la *polipíldora* también presenta todos los inconvenientes de las formulaciones a

dosis fijas, ya comentados, además de implicar una medicalización de la población, olvidando los beneficios de medidas no farmacológicas (cambios en los estilos de vida) y, posiblemente se transmitiría el mensaje erróneo a la población de que existe una bala mágica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de ello, actualmente hay varias preparaciones que están siendo objeto de desarrollo clínico.

Urgencias y emergencias hipertensivas

Se estima que aproximadamente un 1-2% de los pacientes hipertensos desarrollará una crisis hipertensiva en algún momento de su vida. Tales crisis pueden ser:

- **Urgencia hipertensiva:** Se define por una elevación de la PAD > 120 mmHg sin síntomas específicos ni daño de órganos diana. El objetivo terapéutico consiste en reducir gradualmente (en 24-48 horas) la presión arterial con fármacos administrados por vía oral. Esta vía es la idónea para esta situación, ya que si la arterial disminuyera muy rápidamente podría producir la hipoperfusión (déficit de riego sanguíneo) de algún órgano diana.
- **Emergencia hipertensiva:** Es un síndrome clínico caracterizado por una elevación aguda y marcada de la PAD (> 120 mmHg) que puede producir lesiones irreversibles en los órganos diana y poner en riesgo la vida del paciente. La lesión vascular aguda puede manifestarse por hemorragias retinianas, papiloedema, encefalopatía, insuficiencia renal e, incluso, insuficiencia cardiaca. El tratamiento implica la administración por vía IV en medio hospitalario de fármacos que produzcan una rápida (en menos de una hora desde el diagnóstico) y marcada reducción de la presión arterial para reducir la hipoperfusión y las lesiones irreversibles de los órganos diana (cerebro, retina, corazón, riñón, vasos), pero cuya acción desaparezca rápidamente. El **nitroprusiato** es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y potente, siendo de elección en pacientes con lesión de órganos diana. El **labetalol** reduce las resistencias vasculares periféricas, pero tiene la ventaja de que no produce taquicardia refleja (bloquea los receptores β -adrenérgicos). La **hidralazina** produce taquicardia (se debe

evitar en pacientes con cardiopatía isquémica), lo que obliga a coadministrar un betabloqueante.

Hipertensión resistente

La calificación de hipertensión resistente se da cuando un plan terapéutico que ha incluido medidas de estilo de vida y al menos tres fármacos (incluido un diurético) a dosis suficientes no ha logrado reducir la PAS/PAD hasta las cifras recomendadas.

Obviamente, en estos casos lo primero consiste en descartar la existencia de causas secundarias de hipertensión. Tras esto, es preciso determinar si hay un correcto cumplimiento del tratamiento, especialmente teniendo en cuenta que muchos pacientes con comorbilidades necesitan la administración de más de tres fármacos.

Todo ello redundaría en que se sigan buscando nuevas opciones de tratamiento. Así, un grupo de investigadores se ha centrado en bloquear la inervación simpática a nivel renal, como posible mecanismo farmacológico tanto para el desarrollo como el mantenimiento de la hipertensión arterial. Las terminaciones nerviosas simpáticas a nivel de riñón tienen acción sobre varios factores que influyen en la fisiopatología de la hipertensión, como la liberación de renina, la reabsorción tubular de sodio, la regulación del flujo sanguíneo renal y la modulación simpática a nivel central, por lo que la simpatectomía renal constituiría una alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión severa. Esta opción se ve además refrendada por los recientes avances en tecnología de cateterismo endovascular, que posibilita, mediante radiofrecuencia, la denervación selectiva en el riñón.

Un ensayo clínico reciente (*Esler, 2012*) ha permitido evaluar la eficacia y seguridad de la **denervación simpática renal** en pacientes resistentes al tratamiento antihipertensivo. Participaron 100 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 85 años, PAS > 160 mmHg (> 150 si además presentaban diabetes tipo 2) a pesar del tratamiento con tres o más fármacos antihipertensivos.

Al cabo de los seis meses, la medida en clínica de la presión arterial PAS/PAD en el grupo sometido a denervación se redujo significativamente en 32/12 mm Hg vs. 1/0 mm Hg en el grupo control. En el caso de mediciones ambulatorias, estos valores fueron similares: 20/12 mmHg vs. 2/0 mm Hg en el grupo control. Por otra parte, no se registraron complicaciones severas asociadas al pro-

cedimiento, aunque se observó que el 13% de los pacientes presentaron bradicardia transitoria, que no dejó ningún tipo de secuela, que requirió la administración de atropina. Durante el período de los 6 meses evaluados, ningún paciente presentó una reducción superior al 50% en su función renal, aunque 2 pacientes del grupo tratado y 3 del control vieron reducida dicha función en más de un 25%. En cuanto a complicaciones cardiovasculares, se identificaron 5 casos de emergencia hipertensiva (3 pacientes tratados y 2 controles) no relacionadas con el incumplimiento terapéutico.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

La hipertensión y la Atención Farmacéutica

La hipertensión arterial constituye un claro ejemplo del valor añadido asistencial que puede aportar el farmacéutico en la lucha contra una patología de gran prevalencia y morbimortalidad. Son numerosas las iniciativas que, financiadas por los propios profesionales, se han llevado a cabo, tanto por organizaciones profesionales como por sociedades científicas, a veces interprofesionalmente. Incluso, son abundantes las iniciativas que, a título personal, han ido enriqueciendo el papel asistencial de los farmacéuticos en la hipertensión arterial.

A modo de ejemplo ilustrativo se puede citar la 4ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica, realizado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, en colaboración con la SEH-LELHA (Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial), que la avaló. Esta iniciativa estaba conformada por el desarrollo de dos de los servicios asistenciales y centrada en el paciente hipertenso; la dispensación de antihipertensivos IECA y ARAll, y el Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes hipertensos con algún otro factor de riesgo cardiovascular. La Comisión Nacional de Formación Continuada del Ministerio de Sanidad y Consumo otorgó a la Acción un total de 28 créditos (en tanto que fue también una actividad formativa para los farmacéuticos participantes y el Ministerio de Sanidad la reconoció como Actividad de Interés Sanitario).

El grado de sensibilización entre los profesionales farmacéuticos españoles queda reflejado por

las 7.750 inscripciones, procedentes a 52 Colegios pertenecientes a todas las provincias españolas.

Como paso previo, se consideró como imprescindible que el farmacéutico pudiera reconocer los signos de derivación del paciente al médico, como pueden ser la detección precoz a un paciente no diagnosticado, la identificación de pacientes incumplidores del tratamiento antihipertensivo, farmacológico o no, o la verificación de inseguridad o inefectividad del tratamiento prescrito. En este caso, de forma consensuada con la SEH-LEHLA, se consideraron los siguientes motivos, causas principales de derivación al médico:

- Valores de presión arterial >140-90 mmHg en repetidas lecturas.
- Grandes diferencias en el valor de la medida en ambos brazos.
- Tensión arterial no controlada e hipertensión no diagnosticada.
- Hipertensión durante el embarazo.
- Sospecha de hipertensión secundaria, de origen no farmacológico.
- Hipertensión asociada a insuficiencia renal crónica, niveles altos de albúmina en orina.
- Hipertensión refractaria o resistente (previo descarte del efecto de "bata blanca").
- Sospecha de efecto de bata blanca cuando no pueda confirmarse por monitorización ambulatoria de la presión arterial.
- Tratamiento de las emergencias hipertensivas.

Se define como **dispensación** al acto profesional del farmacéutico ante la solicitud de un medicamento por un paciente, mediante una prescripción médica o sin ella, en el caso de que desee automedicarse. Conlleva un intercambio de información farmacéutico-paciente sobre el medicamento, para asegurar que no es inadecuado para la persona a la que va dirigida, y que ésta conoce cuál es el objetivo de dicho tratamiento (para qué lo toma), cómo ha de tomarlo (pauta posológica), durante cuánto tiempo, etc. en orden a garantizar un uso seguro del tratamiento, y a prevenir/evitar situaciones de riesgo de sufrir problemas asociados a la seguridad y efectividad y a obtener un resultado negativo del tratamiento.

Este servicio de dispensación se caracteriza por entregar el medicamento y/o el producto sanitario en condiciones óptimas (principal requerimiento del usuario) y de acuerdo con la normativa legal vigente, y proteger al paciente frente a la posible aparición de problemas relacionados con los

medicamentos. Esto implica que, además de la entrega del medicamento, la dispensación debe servir como:

- Fuente de información para los pacientes sobre la medicación que van a utilizar
- Filtro para la detección de situaciones en las que hay un riesgo de sufrir problemas relacionados con los medicamentos, y
- Fuente de información para el farmacéutico, a partir de la cual tome la decisión más beneficiosa para el paciente, que puede ser una de las siguientes:
 - o Dispensar el medicamento con información suficiente.
 - o Ofrecer una asistencia complementaria mediante otro servicio de atención farmacéutica (educación sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico).
 - o No dispensar sin remisión o previa consulta al médico u odontólogo.

El ejercicio de la dispensación debe cumplir con al menos tres requisitos básicos:

- Ofrecer cobertura al 100% de los consumidores.
- Responder a las expectativas del paciente: agilidad suficiente y eficiencia en el servicio.
- Poder integrarse en la rutina diaria del ejercicio profesional del farmacéutico.

Para que el proceso de dispensación sea un servicio de Atención Farmacéutica, el farmacéutico ha de considerar y tener en cuenta que debe ser realizada siempre por un farmacéutico o bajo su supervisión personal y directa, que debe verificarse sistemáticamente al menos que el paciente conoce el objetivo del tratamiento, la forma de administración correcta del medicamento. Con la información disponible en ese momento, el farmacéutico debe considerar que el medicamento no es inadecuado para el paciente (medicación concomitante, otras enfermedades, embarazo, etc.).

Además el farmacéutico valorará todos aquellos aspectos que a su juicio sea necesario tener en cuenta para ese paciente y/o medicamento concreto en orden a maximizar la protección del paciente. Proteger al paciente frente a la posible aparición de problemas relacionados con los medicamentos, en tal caso detectando e identificando *problemas relacionados con los medicamentos* (PRM) como posible causa de la sospecha de sufrir

un problema de salud como resultado negativo asociado a la medicación (RNM)⁴.

En función de la verificación realizada, el farmacéutico decidirá la dispensación o no del medicamento y/o la remisión a su médico. En caso de decidir no dispensar, el farmacéutico puede proporcionar al paciente/usuario información adecuada sobre el posible problema detectado, pero nunca se cuestionará la actuación de otros profesionales sanitarios.

Por su parte, se define como **seguimiento farmacoterapéutico** a la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM), prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso entre el farmacéutico y el enfermo, y ha de proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.

En definitiva, el seguimiento farmacoterapéutico tiene como objetivos buscar la obtención de la máxima *efectividad* de los tratamientos farmacológicos; minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, y por tanto, mejorar la *seguridad* de la farmacoterapia; contribuir a la *racionalización* del uso de los medicamentos y mejorar la *calidad* de vida de los pacientes.

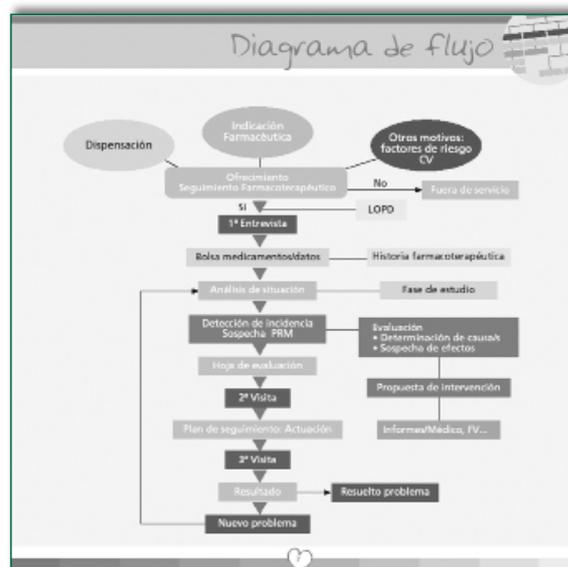
Obviamente, para alcanzar dichos objetivos, el farmacéutico ha de cumplir una serie de requisitos que, en resumen, consisten en asumir la responsabilidad con los resultados de la farmacoterapia en cada paciente, lo que significa que se compromete a valorar los medicamentos que el paciente utiliza en relación a los problemas de salud que refiere y los efectos obtenidos en su salud; garantizar la continuidad en el servicio, es decir, que el compromiso adquirido va a ser ofrecido y prestado mientras el paciente esté de acuerdo con ello; disponer de información actualizada sobre el paciente y su tratamiento, y documentar y registrar la actividad, tanto de las intervenciones realizadas como de los resultados obtenidos.

Una vez aceptado el Servicio por el paciente, se fijará la primera visita, al margen de los procesos

⁴ Los PRM son los resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados, a la utilización de medicamentos).

de dispensación o indicación farmacéutica. En la entrevista, el farmacéutico centrará su actuación en obtener la información necesaria, según el diagrama de flujo de la figura 3:

- Identificación del paciente, datos de filiación y antecedentes, incluyendo las posibles alergias intolerancias, o situación fisiológica especial (embarazo/lactancia).
- Enfermedades diagnosticadas por su médico.
- Problemas de salud referidos por el paciente.
- Medicamentos utilizados por el paciente (bolsa de medicamentos), incluidos los antihipertensivos pertenecientes a alguno de los grupos considerados en la Acción: diuréticos, alfa y betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA II), o antagonistas del calcio:
- Verificación del tipo y del grado de conocimiento del tratamiento.
- Detección de causas (PRM) que pueden llevar a sospechar un resultado negativo de la medicación en la salud del paciente (RNM).
- Parámetros biológicos relacionados con los factores de riesgo cardiovascular constatables o referidos: TA, colesterolemia, IMC, glucemia, consumo de tabaco, bebidas alcohólicas, dieta, etc.



Con todo ello, el farmacéutico valorará la situación estudiando el caso y proponer una intervención mediante el correspondiente plan de actuación.

El desarrollo de esta acción proporcionó interesantes conclusiones acerca del comportamiento de los pacientes y de su implicación en el tratamiento antihipertensivo (CGCOF, 2008). En relación de la **dispensación de antihipertensivos**, las más relevantes fueron:

- Habitualmente es el propio paciente (80%) el que acude a la farmacia a solicitar la dispensación del tratamiento antihipertensivo.
- No hay grandes diferencias con respecto al sexo de los pacientes registrados, que acuden a la farmacia para solicitar el tratamiento. El rango de edad que representa al paciente “tipo” es de 35 a 80 años: aunque son las mujeres mayores (65 a 80) y los hombres adultos (35 a 65) los que se han registrado como solicitantes de la dispensación de los medicamentos IECA o ARA II.
- Las tres cuartas partes de los pacientes en tratamiento antihipertensivo dicen conocer el correcto proceso de uso de los medicamentos correspondientes a los grupos terapéuticos IECA o ARA II, sin existir diferencias apreciables en ninguno de los parámetros (indicación y utilización).
- Del total de **pacientes que inician el tratamiento** cerca de la mitad dicen desconocer para qué es el medicamento (44%), y cómo utilizarlo (48%). Tanto los IECA como en los ARA II un porcentaje sustancial de pacientes ignoran para qué es y cómo utilizar el medicamento por primera vez (40-45%) en relación a aquellos que los utiliza como tratamiento de continuación (en torno al 20%). Estos resultados sugieren que la función informadora de los agentes sanitarios con los pacientes que inician un tratamiento ha de ser incrementada y enfatizada. De igual forma ha de insistirse en los pacientes que tienen un tratamiento crónico junto a información de índole sanitaria (estilo de vida).
- Los pacientes que solicitan un tratamiento antihipertensivo IECA o ARA II suelen referir otras enfermedades (66,10%) entre las que destacan los factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia (12,4%) o la diabetes (9,7%). En este ámbito la educación sanitaria a la población por parte del farmacéutico es necesaria y esencial.
- Mayoritariamente el farmacéutico dispensa (96%) el tratamiento con información verbal, de algún aspecto concreto del medicamento o de educación sanitaria, o derivando a segui-

miento farmacoterapéutico. La derivación al médico se ha relacionado con problemas relacionados con la existencia de interacciones, duplicidades o contraindicaciones.

- Se han obtenido resultados negativos asociados al tratamiento (9%) aunque no eran el objetivo de la Dispensación. Mayoritariamente están relacionados con la seguridad (56%) y la efectividad (34%) de los medicamentos. El índice mayor (44%) corresponde a la existencia de **inseguridad no cuantitativa**, es decir con la aparición de algún efecto adverso .

Por su parte, las conclusiones más relevantes referidas al **Seguimiento Farmacoterapéutico** fueron:

- **La tercera parte de los pacientes refieren ser fumadores y de ellos la cuarta parte (25%) no siguen dieta pobre en grasas o sal, mientras que la tercera parte (33%) refieren enfermedades cardiovasculares**, lo que hace pensar que se trata de pacientes con un riesgo incrementado de sufrir algún episodio cardiovascular grave. En este caso es necesario que el farmacéutico incida en las medidas higiénico dietéticas necesarias, dentro del entorno de **la educación sanitaria específica**, para pacientes hipertensos con otro factor de riesgo cardiovascular asociado como es el tabaquismo, la hipercolesterolemia (14,9%), la diabetes (13%) o la obesidad (2%).
- La mitad de los pacientes hipertensos (50,5%) presentan valores de tensión arterial superiores a los rangos admitidos como óptimos para pacientes diagnosticados y en tratamiento con medicación antihipertensiva, lo que hace suponer que **la efectividad de los tratamientos no es adecuada**.
- Los RNM detectados en el Seguimiento Farmacoterapéutico son mayores y fundamentalmente relacionados con la efectividad, por lo que **mayoritariamente el farmacéutico ha derivado al paciente al médico** para intentar resolver el RNM detectado (25%), y el resultado obtenido ha sido la mejoría del paciente (13%). La **colaboración en un equipo pluridisciplinar es indispensable** para alcanzar resultados adecuados al objetivo de los tratamientos en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes.
- Así mismo, se han identificado como causa de RNM de efectividad, **problemas relacionados con la utilización de los medicamen-**

tos (pauta posológica, interacciones, etc.) **y el farmacéutico ha intervenido informando** sobre un aspecto específico del mismo (14%).

Los efectos de la actividad no dispensadora (entendiendo la dispensación en este caso como la mera entrega del medicamento prescrito, sin ningún valor añadido) del farmacéutico en los resultados obtenidos por los pacientes, así como sobre utilización de los servicios sanitarios y los costes asociados en países de ingresos medios y bajos han sido objeto de una amplia y reciente revisión (*Pande, 2013*). Como reconocen los autores, el papel de los farmacéuticos se ha expandido más allá de distribución y envasado en las últimas décadas, y ahora incluye asegurar el uso racional de los medicamentos, la mejora de los resultados clínicos y la promoción de la salud mediante el trabajo con los profesionales de la salud pública y otros. El objetivo de este estudio retrospectivo fue analizar el efecto del farmacéutico, al margen de la dispensación, en los resultados obtenidos por el paciente, la utilización de servicios de salud y los costos en los países de ingresos bajos y medianos. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las bases de datos del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) en *The Cochrane Library* (febrero de 2010), *MEDLINE* (1949 a febrero de 2010), *Scopus* (1960 a marzo de 2010) y el *International Pharmaceutical Abstracts* (1970 a enero de 2010). Se seleccionaron ensayos controlados tanto aleatorizados como no aleatorizados, con controles previos y posteriores, y análisis de series de tiempo, comparando:

- los servicios del farmacéutico **dirigidos a pacientes**, al margen de la dispensación, frente a:
 - los mismos servicios proporcionados por otros profesionales de la salud,
 - los mismos servicios prestados por trabajadores sanitarios no entrenados
 - la atención habitual
- los servicios del farmacéutico **dirigidos a profesionales sanitarios**, también al margen de la dispensación, frente a:
 - los mismos servicios proporcionados por otros profesionales de la salud,
 - los mismos servicios prestados por trabajadores sanitarios no entrenados
 - la atención habitual en países de ingresos bajos y medianos.

Doce estudios compararon los servicios farmacéuticos vs. la atención habitual, de los que siete se

llevaron a cabo de países de ingresos medios bajos y cinco de países de ingresos medios altos. Once estudios analizaron los servicios farmacéuticos dirigidos a los pacientes y uno evaluó las intervenciones del farmacéutico dirigidas a profesionales de la salud.

Los resultados mostraron que los servicios de los farmacéuticos dirigidos a los pacientes dieron lugar a una ligera mejora de los resultados clínicos como la presión arterial (-25/-6 mmHg y -4,6/-2,5 mm Hg), la glucemia (-39,84 mg/dl y - 16,16 mg/dl), colesteroemia (-25,7 mg/dl), trigliceridemia (-80,1 mg/dl), triglicéridos y los parámetros relativos al asma (flujo espiratorio máximo 1,76 l / min). Por otra parte, hubo una pequeña mejora en la calidad de vida, aunque cuatro estudios no informaron explícitamente el tamaño del efecto. La utilización de servicios de salud, tales como la tasa de hospitalización y las consultas de medicina general y urgencias, también mostraron una reducción. Un solo estudio examinó el efecto de las intervenciones de los farmacéuticos dirigidos a los pacientes sobre los gastos médicos, demostrando su reducción. Finalmente, solo un estudio examinó los servicios de los farmacéuticos dirigidos a otros profesionales sanitarios, demostrando un impacto muy pequeño en las puntuaciones de síntomas de asma.

En definitiva, los revisores concluyeron que los servicios proporcionados por los farmacéuticos y dirigidos al paciente, más allá de la entrega del medicamento prescrito pueden mejorar los resultados clínicos, tales como el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos, así como regulación de la presión arterial y de los niveles de colesterol, y puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y el asma. Asimismo, los servicios de los farmacéuticos pueden reducir la utilización de servicios de salud, tales como las visitas a los médicos generales y las tasas de hospitalización. Los revisores no pudieron tener la seguridad del efecto de las sesiones educativas por los farmacéuticos para profesionales de la salud debido a la imprecisión del único estudio incluido en esta revisión. Del mismo modo, tampoco pudieron extraer conclusiones sobre la utilización de servicios de salud y los costes debido a la falta de evidencia sobre las intervenciones realizadas por los farmacéuticos a los profesionales sanitarios.

La importancia del incumplimiento terapéutico en la hipertensión

Sin duda, uno de los principales obstáculos en el tratamiento de la hipertensión arterial es su na-

turalidad asintomática, incluso en pacientes de alto riesgo con cifras tensionales muy elevadas, lo que hace que sea muy difícil convencer al paciente de que debe seguir un tratamiento durante años que, además, produce reacciones adversas, y todo para prevenir unos eventos que podrían aparecer en un futuro indeterminado, o no. El problema se acentúa cuando el paciente suspende el tratamiento y observa que vuelve a encontrarse bien, ya que las reacciones adversas del tratamiento desaparecen.

Todo esto hace que menos del 45% de los pacientes hipertensos tratados presenta cifras de PAS/PAD <140/90 mmHg y el problema se acentúa en pacientes diabéticos o con nefropatías crónicas, en los que el control se consigue en menos del 15% de los pacientes.

En Estados Unidos, hasta un 14% de las prescripciones realizadas por los médicos no llegan a dispensarse en las farmacias y otro 13% sí se dispensa, pero el paciente no toma la medicación. Este problema aumenta en la población anciana, un porcentaje importante de la cual presenta algún tipo de incapacidad física o psíquica para tomar la medicación. De hecho, al cabo de un año de tratamiento, el porcentaje de ancianos que recoge en la farmacia la prescripción es menor del 50% y solo el 26% sigue el tratamiento de forma adecuada.

El incumplimiento del tratamiento antihipertensivo se traduce en un incremento en los gastos sanitarios derivados tanto de la asistencia sanitaria (consultas, asistencia a urgencias, hospitalizaciones por eventos cardiovasculares) como de la falta de productividad, y es responsable de entre un 2 y un 12% de las hospitalizaciones.

Las principales causas del incumplimiento o abandono del tratamiento antihipertensivo son la aparición de reacciones adversas (en contraste con la ausencia de síntomas asociados a la propia enfermedad), la ineficacia o mala indicación del fármaco seleccionado, el desconocimiento por parte del paciente del riesgo cardiovascular que representa la hipertensión arterial persistente, la utilización de dosis inadecuadas o de tratamientos complicados

que dificultan el seguimiento, y el uso simultáneo de fármacos con efectos vasopresores (vasoconstrictores nasales sistémicos, anticonceptivos, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina A, etc.).

La **persistencia del tratamiento** también varía en función del tipo de agente antihipertensivo y, por tanto su elección inicial es determinante. Un estudio (Caro, 1999) realizado en 22.000 pacientes recientemente diagnosticados de hipertensión arterial analizó el papel que la elección inicial de un determinado fármaco tenía en la persistencia del tratamiento, observando que después de 6 meses, la persistencia con la terapia era pobre y diferente según la clase de agente terapéutico inicial: 80% de los diuréticos, el 85% de los betabloqueantes, el 86% para los calcioantagonistas y 89% para los IECA ($p < 0,001$). Estas diferencias siguieron siendo significativas en edad, sexo y estado de salud en el año siguiente y los cambios en el régimen terapéutico también se asociaron con la falta de persistencia en el tratamiento.

Un estudio más reciente (Selmer, 2012), realizado para evaluar la persistencia de tratamiento y el cambio del mismo durante un período de 4 años en pacientes tratados con tiazidas y/o ARAll como tratamiento de primera línea, incluyó a todos los usuarios iniciales de los fármacos antihipertensivos entre 2005 y 2009 registrados en la base de datos de recetas de Noruega. Entre los 78.453 nuevos usuarios de antihipertensivos en 2005, las mujeres comenzaron más a menudo con tiazidas que los hombres (30 vs. 25%) y con menor frecuencia con los ARA II (22 vs 25%). En los hombres, el riesgo de no persistencia en el tratamiento antihipertensivo fue significativamente menor entre los usuarios iniciales de ARAll que entre los usuarios de tiazidas ($rr=0,87$, $IC_{95\%}$ 0,81 a 0,94), aunque en las mujeres no se encontró una diferencia significativa. Después de 4 años, el 49% de los hombres y el 51% de las mujeres que habían comenzado con tiazidas las seguía utilizando vs. el 65% de los varones tratados con ARAll y el 60% de las mujeres con ARAll.

Bibliografía

- Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999; 160(1): 41-6.
- Catalá López F, Sanfélix Gimeno G, García Torres C, Ridao M, Peiró S. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341 632 participants. *J Hypertens*. 2012; 30(1): 168-76. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d30ec.
- Coca A, Bertomeu V, Dalfó A, Esmatjes E, Guillén F, Guerrero L, Llisterri JL, Marín-Iranzo R, Megía C, Rodríguez-Mañas L, Suárez C. Automedida de la presión arterial. DOCUMENTO DE CONSENSO ESPAÑOL 2006. <http://www.secardiologia.es/images/stories/file/automedida-presion-arterial.pdf>

Bibliografía (cont.)

- **Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F.** Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15; 8: CD006742. doi: 10.1002/14651858.CD006742.pub2.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF).** Plan estratégico para el desarrollo de la Atención Farmacéutica: hipertensión (resultados). *Panorama Actual Med* 2008; 32(314): 605-15.
- **Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Symplicity HTN-2 Investigators.** Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
- **Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, D Pharm, Corella D, Arós F, et al; the PREDIMED Study Investigators.** Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368(14): 1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303.
- **Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS.** Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients. A matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309-18. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
- **Kalita J, Misra UK, Kumar B.** Is beta-blocker (atenolol) a preferred antihypertensive in acute intracerebral hemorrhage? *Neurol Sci.* 2012 Oct 9. doi: 10.1007/s10072-012-1210-y
- **Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S.** Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: e8525. doi: 10.1136/bmj.e8525
- **Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios V, González-Alsina D, División JA, Pallarés V, Beato P; Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians Group HTASEMERGEN; PRESCAP 2010 investigators.** Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012; 30(12): 2425-31. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283592583.
- **Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators.** Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
- **O'Connor PJ, Trower NS, Vazquez-Benitez G, Desai JR, Schmittiel JA, Margolis KR, et al.** Benefits of early hypertension control on cardiovascular outcomes inpatients with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 322-7. doi: 10.2337/dc12-0284.
- **Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJ, Lim SS.** Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in United States counties, 2001-2009. *PLoS One.* 2013; 8(4): e60308. doi: 10.1371/journal.pone.0060308.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** ¿Es la hipertensión un problema frecuente? <http://www.who.int/features/qa/82/es/index.html>; mayo 2012.
- **Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L.** The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; 2: CD010398. doi: 10.1002/14651858.CD010398.
- **Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, Dobson JE, Dahlöf JE, Sever PS et al.** Prognostic factor significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
- **Rothwell PM.** Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938-48.
- **Selmer R, Blix HS, Landmark K, Reikvam A.** Choice of initial antihypertensive drugs and persistence of drug use--a 4-year follow-up of 78,453 incident users. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(10): 1435-42. doi: 10.1007/s00228-012-1261-2.
- **Shah N, Mason J, Kurt M, Denton B, Schaefer A, Montori V et al.** Comparative effectiveness of guidelines for the management of hyperlipidemia and hypertension for type 2 diabetes patients. *PLoS ONE.* 2011; 6(1): e16170.
- **Sicras A, Velasco S, Navarro R.** Perfil de comorbilidad, grado de control, uso de recursos sanitarios y presencia de evento cardiovascular en sujetos con hipertensión arterial en el ámbito de la atención primaria de salud. *Hipertens Riesg Vasc.* 2009; 26(5): 201-12.
- **Tamargo Menéndez J, Barana Muñoz A.** Terapéutica de la hipertensión. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 249-266.
- **Wald NJ, Law MR.** A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003; 326(7404): 1419.
- **Wille E, Scholze J, Alegría E, ferri C, Langham S, Stevens W et al.** Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain And Italy. *Eur J Health Econom* 2010; 12(3): 205-18. doi: 10.1007/s10198-010-0223-9.
- **Wisloff T, Selmer R, Halvorsen S, Fretheim A, Norheim O, Kristiansen I.** Choice of generic antihypertensive drugs fir the primary prevention of cardiovascular disease – A cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012; 12: 26.

Web de interés

- **Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial.**
<http://www.seh-lelha.org/>
- **World Hypertension League (Liga Mundial de la Hipertensión).**
<http://www.worldhypertensionleague.org/Pages/Home.aspx>

Artritis séptica

Gómez González del Tánago P, Navarro Vidal B, Panadero del Olmo L, Panadero Carlavilla FJ.

La artritis séptica (AS) es considerada una urgencia médica con importante morbilidad y mortalidad, particularmente si son varias las articulaciones afectadas, tanto por la gravedad de la infección como por el posible retraso en el diagnóstico que pudiera producirse.

Este tipo de artritis continúa siendo un gran reto para los médicos debido al aumento de resistencias antibióticas de ciertos microorganismos y a las persistentes dificultades para realizar un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento de las infecciones articulares.

El retraso en el inicio del tratamiento o una terapéutica inadecuada puede abocar a una destrucción irreversible de la articulación. Así mismo un diagnóstico temprano y un correcto tratamiento desde el inicio del proceso puede ser esencial para evitar severas complicaciones.

La AS se puede definir como una reacción inflamatoria de la superficie articular provocada por la presencia de diferentes microorganismos. Se diferencia de la artritis reactiva en que ésta es un proceso inflamatorio estéril.

Al contrario de lo que se puede pensar gracias a nuevas técnicas diagnósticas, sobre todo de imagen, o con la aparición de nuevos tratamientos antibióticos, la incidencia de la artritis séptica se ha ido incrementando a lo largo de estos últimos años. Esto es debido, sobre todo, al envejecimiento de la población, el aumento de resistencia de los antiguos tratamientos antibióticos y al uso de terapias inmunosupresoras por otros procesos interrecurrentes.

La infección poliarticular es poco frecuente en el adulto sano, con excepción de la afección oligoarticular o poliarticular de la enfermedad gonocócica. Aunque *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso más comúnmente implicado, la enfermedad de base del paciente puede condicionar el predominio de otros géneros como estreptococos y bacilos gramnegativos.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los avances evidentes en el diagnóstico y el tratamiento, la artritis bacteriana conti-

núa siendo la forma más destructiva y peligrosa de artritis y una emergencia médica, dada la alta tasa de morbimortalidad (en algunas series hasta el 7-15%) que origina.

La incidencia de artritis séptica en países industrializados puede estar entre 2 a 6 casos por 100,000 personas/año en la población general. Esta incidencia se ve aumentada en países con nivel socioeconómico menor.

La prevalencia de la AS está distribuida de manera no uniforme ya que la mayoría de los casos se concentran en las edades tempranas y tardías de la vida, y afecta con mayor frecuencia al sexo masculino.

FISIOPATOLOGÍA

Una articulación comienza a estar infectada cuando el agente causal infeccioso entra en contacto con el líquido sinovial de la articulación. El líquido sinovial es un componente de la articulación que sirve para disminuir la fricción entre las superficies articulares. Las principales vías de acceso para un microorganismo a la articulación son la vía hematogena, una sepsis cutánea cercana, una inoculación directa por un traumatismo o por iatrogenia en un proceso invasivo articular (artroscopia, infiltración, etc). Son comunes que se produzcan contaminaciones por extensión desde focos de neumonía, pielonefritis o piodermitis.

La sinovial es avascular y no contiene membrana basal limitante por lo que las bacterias acceden al espacio articular fácilmente; una vez en el espacio articular, desencadenan una respuesta inflamatoria importante en cuestión de horas.

La membrana sinovial reacciona con hiperplasia, hay flujo de neutrófilos y monocitos que liberan citoquinas y proteasas dando origen al exudado purulento característico y llevan a la degradación e inhibición de la síntesis del cartilago, así como a la destrucción irreversible del hueso.

Factores de riesgo

En estudios recientes que realizan una revisión sistemática de la literatura existente, estratifican

convenientemente los factores de riesgo, que aumentan la probabilidad de diagnosticar una inflamación articular aguda como artritis séptica

Como se comentó anteriormente las AS pueden afectar a cualquier grupo de edad, pero tienen más incidencia en edades extremas de la vida y por ello son población con mayor riesgo de padecer este proceso.

Enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide, osteoartritis, artritis por microcristales u otras formas de enfermedades inflamatorias articulares, son factores predisponentes para padecer AS. Otras enfermedades sistémicas como hepatopatías, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, neoplasias, inmunodepresión, adictos a drogas por vía parenteral, hemodializados o pacientes que están siendo tratados durante periodos largos con corticoides sistémicos son también factores predisponentes para padecer AS.

Factores locales como la cirugía ortopédica reciente, traumatismos directos, reducción de fracturas abiertas, procesos invasivos diagnósticos como la artroscopia, úlceras cutáneas, osteoartritis o prótesis articular son considerados factores de riesgo dentro del contexto de esta patología.

En algunos casos existen varios factores de riesgo, ya que un mismo paciente puede padecer una artritis reumatoide tratada con inmunosupresores y precisar de una intervención de prótesis articular, en estos casos es muy difícil distinguir infección de inflamación.

Según distintos estudios, se determinó que factores predisponían a un peor pronóstico de la enfermedad, y fueron: la edad, la preexistencia de una enfermedad articular y la presencia de material sintético dentro de la articulación.

FACTORES DE RIESGO MÁS IMPORTANTES PARA EL DESARROLLO DE ARTRITIS SÉPTICA
Artritis Reumatoide o osteoartritis
Prótesis articular
Bajo nivel socioeconómico
Abuso de drogas por vía parenteral
Alcoholismo
Diabetes mellitus
Corticoides locales intrarticulares
Úlceras cutáneas

AGENTES CAUSALES

Staphylococcus aureus: es el más común, tanto en articulaciones nativas como protésicas, pero *S. epidermidis* es más común en protésicas. *S. aureus* causa alrededor de unos dos tercios de las infecciones en pacientes con artritis reumatoidea. Los *S. aureus* metil resistentes (SARM) están aumentando dramáticamente.

Le siguen en frecuencia los Estreptococos (betahemolíticos y neumococos); éstos tienen una alta frecuencia de afección poliarticular. Solo en la mitad de los casos se encuentra un foco de infección evidente asociado, como por ejemplo neumonía.

Gram negativos: causan el 10% de las infecciones. Son más comunes en pacientes de edad avanzada con enfermedades concomitantes asociadas. Tienen un bajo riesgo de mortalidad. Solo en la mitad de los casos se encuentra un foco asociado (infección urinaria).

Neisseria gonorrhoeae: causa el 1-3% de las infecciones en pacientes infectados por este germen. Es la causa más común de artritis séptica en adultos jóvenes sexualmente activos. Aproximadamente en un 75% de los casos ocurre en mujeres. Los pacientes pueden presentar artritis monoarticular o, más frecuentemente, poliartitis migratoria fugaz; las pústulas hemorrágicas características de la gonococcemia diseminada sólo se encuentran en el 40% y los síntomas o signos urinarios sólo en el 30%. Con el tratamiento adecuado, la recuperación completa sin secuelas es la regla.

Neisseria meningitidis causa infección en el 14% de los casos de meningococcemia. Se suele desarrollar varios días después del inicio del tratamiento antibiótico por lo que el líquido es estéril, sugiriendo una base inmunológica. La presentación usual es una monoartritis u oligoartritis que afecta la rodilla y otras articulaciones. Los resultados son excelentes con tratamiento adecuado.

Estafilococos coagulasa negativos suelen ser patógenos en aquellas articulaciones que fueron sometidas a artroscopia o cirugía. Las infecciones tienden a ser con poca fiebre y leve o moderada sintomatología articular.

Brucella: afectan en aproximadamente la mitad de los casos a la articulación sacroilíaca; la espondilitis se ve en el 7% de los casos.

Mycoplasmas y Ureaplasmas: se ven en pacientes con hipogammaglobulinemia o transplantados.

Otros: TBC, *Streptobacillus moniliformis* (fiebre por mordedura de rata), polimicrobiana (mordeduras humanas o de animales), Enfermedad de Whipple, Virus (rubéola, parvovirus B19, VHA, VHB, VHC, HIV, parotiditis), Micótica.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de AS puede ser difícil de realizar, incluso en manos de médicos experimentados, por lo que se deben establecer unas guías fáciles de usar para poder llegar a un diagnóstico temprano y un tratamiento eficaz.

Clinica

La clásica presentación suele afectar a una articulación inflamada, tumefacta o hinchada, eritematosa de forma aguda (menos de 2 semanas) con disminución importante de la movilidad. La presentación puede ser subaguda en caso de microorganismos de más baja virulencia o crónica en casos de infecciones protésicas o tuberculosas. La presencia de fiebre, en muchos casos leve, aunque en un 30-40 % de los pacientes es superior a 39° C, es característica.

Las AS generalmente son monoarticulares. Dependiendo del agente causal pueden afectar a unas u otras articulaciones. En el caso de infecciones producidas por microorganismo no gonococos pueden afectar a cualquier articulación, aunque con mayor frecuencia se suelen afectar las rodillas y caderas, seguidos de hombros, muñecas y tobillos.

En pacientes afebriles o que padecen enfermedades reumatológicas o pacientes inmunocomprometidos se pueden observar varias articulaciones afectadas al mismo tiempo y por el mismo agente causal. La afección poliarticular se puede llegar a ver en el 10-20% casos y es más frecuente por gonococo, neumococo y estreptococo grupo B y Gram negativos. Es usualmente asimétrica y suele comprometer en promedio cuatro articulaciones.

Hay que hacer mención especial a las infecciones en neonatos y niños pequeños porque los síntomas son menos evidentes y las repercusiones sobre el crecimiento pueden ser devastadoras. Los síntomas clásicos como articulación inflamada, disminución de la movilidad y presencia de fiebre

pueden estar ausentes. La clínica con la que más frecuentemente se presentan estos casos es irritabilidad, ansiedad, enlentecimiento del desarrollo, taquicardia o anemia. La articulación que más se afecta en estos pacientes es la cadera; los pacientes se presentan con flexión y rotación externa de la cadera, que se muestra extremadamente dolorosa a la movilización.

Laboratorio

Dentro de las pruebas de laboratorio nos podemos encontrar con elevación de la proteína C reactiva (PCR), aumento de glóbulos blancos y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Estos marcadores tienen una limitada capacidad diagnóstica ya que su elevación es muy frecuente, pero es muy poco específica para discriminar entre AS y otros tipos de procesos inflamatorios, articulares o no. No obstante, estos marcadores siempre han de ser medidos porque sirven como monitorización de la respuesta al tratamiento.

Líquido sinovial:

Se debe hacer una aspiración, con posterior análisis y cultivo, de la articulación tumefacta para un correcto diagnóstico. Este análisis se debe realizar previamente al inicio del tratamiento antibiótico. En las infecciones articulares normalmente el líquido sinovial suele aparecer turbio, con un alto índice de glóbulos blancos en el líquido. Un valor progresivamente elevado en el líquido sinovial de leucocitos incrementa la probabilidad de infección articular. Aunque otras inflamaciones articulares como las artritis agudas por microcristales o las artritis reactivas también pueden tener un alto porcentaje de leucocitos en el líquido sinovial.

Las alteraciones de la concentración de glucosa y de proteínas en el líquido sinovial son inespecíficas y no se deben realizar de forma sistemática. La presencia de glucosa por debajo de 40 mg /dl, o la presencia de ácido láctico nos deben hacer sospechar la existencia de una artritis séptica, aunque se pueden dar en otros procesos inflamatorios que afecten a las articulaciones.

La búsqueda de cristales en el líquido sinovial es uno de los exámenes obligatorios dentro del diagnóstico diferencial de la AS. Aunque la presencia de cristales no descarta la existencia de infección en la articulación.

CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN DE LÍQUIDO SINOVI

LÍQUIDO	ASPECTO	RECUENTO	GLUCOSA	PROTEÍNAS
Normal	Claro	<200	Normal	Normal
No inflamatorio	Claro	200 -2.000	Normal	Normal
Inflamatorio	Amarillo turbio	2.000 – 50.000	Normal o baja	Altas
Infecioso	Turbio opaco	>50.000	Baja	Altas

Se han estudiado otros marcadores bioquímicos séricos y en líquido sinovial, como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) 6 y 8, la procalcitonina en sangre, pero ninguno de ellos ha demostrado tener suficiente sensibilidad o especificidad como para ser utilizado habitualmente en el diagnóstico diferencial entre la artritis infecciosa y la no infecciosa.

El estándar en el diagnóstico de la artritis séptica sigue siendo extracción, examen, tinción de Gram y cultivo del líquido sinovial. El cultivo del líquido sinovial y/o del tejido sinovial es el único método diagnóstico definitivo de una artritis infecciosa. Se debe hacer un cultivo de bacterias tanto anaerobias como aerobias, mycobacterias y hongos. Una evaluación rápida de una articulación inflamada de forma aguda sería examinar el líquido sinovial buscando cristales y bacterias mediante tinción de Gram. Si hay cristales y la tinción de Gram es negativa, podemos evitar el tratamiento con antibióticos (una excepción sería que el riesgo de infección fuera elevado, como concomitancia de bacteriemia, neumonía, pielonefritis, etc.).

Se acepta de forma general que las muestras de líquido fresco aspirado deben ser enviadas inmediatamente al laboratorio para su análisis, aunque no hay ningún estudio que respalde la importancia de este factor.

En los últimos tiempos se han desarrollado test diagnósticos prometedores para la detección bacteriana en muestras de sinovial, como son las técnicas de reacción en cadena de polimerasa para la detección de ADN bacteriano. La reacción en cadena de polimerasa se ha utilizado para determinar infección por *Clamydia*, *Yersinia*, *Borrelia*, *Neisseria* y *Ureaplasma* en líquidos sinoviales.

Actualmente, existen técnicas de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, que permiten la detección del ARNm bacteriano a las pocas horas y que, a diferencia de los test anteriores, es

capaz de diferenciar fragmentos bacterianos vivos en líquido sinovial.

Se deben realizar también hemocultivos simultáneos al cultivo de líquido sinovial, ya que un tercio de los casos de artritis séptica se acompañan de bacteriemia, incluso cultivo de secreciones uretrales, de la orofaringe y de lesiones cutáneas, si el cuadro clínico lo justifica (sospecha de enfermedad gonocócica).

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen suelen ser utilizadas para confirmar o desechar una sospecha clínica. La radiología simple convencional de la articulación afecta debería ser la primera prueba de imagen en realizar. La radiología convencional puede ayudar a evidenciar una enfermedad articular previa o la asociación con otra enfermedad (osteomielitis, artrosis), y en las primeras etapas se puede apreciar un aumento de partes blandas y desplazamiento de las líneas grasas, que indican una distensión de la cápsula articular. A nivel óseo como primer hallazgo se puede observar una ligera osteopenia.

La ecografía es capaz de detectar con claridad el derrame articular en estadios muy precoces de la enfermedad y es de gran ayuda para realizar punción/aspiración guiada de diversas articulaciones, especialmente las más profundas. La ecografía es una técnica no invasiva y barata que permite guiar de forma adecuada la realización de una artrocentesis en pacientes con sospecha clínica. Sin embargo no es una buena técnica para diagnosticar infecciones óseas.

La resonancia magnética (RM) se está convirtiendo progresivamente en un método diagnóstico muy útil para la determinación precoz de infecciones osteomusculares.

Otra prueba útil en el diagnóstico de la artritis infecciosa es la gammagrafía ósea, que es capaz

de detectar áreas de localización de inflamación. La técnica realizada con tecnecio- 99 metildifosfonato incrementa la captación del isótopo en áreas de actividad osteoblástica y vascularización aumentada.

PRONÓSTICO

Aproximadamente entre un 10-15 % de pacientes con artritis séptica fallecen a causa de este proceso, según distintas series publicadas. El riesgo de perder la funcionalidad de la articulación afectada es aproximadamente de un 40%. Un retraso en el diagnóstico, la avanzada edad, la afectación de varias articulaciones y la presencia de material purulento dentro de las articulaciones empobrece el diagnóstico. También empeora el pronóstico el padecer enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus, otras enfermedades reumatológicas (artritis reumatoide) o pacientes con la inmunidad celular y humoral comprometida.

APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

El pilar del tratamiento implica el desbridamiento y la retirada de todo el material purulento de la articulación así como la un rápido inicio de tratamiento antibiótico. La velocidad y el acierto en la elección del antibiótico son un paso decisivo para la evolución de la enfermedad; por lo tanto, es suficiente con tener la sospecha de artritis séptica para iniciar el tratamiento mientras esperamos la confirmación diagnóstica. El uso del tratamiento antibiótico debe estar basado en la presentación clínica del proceso, la historia clínica del paciente y en mayor medida del resultado del análisis del líquido sinovial, si es posible (tinción de Gram). Es imperativo comenzar con antibióticos de amplio espectro de forma parenteral antes de conocer el tipo de microorganismo y sus patrones de resistencia.

Los agentes más frecuentemente asociados a la artritis séptica son *S. aureus* y *streptococos*, el tratamiento antibiótico debe cubrir estos dos microorganismos en principio. Posteriormente cuando se obtenga el resultado del cultivo y anti-

biograma del líquido sinovial se podrá modificar el tratamiento con aquellos antibióticos que sean más eficaces contra el microorganismo causante.

El tratamiento antibiótico intravenoso debe continuarse entre 1 y 3 semanas (tema debatido ampliamente en la literatura) y debe ser continuado por vía oral unas 2-4 semanas más, dependiendo fundamentalmente de la evolución clínica, la inmunocompetencia del huésped y la presencia o no de materiales sintéticos intraarticulares.

Si el Gram es negativo, o positivo para cocos, en personas con baja probabilidad de presentar infección por estafilococos resistentes a meticilina (SARM) o gonorrea, el tratamiento empírico puede iniciarse con Cefalotina/ Cefazolina (cubre estafilococos, estreptococos y algunos Gram).

Si el Gram es negativo, pero en personas con riesgo de infección por bacilos negativos (inmunocomprometidos, edad avanzada) se inicia con Cefepime/Piperacilina-Tazobactam (cubre bacilos, estreptococos) y si aparte tiene riesgo adicional de SARM (hemodiálisis, DBT, pacientes críticamente enfermos, institucionalizados, reciente internación o internación actual) se administra Vancomicina más Cefepime/ Piperacilina-Tazobactam.

Debemos tener en mente el incremento de resistencias de *Staphylococcus aureus* a la mayoría de los antibióticos que utilizamos habitualmente, y debemos considerar, según la aparición de estos estafilococos SARM y multirresistentes, pacientes críticamente enfermos, institucionalizados, reciente internados o ingreso reciente, la utilización de otras estrategias antibióticas, como vancomicina o linezolid.

Si el Gram es negativo, en una persona con síndrome clínico compatible con gonococcemia, o Gram con cocos negativos se puede iniciar el tratamiento con ceftriaxona (alternativa, ciprofloxacina).

Los casos asociados a mordeduras humanas o de animales deben recibir agentes contra la flora oral, como Ampicilina-Sulbactam.

Algunos estudios experimentales han sugerido la utilización combinada de esteroides y antibióticos para el tratamiento de la artritis séptica, como mejor alternativa terapéutica al uso exclusivo de antibióticos, aunque son necesarios más estudios en este ámbito para llegar a conclusiones útiles de cara a un posterior tratamiento.

Como se ha comentado anteriormente el éxito del tratamiento incluye retirar todo el material

TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTE LA SOSPECHA DE ARTRITIS SÉPTICA	
Grupo de pacientes	Antibióticos
Bajo riesgo de SARM	Cloxacina ± gentamicina Cefuroxiam. Clindamicina en alergia a betalactámicos
Alto riesgo de SARM	Vancomicina ± cefalosporina de 2ª o 3ª generación
Estreptococos grupo A o B	Penicilina o clindamicina en alergia a betalactámicos
Gram negativos	Ceftriaxona (excepto Pseudomonas)
Sospecha de gonococo o meningococo	Ceftriaxona
Adictos a drogas vía parenteral	Discutase con microbiología

purulento del espacio articular. Esto se puede hacer de dos maneras; bien mediante cirugía o bien por aspiración articular cerrada. No está bien definido cual de las dos es mejor o cual se debe emplear como primera elección. Distintos estudios indican que la aspiración mediante aguja y lavado articular cerrado es preferible en las fases iniciales porque es una técnica sencilla, barata y útil. Sin embargo en infecciones profundas (caderas y hombros) se debe recurrir en primera instancia a la cirugía.

Durante la fase aguda de la infección, una posición óptima de la articulación es esencial para evitar deformidades y contracturas posteriores. Las recomendaciones actuales establecen mantener la articulación móvil, en vez de inmovilizada. Se recomiendan movimientos pasivos de la articulación, desde el inicio de la enfermedad, con el objeto de abolir contracturas articulares y prevenir la atrofia muscular.

La aparición de microorganismos multiresistentes que causan infección articular esta siendo un problema vigente en el tratamiento de estos pacientes. Además de un uso racional del arsenal antimicrobiano del que se dispone actualmente, se está investigando para la creación de nuevos antibióticos capaces de resolver en parte el problema de las resistencias, y así mismo se están investigando estrategias de vacunación adecuadas.

Infecciones en prótesis articulares

Las articulaciones que han requerido recambio articular por prótesis son articulaciones con un alto riesgo de infección. Estas articulaciones

protésicas proporcionan un nicho fisiológico muy importante para la reproducción de microorganismos patógenos. En los casos de infección en estos pacientes, estas articulaciones pueden sufrir una degeneración importante articular o una devastadora complicación en los procesos de recambio de prótesis.

Las superficies articulares protésicas están normalmente recubiertas de proteínas del huésped, fibronectina y fibrinógeno, que son una superficie muy atractiva para la colonización bacteriana. Así mismo, las prótesis implantadas pueden reducir el aporte sanguíneo y comprometer la inmunidad local de la articulación con todo lo que ello conlleva. De esta manera se reduce la aportación de oxígeno, la llegada de nutrientes para las células y la posibilidad de defensa tanto humoral como celular ante cualquier infección.

Los factores de riesgo para el desarrollo de infección en articulaciones protésicas son similares a las infecciones en articulaciones no protésicas como por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, inmunosupresión, bajo nivel social, obesidad, enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, avanzada edad del paciente.

Las infecciones en articulaciones protésicas pueden tener distintas manifestaciones. En los tres primeros meses después de una cirugía de prótesis articular, se pueden encontrar como síntomas fiebre y signos locales de inflamación e infección de la articulación. Normalmente estas infecciones están causadas por microorganismos muy virulentos, como por ejemplo *S. aureus* y bacterias gram negativas. Las infecciones de presentación más tardía usualmente son causadas por agentes menos virulentos como

staphylococos coagulasa negativos o *Propionibacterium acnés* y los síntomas son menos específicos. Si han pasado más de 2 años de la cirugía las infecciones que se producen normalmente son por diseminación hematógena. Los focos principales de esta diseminación suelen estar en la piel, tracto respiratorio o urogenital. Las bacterias que con más frecuencia se aíslan son *S. aureus*, seguidas de *Streptococo spp*, bacilos gran negativos y anaerobios.

EL método diagnóstico es similar al que se utiliza en las artritis sépticas sin prótesis. Se realiza un examen de líquido sinovial junto con un cultivo para diagnosticar el agente causante.

Radiográficamente en la articulación se puede observar radiolucencia, osteólisis y migración articular. En el diagnóstico también se utilizan otras técnicas como la artroscopia o la resonancia magnética nuclear (RMN) que nos permite determinar la funcionalidad de la articulación protésica, el espacio articular, si la prótesis se ha movido o si existen colecciones líquidas o abscesos alrededor de la articulación.

Dependiendo del momento del diagnóstico la actitud terapéutica es distinta. Si la infección es diagnosticada en el postoperatorio reciente de la cirugía el tratamiento más adecuado sería un tratamiento antibiótico, exclusivamente, o bien combinado con el desbridamiento de la articulación. En algunos casos este tratamiento no es suficiente por lo que es necesario sustituir la prótesis. El tratamiento antibiótico recomendado no debe durar menos de 3 meses en la cadera y 6 meses en la rodilla, según distintos estudios. Los antibióticos más utilizados en estos pacientes son la rifampicina, quinolonas, cotrimoxazol y linezolid.

Si la infección se produce en etapas más tardías, el tratamiento se suele desarrollar de la misma manera que en una artritis séptica no protésica.

CONCLUSIONES

1.-La artritis séptica sigue siendo una entidad con una elevada morbilidad y mortalidad, cuyo manejo se realiza fundamentalmente de forma empírica.

2.-Este proceso se puede definir como una reacción inflamatoria de la superficie articular provocada por la presencia de diferentes microorganismos.

3.-Pueden afectar a cualquier grupo de edad, pero tienen más incidencia en edades extremas de la vida y por ello son población con mayor riesgo de padecer esta patología infecciosa

4.-El agente causal más frecuente es el *Staphylococcus aureus*: tanto en articulaciones nativas como protésicas, seguido de *S. epidermidis* y estreptococos.

5.-El diagnóstico se fundamenta en la interpretación correcta de la historia clínica, una correcta exploración física de la articulación afectada, y un examen del líquido sinovial (tinción de gram, cultivo de líquido y determinación de cristales).

6.- El tratamiento sigue descansando en la utilización de antibióticos según factores de riesgo y resultados del cultivo.

7.-En algunas ocasiones además del tratamiento antibiótico es necesario retirar todo el material purulento del espacio articular. Esto se puede hacer de dos maneras; bien mediante cirugía o bien por aspiración articular cerrada.

8.-Las articulaciones que han requerido recambio articular por prótesis son articulaciones con un alto riesgo de infección, por lo que se debe extremar la precaución en el momento de la cirugía y en los primeros meses postquirúrgicos, puesto que las complicaciones por infección pueden ser muy difíciles de tratar.

Bibliografía

- **García-Arias M, Balsa A, Martín Mola E.** Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 407-21.
- **Al-Nammari SS, Bobak P, Venkatesh R.** Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(7): 537-42.
- **Marras Fernández-Cid C, Lozano Rivas N, Castellón de Arce P.** Artritis séptica. Rentabilidad diagnóstica y nuevos tratamientos. *Reumatol Clin.* 2008; 4 Supl 3: 24-8.
- **Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston VC, Phillips M, et al.** Management of septic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 440-5.
- **Tarkowski A.** Infectious arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 1029-44.
- **Ross JO.** Septic arthritis. *Infect Dis Clin N Am:* 2005; 19: 799-817
- **Nade S.** Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003; 17: 183-200.

Medicamentos con nuevos principios activos autorizados por EMA/AEMPS

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUTORIZADOS POR LA EMA O POR LA AEMPS, QUE AÚN NO ESTÁN COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	GT	Indicación autorizada ¹
Bosutinib	Bosulif	Pfizer	27/03/2013	L01XE	Leucemia mieloide crónica (H) (C)
Ocriplasma	Jetrea	ThromboGenics	13/03/2013		Tracción vitreomacular
Pertuzumab	Perjeta	Roche	04/03/2013	L01XC	Cáncer de mama
Nalmefeno	Selincro	Lundbeck	25/02/2013	N07BB	Alcoholismo crónico
Afíbercept	Zaltrap	Sanofi Aventis	01/02/2013	L01XC	Cáncer colorrectal
Lixisenatida	Lyxumia	Sanofi Aventis	01/02/2013	A10BX	Diabetes mellitus de tipo 2
Coestilan	BindRen	Mitsubishi	21/01/2013	V03AE	Hiperfosfatemia
Insulina degludec	Tresiba	Novo Nordisk	21/01/2013	A10AE	Diabetes mellitus
Florbetapir (¹⁸F)	Amyvid	Lilly	14/01/2013	V09AX	Diagnóstico por imagen
Meningococo serotipo B	Bexsero	Novartis	14/01/2013	J07AH	Vacuna frente a meningococo
Pegloticasa	Krystexxa	Savient	08/01/2013	M04AX	Gota
Bromelaína	Nexobrid	Teva	18/12/2012	D03BA	Debridamiento de escaras (H)
Linaclotida	Constella	Almirall	26/11/2012	A03A	Síndrome del colon irritable
Afíbercept	Eylea	Bayer	22/11/2012	S01LA	Degeneración macular húmeda
Ingenol mebutato	Picato	Leo	15/11/2012	D06BX	Queratosis actínica
Dapagliflozina	Forxiga	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca	12/11/2012	A10BX	Diabetes mellitus tipo 2
Alipogen Tiparvovec	Glybera	UniQure	25/10/2012	C10AX	Deficiencia de lipoproteína familiar (H) (E)
Brentuximab	Adcetris	Takeda	25/10/2012	L01XC	Linfoma de Hodgkin (H) (C)
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	23/10/2012	L01XE	Cáncer de pulmón no microcítico (C)
Mirabegron	Betmiga	Astellas	18/10/2012	G04BD	Incontinencia urinaria (urgencia)
Decitabina	Dacogen	Janssen Cilag	20/09/2012	L01BC	Leucemia mieloide aguda en adultos (H)
Axitinib	Inlyta	Pfizer	03/09/2012	L01XE	Carcinoma de células renales
Catridecacog	NovoThirteen	Novo Nordisk	03/09/2012	B02BD	Deficiencia congénita de Factor XIII
Teduglutida	Revertive	Nycomed	30/08/2012	A16AX	Síndrome del intestino corto (H)
Ceftarolina, fosamil	Zinforo	AstraZeneca	23/08/2012	J01DI	Infecciones bacterianas

¹ H= Medicamento huérfano; C= Autorizado condicionalmente; E= Autorizado en condiciones excepcionales

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	GT	Indicación autorizada ¹
Cobre (⁶⁴Cu), cloruro	Cuprymina	Sparkle	23/08/2012	V09	Radiomarcador
Ruxolitinib	Jakavi	Novartis	23/08/2012	L01XE	Trastornos mieloproliferativos (H)
Ivacaftor	Kalydeco	Vertex	23/07/2012	R07AX	Mucoviscidosis (fibrosis quística) (H)
Perampanel	Fycampa	Eisai	23/07/2012	N03AX	Epilepsia parcial
Ferumoxitol	Rienso	Takeda	15/06/2012	B03	Anemia por insuficiencia renal
Pixantrona	Pixuvri	CTI	10/05/2012	L01DB	Linfoma no Hodgkin (C)
Pasireotida	Signifor	Novartis	24/04/2012	H01CB	Enfermedad de Cushing (H)
Meningococo serotipos A, C, W135 e Y	Nimenrix	GlaxoSmithKline	20/04/2012	J07AH	Vacuna frente a meningococo
Ulipristal²	Esmya	Preglem	23/02/2012	G03AD	Leiomioma
Vandetanib	Caprelsa	AstraZeneca	17/02/2012	L01XE	Cáncer de tiroides (C)
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	17/02/2012	L01XE	Melanoma metastático
Virus gripales A/ H5N1 inactivados	Vepacel	Baxter	17/02/2012	J07BB	Vacuna antigripal prepandémica A/ H5N1
Azilsartán	Edarbi/Ipreziv	Takeda	15/12/2011	C09CA	Hipertensión arterial
Tafamidis	Vyndaquel	Pfizer	16/11/2011	N07XX	Amiloidosis transtiretina (H) (E)
Dexmedetomidina	Dexdor	Orion	16/09/2011	N05CM	Sedación en UCI
Everolimús³	Votubia	Novartis	02/09/2011	L01XE	Astrocitoma (H) (C)
Telavancina	Vibativ	Astellas	02/09/2011	J01XA	Neumonía nosocomial
Fampridina	Fampyra	Biogen	20/07/2011	N07XX	Esclerosis múltiple (C)
Belatacept	Nulojix	Bristol-Myers Squibb	17/06/2011	L04AA	Prevención del rechazo en trasplante renal
Metiltioninio, cloruro	Proveblue	Provepharm	06/05/2011	V03AB	Metahemoglobinemia
Eribulina	Halaven	Eisai	17/03/2011	L01XX	Cáncer de mama
Tegafur + Gimeracilo + Oteracilo	Teysono	Taiho	14/03/2011	L01BC	Cáncer de estómago
Pirfenidona	Esbriet	Intermune	28/02/2011	L04AX	Fibrosis pulmonar idiopática (H)
Conestat alfa	Ruconest	Pharming Group	28/10/2010	B02AB	Angioedema hereditario
Regadenoson	Rapiscan	Rapidscan	06/09/2010	C01EB	Visualización de la perfusión miocárdica
Ofatumumab	Arzerra	Glaxo (grupo)	19/04/2010	L01XC	Leucemia linfocítica crónica (H) (C)
Amifampridina	Firdapse	Biomarin	23/12/2009	N07XX	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (H) (E)
Catumaxomab	Removab	Fresenius	20/04/2009	L01XC	Ascitis maligna
Degarelix	Firmagon	Ferring	17/02/2009	L02BX	Cáncer avanzado de próstata
Estiripentol	Diacomit	Biocodex	04/01/2007	N03AX	Epilepsia mioclónica juvenil (H) (C)

¹ H= Medicamento huérfano; C= Autorizado condicionalmente; E= Autorizado en condiciones excepcionales

² Comercializado como Ellaone®, como anticonceptivo de emergencia.

³ Comercializado como Afinitor®, como antineoplásico, y como Certican®, como inmunosupresor,

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA EN 2013

Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	PAM
Acidinio, bromuro	<i>Eklira/Bretaris Genuair</i>						♣	EPOC	Almirall	360
Condrocitos autólogos	ChondroCelect	↑↑				↑↑	♣♣♣	Lesiones articulares	Tigenix	363
Fidaxomicina	<i>Dificlir</i>	↑↑	↑↑				♣♣	Diarrea por <i>C. difficile</i>	Astellas	360
Gaxilosa	<i>LacTEST</i>	↑↑	↑↑		↑↑		♣♣	Diagnóstico hipolactasia	Ferrer Internacional	360
Glicopirronio, bromuro	Seebri Breezhaler						♣	EPOC	Novartis	363
Melatonina	<i>Circadin</i>		↑↑	↑↑			♣♣	Insomnio	Juste	362
Rilpivirina	<i>Edurant</i>			↑↑			♣♣	Infección por VIH	Janssen Cilag	361
Somatorelina	<i>GHRH Ferring</i>			↑↑			♣♣	Diagnóstico hipofisario	Ferring	360

- 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 clí-**

nica 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 (alguna 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 2013, POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio
A. Tracto alimentario y metabolismo	Fidaxomicina	Dificlir	Astellas
J. Antiinfecciosos, uso sistémico	Rilpivirina	Edurant	Janssen Cilag
M. Sistema musculoesquelético	Condrocito autólogos	ChondroCelect	Tigenix
N. Sistema nervioso	Melatonina	Circadin	Juste
R. Aparato respiratorio	Aclidinio, bromuro	Eklira/Bretaris Genuair	Almirall
	Glicopirronio, bromuro	Seebri Breezhaler	Novartis
V. Varios	Somatorelina	Ferring	GHRH Ferring
	Gaxilosa	LacTEST	Ferrer Internacional

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2013, POR LABORATORIOS

Laboratorio	Principio activo	Medicamento
Almirall	Aclidinio, bromuro	Eklira/Bretaris Genuair
Astellas	Fidaxomicina	Dificlir
Ferrer Internacional	Gaxilosa	LacTEST
Ferring	Somatorelina	GHRH Ferring
Janssen Cilag	Rilpivirina	Edurant
Juste	Melatonina	Circadin
Novartis	Glicopirronio, bromuro	Seebri Breezhaler
Tigenix	Condrocitos autólogos	ChondroCelect

CONDROCITOS AUTÓLOGOS

► CHONDROCELECT® (Tigenix)

LESIONES CARTILAGINOSAS DE LA RODILLA

Las lesiones condrales u osteocondrales existentes en el cartílago articular, ya sean de naturaleza aguda o crónica, que se producen como consecuencia de una sobrecompresión del tejido cartilaginoso o de cizallamiento a nivel subcondral, suelen acabar en un proceso degenerativo. En las personas mayores esta degeneración del cartílago articular requiere inevitablemente la sustitución total de la articulación por una prótesis artificial; afortunadamente, sin embargo, en los pacientes jóvenes este tipo lesiones cartilaginosas pueden ser solucionados o reparadas antes de que se transformen en un cuadro degenerativo abierto.

El posible origen de estas lesiones es diverso, aunque las más frecuentes son debidas a traumatismos directos o por torsión, así como a una osteocondritis disecante. Las lesiones de origen traumático consisten en fisuras, colgajos condrales o desgarros, o en la pérdida de un segmento de cartílago articular, pudiendo presentarse de manera aislada o junto a otras lesiones articulares, como rotura del ligamento cruzado anterior, especialmente en deportistas. Aunque sobre la rodilla pueden actuar diferentes fuerzas, la mayoría ocurren por fuerzas de cizallamiento; por su parte, la osteocondritis disecante puede ser el resultado de la insuficiente o inadecuada consolidación de una fractura osteocondral. En este sentido, lo que se conoce como *laminación* consiste en la separación del cartílago del hueso subcondral en la línea de marea (*tidemark*) por dichas fuerzas de cizallamiento. Básicamente, pueden producirse tres tipos de lesiones titulares:

- Alteraciones de las células y matriz extracelular sin lesión macroscópica de la superficie articular.
- Lesión macroscópica del cartílago articular sin afectación del hueso subcondral.

- Lesión macroscópica del cartílago articular y el hueso subcondral subyacente: fractura osteocondral.

Las lesiones microscópicas del cartílago articular pueden ser debidas a un traumatismo único o a microtraumatismos repetidos. Independiente de la causa se observan bandas de condrocitos muertos que dificultan los procesos de degradación y síntesis de la matriz extracelular. Como consecuencia de esto último, hay una disminución de proteoglicanos y una desorganización ultraestructural del colágeno y un aumento de la hidratación tisular. Estos cambios provocan un aumento de la permeabilidad y una disminución de su rigidez.

Las **lesiones condrales** abarcan la capa cartilaginosa más blanda y suelen localizarse en el *cóndilo femoral lateral* y en la *superficie medial de la rótula*. Estas lesiones aparecen habitualmente en personas en las que su esqueleto ha completado su madurez, mientras que las **fracturas osteocondrales** afectan habitualmente a pacientes con esqueleto inmaduro.

En las lesiones condrales traumáticas, se pueden apreciar en las zonas en que se ha producido el impacto daños macroscópicas del cartílago, generalmente consistentes en fisuras o fragmentos desprendidos, pero que raramente afectan al hueso subcondral. Tales lesiones no suelen ocasionar hemorragia intraarticular ni respuesta inflamatoria, ya que el tejido cartilaginoso carece de vasos sanguíneos. Aunque los condrocitos responden sintetizando matriz, no lo hacen en cantidad insuficiente para reparar todo el defecto, lo que implica que la capacidad de cicatrización espontánea del cartílago articular es mínima; por el contrario, las lesiones cartilaginosas inducen una destrucción progresiva de la superficie articular. Además, las citocinas, péptidos y componentes macromoleculares del líquido sinovial pueden potenciar la lesión del cartílago. En definitiva, aunque el daño queda limitado al cartílago articular durante los estadios iniciales, la evolución subsiguiente de la le-

sión implica la afectación del hueso subcondral y de las estructuras óseas de la epífisis. P

La clasificación más usada para describir las lesiones condrales es la *Clasificación modificada de la Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago (ICRS)*, que incluye cinco grados (0 a 4).

- Grado 0: Cartílago articular normal.
- Grado I: Reblandecimiento y tumefacción del cartílago articular en un área irregular, con lesiones superficiales.
- Grado II: fragmentación y fisuración de menos del 50%.
- Grado III: La fragmentación y fisuración se extienden hasta el área del hueso subcondral. Hay presencia de defectos cartilaginosos en más del 50% del grosor, pero sin llegar a atravesar hueso subcondral.
- Grado IV: Hay exposición del hueso subcondral, lo que implica ulceración o incluso pérdida completa del cartílago.

En la fractura osteocondral, a diferencia de la que está limitada solo al cartílago, se produce hemorragia y formación de coágulo de fibrina, lo que activa la respuesta inflamatoria alterando el líquido sinovial. Esta reacción inflamatoria y el coágulo de fibrina se extienden sobre la superficie articular afectada, y las plaquetas presentes liberan factores mediadores vasoactivos y factores de crecimiento y otras citocinas. Dado que hay compromiso óseo, la matriz extracelular participa a este nivel y contribuye de manera importante a la curación, estimulando la invasión vascular y la migración de células indiferenciadas que evolucionarán a condrocitos con todas sus capacidades funcionales. Por su parte, en la parte ósea de la lesión se genera tejido óseo inmaduro que posteriormente se transformará en maduro. Al final se produce un tejido cartilaginoso estructuralmente similar al normal, pero que con el paso del tiempo va perdiendo condrocitos y proteoglicanos y la matriz extracelular acaba consistiendo en colágeno tipo I. Posteriormente, generalmente a lo largo del primer año tras la lesión, especialmente si esta es grande, este tejido se desintegra dejando expuestas zonas de hueso subcondral. En cualquier caso, la imposibilidad del cartílago para reparar sus propias lesiones hace que el tratamiento de las pérdidas focales del cartílago no esté resuelto definitivamente.

La *artroscopia* es considerada como el mejor método para confirmar el diagnóstico, así como la localización y el tipo de lesión, permitiendo además instaurar una corrección quirúrgica en el mismo acto. Se han propuesto diversas técnicas quirúrgicas para tratar los defectos condrales, incluyendo técnicas de reparación, como lavado artroscópico o estimulación del hueso subcondral y técnicas de regeneración como aloinjertos osteocondrales, injerto osteocondral autólogo (*mosaicoplastia*), implantación de condrocitos autólogos cultivados (*ICA*) y el implante de fibras de carbón; esta, el cual se fundamenta su capacidad para inducir la formación de colagenasa y una reacción fibrosa que cubra el daño condral. En las pequeñas lesiones o defectos del cartílago articular (afectando a menos de 4 cm²) se suele utilizar con buenos resultados la técnica de la *microfractura*; esta última técnica consistente en practicar una incisión en el hueso subcondral provocando la consiguiente hemorragia, lo que es capaz de inducir la formación de un coágulo de fibrina y estimular la formación de fibrocartílago, resultando todo ello en mejorías funcionales de la articulación. En cualquier caso, esta técnica no resulta eficaz para lesiones que afecten a zonas de cartílago de 4 o más cm².

ACCIÓN Y MECANISMO

Chondroelect[®] es un medicamento de terapia avanzada – *producto de ingeniería tisular* – que consiste en una suspensión de condrocitos autólogos para su implantación quirúrgica en la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la *Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago [ICRS]*) en adultos. Dado su carácter autólogo, el medicamento es elaborado y utilizado individualmente en cada paciente.

El tratamiento requiere dos procedimientos quirúrgicos. En el primero, se obtiene una biopsia del cartílago sano de la rodilla del paciente mediante artroscopia, aproximadamente 4 semanas antes de su posterior implantación. Los condrocitos se aíslan a partir de la biopsia por digestión enzimática, sometiéndose a un cultivo celular *in vitro*. Tras caracterizar a los con-

drocitos, se preparan en forma de suspensión con una concentración aproximada de 10.000 células/ μ l. Esta preparación es implantada en la zona lesionada del cartílago de la rodilla del mismo paciente, procediéndose a sellar la zona mediante una membrana biológica (generalmente, un colgajo de periostio), a fin de retener los condrocitos implantados en la zona lesionada y asegurar el contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso.

El proceso de producción se lleva a cabo en tres pasos. El primero de ellos consiste en la digestión de la biopsia, en la que el tejido de la muestra se trocea en condiciones asépticas, retirándose los fragmentos de hueso; a continuación, los fragmentos de cartílago son tratados para permitir la liberación de los condrocitos a partir de la matriz de tejido. Una vez aislados, los condrocitos se lavan, se cuentan y se siembran en matraces de cultivo tisular, utilizando un medio de cultivo adecuado.

La expansión del cultivo celular se consigue transfiriendo las células aisladas a una incubadora con atmósfera humidificada y se rellenan con medio de cultivo fresco en intervalos regulares. Cuando en los frascos de cultivo se alcanza un espesor suficiente de la capa de células, se separan de la superficie del matraz y se siembran en otros matraces, hasta alcanzar el número apropiado de células para su implantación. El número total de cultivos consecutivos no debe ser mayor de tres para asegurar la viabilidad de los condrocitos resultantes. Al final del cultivo, las células se tratan con tripsina, se recogen, se centrifugan y se lavan a fondo, verificándose a continuación la viabilidad celular. Las células obtenidas en esta etapa se consideran como el auténtico principio activo del medicamento; es decir, *células vivas formadoras de cartílago humano autólogo*.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de *ChondroCelect*[®] han sido adecuadamente probadas en la indicación autorizada mediante un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, multinacional, aleatorizado y controlado (TIG/ACT/01/2000; *Saris, 2009*), en el que se comparó la eficacia de la im-

plantación de condrocitos autólogos (ICA; *ChondroCelect*[®]) frente a la técnica de microfractura (MF), en un conjunto de 118 pacientes entre 18 y 50 años, con lesiones sintomáticas simples del cartílago de los cóndilos femorales de 1 a 5 cm² de extensión, de grado III/IV ICRS. Como criterio primario de eficacia se valoró la variación experimentada a los 36 meses (tres años) en el índice KOOS¹ (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*). En el punto de partida, el promedio de la puntuación KOOS de ambos grupos era igual: 56.

La variación experimentada entre los 12 y los 18 meses tras las respectivas intervenciones fue de 16,8 puntos (ICA) vs. 14,37 (MF), aunque la diferencia en ese momento no fue estadísticamente significativa (IC_{95%} de -3,28 a 6,40); por su parte, la tasa de respondedores (considerando como respondedor aquel paciente con una mejora del 20% en su puntuación KOOS) fue similar en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, a los 36 meses las puntuaciones medias fueron de 21,3 (ICA) vs. 15,8 (MF), siendo en esta ocasión la diferencia estadísticamente significativa; asimismo, también fueron significativas las diferencias a favor de la ICA vs. MF en las subescalas del dolor y de la calidad de vida. Las respectivas tasas de respondedores fueron del 83% y 62%.

En los pacientes en los que síntomas previos tuvieron una duración menor de dos años, la mejoría media a los tres años fue también mayor con ICA (25,0) que con MF (16,5), diferencia que fue incluso mayor cuando se consideró un comienzo sintomático inferior a tres años: 26,1 vs. 17,1. La reacción ósea subcondral empeoró de forma significativamente mayor con MF frente a ICA.

Considerando la tasa de fracaso del tratamiento (entendiendo como tal la decisión de volver a intervenir quirúrgicamente a causa del mismo defecto o lesión, debido a la persistencia o recurrencia de los síntomas), fue del 9,8% con ICA vs. 15% con MF, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,569$). No obstante, es importante tener en cuenta que todos los casos valorados como fracasos terapéuticos en el caso de ICA fueron debido a la

¹ Se trata de un cuestionario que consta de cinco subescalas: dolor, otros síntomas (inflamación, limitación del movimiento, limitación mecánica), funcionalismo en las actividades cotidianas, funcionalismo en el deporte y en otras actividades recreativas, y calidad de vida relacionada con la rodilla del paciente.

pérdida en mayor o menor grado de la membrana biológica (colgajo de periostio) o de exfoliación del injerto, mientras que los fracasos asociados a MF fueron debidos mayoritariamente a una formación insuficiente o inadecuada de tejido cartilaginoso reparador.

En una extensión de este estudio (TIG/ACT/01/2000EXT; *Vanlauwe, 2011*) se investigó la respuesta tras cinco años de seguimiento de los pacientes incluidos anteriormente. Los resultados mostraron una variación media de la escala KOOS de 18,8 (ICA) vs. 13,2 (MF), cuya diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,116$); tampoco el número de fracasos terapéuticos mostró diferencias sustanciales (7 vs. 10). Sin embargo, el análisis estratificado mostró que la ICA produjo mejores resultados en los pacientes con un inicio de los síntomas inferior a tres años (índice KOOS 26,0 vs. 15,3; $p=0,026$), mientras que no hubo diferencias significativas en aquellos cuyos síntomas hubieran aparecido con una antigüedad de tres o más años (13,1 vs. 17,0; $p=0,554$). No se apreciaron diferencias significativas entre otros subgrupos considerados. Las mujeres respondieron peor, con independencia del procedimiento utilizado.

Un estudio farmacoeconómico (*Gerlier, 2010*) investigó el coste-utilidad de la implantación de condrocitos autólogos (ICA) con *ChondroCelect*[®] frente a la técnica quirúrgica de microfractura (MF), en un grupo de 82 pacientes con lesiones sintomáticas de cartílago de la rodilla, en Bélgica. Los resultados mostraron que el coste incremental por QALY² ganado con la ICA comparado con la M fue de 16.229 €, con una diferencia en los costes de 20.802 € y 1.282 QALY ganados.

Aunque la implantación de condrocitos autólogos cultivados (ICA) solo está indicada oficial-

mente en pacientes con lesiones del cartílago del cóndilo femoral, un reciente estudio (*Vanlauwe, 2012*) parece sugerir que también podría ser útil en aquellos con lesiones cartilaginosas de la unión patelofemoral. Concretamente, se estudió a 38 pacientes con este tipo de lesiones, a los que se les implantó *ChondroCelect*[®] recubierto por una membrana de colágeno de tipo 1. Los pacientes presentaban una lesión de 4,9 cm² de media (1,5-11), con lesiones patelares, trocleares o mixtas. El seguimiento medio fue de 37 meses (24-72). Los resultados mostraron una mejoría significativa en la escala KOOS a los 12, 18, 24, 36 y 48 meses, así como en la escala visual analógica del dolor en los mismos periodos, en comparación con los datos iniciales. Un 84% de los pacientes experimentaron una mejora de 10 puntos en la escala KOOS a los tres años de practicada la ICA. La tasa de fracasos terapéuticos fue del 13%.

El perfil de seguridad es aceptable, estando muchos de los eventos adversos observados relacionados más con la intervención quirúrgica de implantación que con los propios condrocitos autólogos implantados. Se han descrito eventos adversos relacionados con el medicamento y/o la intervención en el 78% con la implantación de condrocitos autólogos (ICA) vs. 62% sometidos a la técnica de microfractura (MF), aunque la incidencia de eventos adversos graves fue del 9,8% vs. 18%. La incidencia de hipertrofia de cartílago (0-36 meses) fue del 27% (ICA) vs. 13% (MF), la de inflamación articular del 22% vs. 6,6%, la de crepitación articular (sensación de chirrido o de chasquido al doblar la rodilla) del 18% vs. 6,6% y la de derrame articular del 24% vs. 9,8%. EL 47% de los sometidos a ICA experimentaron dolor articular, aunque esto se relacionó fundamentalmente con la intervención quirúrgica (artroscopia).

² El término QALY o AVAC (en español) es una unidad reconocida internacionalmente, que expresa los **años de vida ganados ajustados por calidad** como consecuencia de una intervención o decisión sanitaria, combinando tanto aspectos cuantitativos como cualitativos. Un año de esperanza de vida con perfecta salud equivale a 1 y la muerte a 0, mientras que un año de vida con salud no perfecta equivale a un valor entre 0 y 1, dependiendo de la valoración de la calidad de ese año vivido. Por ejemplo, si la intervención aumenta la esperanza de vida en cinco años, y a cada año se le otorga una calidad de 0,5, el resultado final es de 2,5. Si no se practicase tal intervención (o se emplease otra diferente) y, por ejemplo, el paciente viviese tres años con una calidad de 0,3, daría un resultado de 0,9. La diferencia entre estos valores es 1,6 (2,5-0,9), lo que da el valor del QALY o AVAC de la intervención estudiada.

ASPECTOS INNOVADORES

Chondrocelect[®] es un medicamento de terapia avanzada – *producto de ingeniería tisular* – que consiste en una suspensión de condrocitos autólogos para su implantación quirúrgica en la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado

III o IV de la *Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago* [ICRS]) en adultos.

Dado su carácter autólogo, el medicamento es elaborado y utilizado individualmente en cada paciente, mediante una doble intervención quirúrgica. En la primera se obtiene una biopsia del cartílago sano de la rodilla del paciente mediante artroscopia, lo que permite el aislamiento, cultivo y ampliación de condrocitos sanos. Las células obtenidas en esta etapa se consideran como el auténtico principio activo del medicamento; es decir, *células vivas formadoras de cartílago humano autólogo*. Tras su caracterización, se preparan en forma de suspensión con una concentración aproximada de 10.000 células/ μ l, siendo implantados en la zona lesionada del cartílago de la rodilla del mismo paciente, procediéndose a sellar la zona mediante una membrana biológica (generalmente, un colgajo de periostio, aunque recientemente se están utilizando membranas de colágeno de tipo I), a fin de retener los condrocitos implantados en la zona lesionada y asegurar el contacto directo entre las células implantadas y el lecho defectuoso.

Los datos clínicos procedentes del estudio pivotal muestran que la implantación de condrocitos autólogos según la técnica de *ChondroCelect*[®] produjo resultados significativamente más favorables que los obtenidos mediante cirugía de microfractura al cabo de tres años desde la intervención, especialmente en aquellos pacientes con una antigüedad en la lesión del cartílago de menos de tres años. No obstante las diferencias numéricas observadas favorables a la ICA vs. MF no alcanzaron la significación estadística a los cinco años, posiblemente al pequeño tamaño de la muestra estudiada al final de ese periodo. Por otro lado, datos procedentes de un estudio farmacoeconómico belga sugieren que la ICA es coste-efectiva vs. la MF, aunque la valoración de ello debe hacerse de forma muy prudente, dado que cualquier extrapolación farmacoeconómica a ámbitos diferentes de los propios del estudio es, como mínimo, cuestionable.

En cuanto a su perfil de seguridad, puede considerarse como aceptable. Muchos de los eventos adversos descritos – en particular, la artralgia – están relacionados con la intervención quirúrgica (artroscopia), más que con el propio medicamento. Asimismo, se ha sugerido que algunas de las complicaciones observadas podrían soslayarse

utilizando una membrana biológica a base de colágeno, en lugar del colgajo de periostio utilizado en los casos recogidos en el estudio de referencia.

De acuerdo con todo lo indicado y teniendo en cuenta que la implantación de condrocitos autólogos (ICA) con *ChondroCelect*[®] es una técnica más compleja que la de la microfractura (MF), se ha sugerido que la ICA podría ser más útil en cuadros con lesiones cartilaginosas de más de 4 cm², en las que las técnicas de intervención actuales producen resultados menos satisfactorios.

Por otro lado, es importante hacer constar que *ChondroCelect*[®] es el primer medicamento de terapia avanzada que es comercializado en España, a pesar de que fue autorizado el 5 de octubre de 2009. Según el *Reglamento (CE) n.º 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada*, un **medicamento de terapia avanzada** puede ser de terapia génica, de terapia celular somática o un derivado de la ingeniería tisular. Específicamente, un *producto derivado de la ingeniería tisular* es aquel que contiene o está constituido por células o tejidos obtenidos por ingeniería celular o tisular y tiene la capacidad de regenerar, reparar o sustituir un tejido humano, o se utiliza en personas o se les administra con ese fin. Puede contener células o tejidos de origen humano, animal o ambos, como también productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

La ingeniería de tejidos es algo así como “construir carne viva” mediante la aplicación de los principios de la ingeniería y la combinación de materiales inertes con células. Esto sonaba no hace mucho tiempo a fantasía. Aunque las técnicas actuales para sustituir órganos (trasplantes y dispositivos de diálisis renal o peritoneal, por ejemplo) han salvado muchas vidas, siguen siendo soluciones parciales y, en cualquier caso, suponen una pesada carga para el paciente; por el contrario, los tejidos biológicos obtenidos por ingeniería se crean a la medida del paciente y son inmunocompatibles. Entre los primeros tejidos en ensayarse en humanos se encuentran la piel y el cartílago, debido a que no necesitan una extensa vasculatura interna (*Cuéllar, 2009*). Por ello, no es de extrañar que el primer medicamento de terapia avanzada autorizado en la Unión Europea sea, precisamente, una suspensión de condrocitos autólogos, para su implantación quirúrgica en pacientes con lesiones del cartílago articular de la rodilla.

Bibliografía

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar S. Terapias avanzadas. *Panorama Actual Med*. 2009; 33(329): 1051-62.
- European Medicines Agency. *European Public Assessment Report (EPAR)*. ChondroCelect. EMA/691869/2009; EMEA/H/C/878. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 3 de mayo de 2013).
- Gerlier L, Lamotte M, Wille M, Kreuz PC, Vanlauwe J, Dubois D, Meurgey FM. The cost utility of autologous chondrocytes implantation using ChondroCelect® in symptomatic knee cartilage lesions in Belgium. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(12): 1129-46. doi: 10.2165/11584920-000000000-00000.
- Sánchez Martín M. Cartílago articular de la rodilla. *Marbán*, 2011.
- Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J, Luyten FP; TIG/ACT/01/2000&EXT Study Group. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med*. 2009; 37 Suppl 1: 10S-19S. doi: 10.1177/0363546509350694.
- Vanlauwe JJ, Claes T, Van Assche D, Bellemans J, Luyten FP. Characterized chondrocyte implantation in the patellofemoral joint: an up to 4-year follow-up of a prospective cohort of 38 patients. *Am J Sports Med*. 2012; 40(8): 1799-807. doi: 10.1177/0363546512452712.
- Vanlauwe J, Saris DB, Victor J, Almqvist KF, Bellemans J, Luyten FP; TIG/ACT/01/2000&EXT Study Group. Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters. *Am J Sports Med*. 2011; 39(12): 2566-74. doi: 10.1177/0363546511422220.

VALORACIÓN

CONDROCITOS AUTÓLOGOS
▷ **CHONDROCELECT (Tigenix)**

Grupo Terapéutico (ATC): M09AX. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO: Otros fármacos.	
Indicaciones autorizadas: Reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar. INNOVACIÓN EXCEPCIONAL. Cubre la ausencia de una alternativa terapéutica farmacológica (laguna terapéutica).	♣ ♣ ♣
Novedad clínica: Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica y mejora los resultados obtenidos con tratamientos alternativos.	↑
Novedad económico-técnica: Reduce costes sobre otras terapias alternativas. Obtenido mediante tecnologías más eficaces, baratas o seguras.	↑

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO		
Fármaco	Dosis ³	Coste ⁴ (€)
Condrocitos autólogos	80-100 µl/cm ²	18.258 €

³ ChondroCelect® se presenta como una dosis de tratamiento individual (tubo Falcon) contenida en 1 a 3 viales de vidrio tipo I de 1 ml. Cada vial contiene 4 millones de condrocitos humanos autólogos en 0,4 ml de suspensión celular, lo que equivale a una concentración de 10.000 células/microlitro y está cerrado con un tapón de clorobutilo y un precinto de aluminio. La cantidad de células que hay que implantar depende del tamaño (superficie en cm²) de la lesión del cartílago. Cada producto contiene una dosis de tratamiento individual con el número suficiente de células para tratar el tamaño de lesión predefinido, medido en el momento de obtener la biopsia. La dosis recomendada de ChondroCelect® es de 0,8 a 1 millón de células/cm², lo que equivale a entre 80 y 100 microlitros del producto por cm² de lesión.

⁴ El coste solo indica el PVP_{IVA} oficial del medicamento; no incluye los costes asociados a la intervención quirúrgica o al cultivo y ampliación de los condrocitos.

GLICOPIRRONIO, BROMURO

► **CSEEBRI BREEZHALER® (Novartis)**

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La **EPOC** es definida por la *Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)* como "una patología caracterizada por una disminución progresiva y fundamentalmente no reversible del flujo aéreo. La limitación crónica al flujo aéreo se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón relacionada, sobre todo, con el humo del tabaco como causa fundamental". Esta enfermedad respiratoria crónica engloba patologías como el enfisema¹, la bronquitis crónica² y la enfermedad de vías aéreas pequeñas (EVAP). Los **parámetros funcionales respiratorios** más habitualmente utilizados en la descripción clínica de la EPOC son:

- **Capacidad Vital (CV):** volumen máximo que el sujeto es capaz de inspirar y espirar en condiciones **no forzadas**, y corresponde a la suma $VC + VRI + VRE$:
 - **Volumen corriente (VC):** cantidad de aire empleado en cada respiración (inspiración y espiración) normal (no forzada), lo que da idea del volumen de aire circulado en cada ciclo respiratorio. Habitualmente, el valor expresado representa el aire espirado, que no corresponde exactamente al inspirado, por ser un valor generalmente más estable que el inspirado. En término medio es de 0,5 litros.
 - **Volumen de Reserva Inspiratoria (VRI):** máximo volumen de aire que puede ser inspirado. Se sitúa habitualmente en torno a

¹ El **enfisema** es un concepto anatomopatológico indicativo de destrucción de pared alveolar y agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, sin fibrosis pulmonar evidente.

² La definición de **bronquitis crónica** es puramente clínica: presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año, al menos 2 años consecutivos, en pacientes en los que se han excluido otras causas de tos productiva. Sin embargo, para incluirse dentro del marco de la EPOC, la bronquitis crónica debe cursar con obstrucción crónica al flujo aéreo.

3 litros (con las evidentes diferencias entre grupos de edad, desarrollo, etc.).

- **Volumen de Reserva Espiratoria (VRE):** volumen máximo de aire que es espirado en condiciones normal (sin forzar la respiración). En término medio, se sitúa sobre 1,7 l.
- **Capacidad Vital Forzada (CVF):** es el equivalente a la *capacidad vital (CV)*, pero en condiciones forzadas y con la máxima rapidez que el sujeto pueda.
- **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF1):** volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada (máxima). Se trata de un parámetro fundamental para el diagnóstico y control de la evolución clínica de la EPOC. Una variante de este parámetro es el **VEF1%**, la fracción correspondiente del VEF_1 entre la Capacidad Vital (CV), expresándolo en términos porcentuales ($VEF_{1\%} = [VEF_1/CV] \times 100$). Actualmente, se acepta también como valor porcentual el correspondiente al **cociente VEF1/CVF**.

El **pronóstico** de los pacientes con EPOC depende del grado de obstrucción al flujo aéreo y del abandono del consumo de tabaco. La tasa de mortalidad a los 10 años de establecido el diagnóstico es superior al 50%. La evolución o historia natural de la EPOC sigue un curso lento, pero inexorable, en el que pueden sobrevenir episodios de exacerbación, con desarrollo de insuficiencia respiratoria e hipercapnia potencialmente graves, incluso mortales, que constituyen, por tanto, una urgencia médica en potencia.

La **prevalencia** de la EPOC en España es similar en líneas generales a la encontrada en otros países europeos y en los Estados Unidos. Concretamente, según el estudio EPI-SCAN (*Miravittles, 2009*), la prevalencia de la EPOC en España es del 10,2% de la población entre 40 y 80 años; es decir, la EPOC afectaría a más de 2,1 millones de personas, de los cuales un 15,1 % son varones y un 5,7% mujeres. Extrapolando estos datos, la EPOC podría estar afectando a unos 25 millones de personas en toda la Unión Europea. Este estudio analizó datos

recogidos entre 2006 y 2007 correspondientes a 11 áreas españolas: Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid (2), Requena, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic (Barcelona) y Vigo.

Los resultados encontrados han permitido comprobar que la distribución geográfica de la EPOC presenta variaciones notables, siendo más elevada en Asturias (16,9%) y Barcelona (14,8%) y menor en Burgos (6,2%) o Sevilla con (8,1%). Como indican los autores de este estudio, unas diferencias tan importantes son difíciles de justificar, puesto que incluso en áreas muy próximas se observan variaciones marcadas. Por ejemplo, entre Sevilla (8,1%) y Córdoba (12,4%), o incluso entre localizaciones de los grupos de estudio de una misma ciudad, como en Madrid, entre el hospital de *La Paz* (8,3%) y el de *La Princesa* (13,7%).

La prevalencia real de EPOC en España en el grupo etario de 40-69 años es del 11%, similar en líneas generales a la prevalencia encontrada en otros países europeos y en los Estados Unidos. Esto significa que la EPOC puede estar afectando a alrededor de un millón y medio de personas en nuestro país, unos 20 millones en la Unión Europea, un número similar de pacientes en EE UU y cerca de 600 millones de pacientes en el todo mundo. Existe una tendencia alcista evidente en su prevalencia, y también en las tasas de morbimortalidad, lo que contrasta con el relativo control que se está imponiendo sobre otras enfermedades crónicas, como las cardiovasculares. La prevalencia es mayor en varones, y aumenta con la edad, pero este hecho se relaciona con el tabaquismo y la exposición laboral, por lo que cabe esperar una incidencia creciente en mujeres en las próximas décadas.

En España, la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33/100.000 habitantes, que aumenta a 176/100.000 habitantes en población de más de 75 años. Se ha calculado que la EPOC es responsable de más de 2,2 millones de muertes anuales. Algunos estudios señalan que la EPOC pasará a ser la tercera causa de mortalidad para el 2020. Se trata, por tanto, de un problema clínico relevante, con importantes repercusiones socioeconómicas, lo que lo convierte en un importante problema de salud pública, que merece todo el interés de profesionales y autoridades sanitarias.

La mayoría de los casos de EPOC están asociados al consumo de cigarrillos, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido a diferencias en susceptibilidad de natura-

leza aún desconocida, aunque se piensa que tienen una base genética o quizás ambiental. Desde el **punto de vista funcional**, la EPOC se define por un aumento de la resistencia al flujo aéreo al que contribuyen:

- a) La disminución de la luz bronquial por el engrosamiento de la pared y la hipersecreción de mucinas.
- b) La contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas.
- c) La pérdida de elasticidad del parénquima pulmonar.

Desde una **perspectiva etiológica**, la exposición pasiva al humo del tabaco en fetos o en la infancia empeora la tasa de crecimiento pulmonar y la función pulmonar posnatal. Aunque no se ha podido establecer de forma inequívoca la relación entre el fumador pasivo y la EPOC, es evidente la conveniencia de mantener la política de espacios libres de humo. Se considera plausible que el proceso de deterioro se inicia por el daño causado por las sustancias oxidantes presentes en el humo del tabaco. Estas sustancias oxidantes exógenas actúan sobre las células inflamatorias y estructurales de las vías respiratorias de los pacientes con EPOC (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y células epiteliales), originando que ellas mismas produzcan especies reactivas de oxígeno endógenas (ROS). Así, se generan aniones superóxido con la reducción de *nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa*, que se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mediante *dismutasas de superóxido*. Después, se transforma en agua por la *catalasa*. El O_2 y el H_2O_2 podrían interactuar en presencia de hierro libre para formar el radical hidroxilo ($OH\cdot$), muy reactivo. El O_2 también se podría combinar con NO para formar peroxinitrito, que también genera $OH\cdot$.

En un primer momento, la producción de oxidantes se contrarresta con varios mecanismos antioxidantes en el tracto respiratorio humano. Los antioxidantes intracelulares mayores en las vías respiratorias son *catalasa*, *superóxido dismutasa* y *glutación*. El estrés oxidante activa la enzima inducible *oxigenasa 1 hemínica (HO-1)*, y convierte hem y hemina en biliverdina con la formación de monóxido de carbono (CO). La biliverdina se convierte, mediante la *bilirrubina reductasa*, en bilirrubina, un antioxidante potencial. La HO-1 se expresa ampliamente en las vías respiratorias, y aumenta la producción de CO en EPOC. En el pul-

món se expresan los antioxidantes intracelulares en niveles relativamente bajos, y no se inducen por el estrés oxidativo, mientras que los antioxidantes mayores son extracelulares.

Los antioxidantes extracelulares, especialmente *glutatión peroxidasa*, se regulan sobre todo al alza, en respuesta al humo del tabaco y al estrés oxidativo. El sistema de glutatión es el mecanismo antioxidante principal de las vías respiratorias. Existe una elevada concentración de glutatión reducido en el líquido epitelial pulmonar, y en fumadores aumentan las concentraciones.

Con el paso del tiempo las defensas antioxidantes son insuficientes para contrarrestar las especies de oxígeno producidas, y se instaura el estrés oxidativo, el cual actúa como estímulo proinflamatorio que genera la migración de neutrófilos, la producción de citocinas, la oxidación de los lípidos y la inactivación de las *antiproteasas*. En suma, se instaura una inflamación aguda, que lentamente induce un círculo vicioso que conduce a la inflamación crónica con hipertrofia/hiperplasia de músculo liso, acúmulo de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (especialmente CD8+), fibrosis de la pared de las vías aéreas, y destrucción de tabiques alveolares (enfisema centrolobulillar).

Asimismo, el proceso inflamatorio instaurado por el humo del tabaco puede afectar también al territorio vascular, desarrollándose hipertensión pulmonar. En estadios avanzados de la EPOC se puede producir *cor pulmonale*³ crónico. Finalmente, cada vez se concede mayor importancia a la repercusión sistémica de la EPOC, que en consecuencia no debería considerarse como una enfermedad exclusivamente pulmonar, con aparición en la sangre de marcadores de inflamación (como factor de necrosis tumoral α , reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, marcadores de activación de neutrófilos y linfocitos y de estrés oxidativo), alteraciones nutricionales, disfunción muscular esquelética y pérdida progresiva de peso corporal, que limitan el ejercicio físico y ensombrecen el pronóstico vital de esta patología.

La evidencia epidemiológica indica que los pacientes con EPOC son más sensibles que las personas sanas a los efectos de la polución atmosférica. Su papel en la etiología de la EPOC no está del todo clarificada, pero sí está ligada a un aumento de los síntomas respiratorios y hospitalizaciones por enfer-

medades respiratorias. El monóxido de carbono, los óxidos de sulfuro, partículas, el ozono y el dióxido de nitrógeno son contaminantes potenciales que pueden producir problemas respiratorios.

La polución interior causada por ventilación inadecuada cuando se queman combustibles sólidos para cocinar o calefacción puede contribuir al desarrollo de EPOC. El aumento de los niveles de dióxido de nitrógeno interior, como la humedad de las viviendas, se asocia también con síntomas respiratorios. En general, los procesos de combustión industrial y los motores de automóvil, especialmente los diesel, producen partículas ambientales de pequeño tamaño (menos de 10 μm de diámetro), denominadas PM10. Valores elevados de estas partículas pueden aumentar los síntomas de EPOC, deteriorar la función pulmonar, motivar el ingreso hospitalario y aumentar la mortalidad. Estas alteraciones parecen deberse a la capacidad de estas partículas para producir estrés oxidativo y lesión inflamatoria.

Es probable que algunos factores laborales jueguen un papel en el desarrollo de la enfermedad, aunque su influencia es mucho menor que el tabaco. El cadmio y los minerales pueden producir EPOC y dar lugar a un enfisema. Las personas con silicosis y, en menor grado, las expuestas al polvo de sílice tienen una incidencia de bronquitis crónica y enfisema superior a la población normal. Este riesgo se relaciona con el grado de silicosis y la intensidad de la exposición. Además, todas estas exposiciones se potencian con el tabaco, siendo el cambio patológico más llamativo la enfermedad de las vías aéreas pequeñas. Los trabajadores de fábricas que inhalan polvos y gases industriales refieren más problemas respiratorios y tienen una función pulmonar disminuida en comparación con personas no expuestas.

Las infecciones respiratorias son consideradas, tanto en niños como en adultos, factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC, aunque no se ha establecido esta relación patogénica de forma inequívoca. En especial, se deben resaltar las infecciones producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y las causadas por el virus de la gripe. Como consecuencia de la infección por estos virus, se produce una liberación de varias quimiocinas responsables de la extravasación de mediadores celulares inflamatorios, cuya presencia en el tejido pulmonar podría conducir a una exacerbación de asma o EPOC. En el caso del virus de la gripe, se ha descrito como consecuencia del proceso infeccioso la liberación de IL-6, IL-8, TNF-, INF-, INF- y GM-

³ Insuficiencia del lado derecho del corazón causada por una presión arterial alta prolongada en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho del corazón, a consecuencia de la hipertensión pulmonar.

CSF. En cuanto a los mecanismos implicados en la liberación de estas quimiocinas, el primer aspecto a destacar es la evidencia de la implicación de estrés oxidativo tanto en la infección por el virus de la gripe como por el VRS, con una disminución en la cantidad total de tioles y un aumento en la producción de peróxido de hidrógeno.

De entre los posibles factores genéticos, el mejor conocido es el déficit de 1-antitripsina, pero existen otros cambios genéticos contribuyentes, aún mal caracterizados. Los individuos con alelos nulos, y por tanto sin actividad de 1-antitripsina, desarrollan precozmente la EPOC, especialmente si son fumadores; pero sólo representan el 1-2% de todos los casos de EPOC. Finalmente, algunos estudios recientes sugieren que la EPOC podría ser una enfermedad de naturaleza autoinmune.

Desde el punto de vista funcional, la EPOC se define por un aumento de la resistencia al flujo aéreo, determinable mediante la espirometría, con la que se constata una reducción persistente de los flujos espiratorios forzados. También puede observarse aumento del volumen residual (hiperinflación), así como distribución no uniforme de la ventilación y desajuste de la ventilación/perfusión.

En contraposición al asma bronquial, que es una inflamación eosinofílica crónica con obstrucción reversible de vías aéreas, la EPOC presenta un perfil de inflamación neutrofílica crónica con obstrucción no reversible. Los estudios histopatológicos muestran una implicación predominante de las vías respiratorias (bronquiolos) y del parénquima pulmonar, mientras que el asma implica inflamación de todas las vías respiratorias, aunque normalmente sin implicación del parénquima pulmonar. Existe una obstrucción de los bronquiolos, con fibrosis e infiltración con macrófagos y linfocitos T. Se produce la destrucción del parénquima pulmonar y un aumento de macrófagos y linfocitos T, con un mayor aumento de células CD8+ (citotóxicas) en comparación con las células CD4+ (coadyuvantes).

La obstrucción crónica y difícilmente reversible del flujo aéreo es un aspecto característico de la EPOC. Como el asma, la EPOC es una enfermedad inflamatoria compleja que implica diversos tipos de células y mediadores inflamatorios múltiples.

a) **Macrófagos.** Parece ser que los macrófagos tienen una función central en la fisiopatología de la EPOC y pueden explicar la mayoría de las características conocidas de la enfermedad. Así, se activan con el extracto de humo

del tabaco y secretan muchas proteínas inflamatorias que podrían dirigir el proceso inflamatorio (IL-8, LTB₄...). Se produce un aumento notable (de cinco a diez veces) del número de macrófagos en las vías respiratorias, parénquima pulmonar, LBA y esputo de pacientes con EPOC. Este aumento de macrófagos en la EPOC se podría deber al aumento del reclutamiento de monocitos, pero también a un aumento de la proliferación y prolongación de la supervivencia de los macrófagos en los pulmones.

b) **Linfocitos T.** Se produce un aumento del número total de linfocitos T en el parénquima pulmonar, vías respiratorias periféricas y centrales de pacientes con EPOC, con un mayor aumento de células CD8+ en comparación con CD4+.

c) **Eosinófilos.** Se desconoce la función de los eosinófilos en la EPOC. Existen algunas evidencias experimentales que hablan del aumento del número de eosinófilos inactivos en las vías respiratorias, pero otras indican que no han hallado aumento del número de eosinófilos en pacientes con EPOC en las biopsias, LBA o esputo inducido.

d) **Células dendríticas.** Son células del sistema inmune que provienen de células precursoras circulantes en sangre. Se encuentran en la piel, las membranas mucosas, los pulmones y el bazo, allí fagocitan a los microorganismos, virus y bacterias. Las vías respiratorias y el parénquima pulmonar contienen una red rica de células dendríticas que se localizan cerca de la superficie, por lo que tienen una ubicación ideal para señalar la entrada, por vía inhalatoria, de sustancias extrañas al organismo. Las células dendríticas pueden activar otras células inflamatorias e inmunes, entre ellas, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y B.

e) **Células epiteliales.** Son una fuente importante de mediadores inflamatorios y proteasas de la EPOC. Se activan con el humo del tabaco para producir TNF- α , IL-1 β , GM-CSF e IL-8. Las células epiteliales de las vías respiratorias podrían ser una fuente importante de TGF- β , que después provocará la fibrosis. Las células epiteliales también son importantes en la defensa de las vías respiratorias; así, el moco que producen las células caliciformes atrapa a las bacterias y partículas que se inhalan; después secretan péptidos catiónicos

con efectos antimicrobianos, productos antioxidantes, inmunoglobulina A y, por lo tanto, participan en la inmunidad adaptativa. Es posible que el humo del tabaco y otros agentes nocivos alteren estas respuestas inmunes y adaptativas del epitelio, por lo que se aumentaría la susceptibilidad a sufrir una infección.

Los pacientes que desarrollan una EPOC suelen tener una historia de hábito tabáquico de al menos 20 cigarrillos/día durante 20 años o más. El proceso se inicia habitualmente en la quinta década, manifestando tos productiva o una enfermedad torácica aguda. La disnea de esfuerzo no suele aparecer hasta la sexta o séptima década de la vida.

La tos crónica está agravada por las mañanas y suele ser la que predomina inicialmente. Por su parte, la disnea constituye el motivo de consulta más frecuente, hasta en un 70% de los pacientes. Aparece 10-20 años después del inicio de la expectoración crónica. Es progresiva, limita las actividades del paciente, empeora su calidad de vida y llega a ser incapacitante cuando la enfermedad está avanzada. En los sujetos que presentan hiperreactividad bronquial, la disnea se acompaña de crisis de sibilancias, simulando un cuadro asmático. La disnea puede ser el síntoma principal y más limitante en el enfisema.

La cefalea es secundaria a la hipercapnia por la hipoventilación con retención de CO₂, y aparece normalmente en la etapa terminal de la enfermedad. Suele ser de predominio matutino, al empeorar la ventilación por la noche y mejorar por el día. Asimismo, la pérdida de peso aparece en los estadios más avanzados de la enfermedad, presentándola un 25% de los pacientes estables. La hemoptisis se debe principalmente a erosiones de la mucosa durante las infecciones o a la coexistencia de bronquiectasias. En ocasiones puede aparecer sintomatología de exacerbaciones, como un empeoramiento de la situación estable previa. La causa más frecuente de reagudización es la infección respiratoria (50%), siendo un tercio de éstas de origen vírico.

Cualquier **opción terapéutica** en la EPOC debe pasar por el abandono radical e inmediato del hábito tabáquico en el paciente, habida cuenta su decisivo papel en el origen y

mantenimiento de la enfermedad. Junto con el abandono definitivo del tabaquismo, la oxigenoterapia continua domiciliaria cuando la situación lo requiera, son los dos elementos básicos para frenar la progresión de la enfermedad. El alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida se obtienen mediante el empleo de agentes broncodilatadores, la rehabilitación respiratoria y el soporte ventilatorio domiciliario.

La prevención de las exacerbaciones o reagudizaciones también es el objetivo de la utilización de broncodilatadores, así como los de la vacunación antigripal y del uso de corticosteroides en inhalación. Cuando las terapias farmacológicas y rehabilitadoras no son suficientes, se recurre a la cirugía de reducción pulmonar o, incluso, al trasplante. Cuando hay disnea o intolerancia al ejercicio físico, se recomienda el uso de agentes broncodilatadores de acción corta, en inhalación. La elección de agonistas beta₂-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, etc.) o de anticolinérgicos (ipratropio) depende de la respuesta y de la incidencia de efectos adversos en cada paciente. En caso de exacerbaciones o disnea persistente con la terapia anterior, las opciones dependen del grado de limitación del flujo respiratorio:

- **FEV1 ≥ 50%:** Las alternativas son
 - Agonista beta₂-adrenérgico de larga duración (indacaterol, formoterol, salmeterol, etc.), manteniendo el uso de los de acción corta, a demanda. En caso de falta de respuesta adecuada, puede añadirse un corticosteroide en inhalación, o un anticolinérgico de acción prolongada en inhalación en caso de baja respuesta o intolerancia al corticosteroide.
 - Anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, etc.), descontinuoando el uso de anticolinérgicos de acción corta. En caso de respuesta inadecuada, puede combinarse con un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración y un corticosteroide, todos ellos en inhalación.
- **FEV1 ≤ 50%:**
 - Agonista beta₂-adrenérgico de larga duración (indacaterol, formoterol, salmeterol, etc.) más un corticosteroide en inhalación, o un anticolinérgico de acción prolongada en inhalación en caso

de baja respuesta o intolerancia al corticoesteroide.

- o Anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, etc.), descontinuando el uso de anticolinérgicos de acción corta. En caso de respuesta inadecuada, puede combinarse con un agonista beta₂-adrenérgico de larga duración y un corticoesteroide, todos ellos en inhalación.

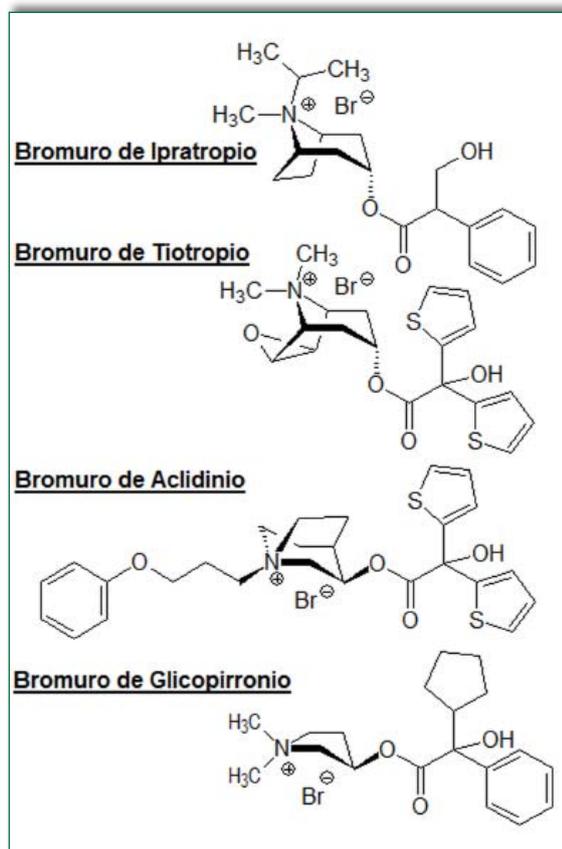
Solo cuando la terapia inhalada sea insuficiente para mantener la calidad de vida de los pacientes, se debe recurrir a la terapia sistémica (oral):

- Corticosteroides: no se recomienda su uso continuado en EPOC, salvo en aquellos casos en que no puede suspenderse el tratamiento, tras una exacerbación.
- Teofilina: Puede usarse en combinación con agonistas beta₂-adrenérgicos y anticolinérgicos, teniendo siempre presente el amplio espectro de interacciones farmacológicas de este agente.
- Mucolíticos: Se considera aceptable su uso en pacientes con tos crónica productiva, siempre que produzcan una mejora sintomática apreciable. No se recomienda su uso para la prevención de las exacerbaciones.

ACCIÓN Y MECANISMO

El bromuro de glicopirronio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En orden de mayor a menor afinidad del glicopirronio hacia los receptores colinérgicos muscarínicos humanos (M), es M₁>M₃>M₂/M₄>M₅. Su unión a los receptores M₃, presentes en la superficie del músculo liso bronquial, da lugar a una relajación de la musculatura lisa bronquial y, debido a ello, a broncodilatación.

El glicopirronio se disocia de los receptores M₃ de forma más rápida que el tiotropio, siendo la semivida de disociación de 9,9 vs. 46,2 minutos. Asimismo, glicopirronio alcanza el equilibrio a



nivel de receptores de forma más rápida que el tiotropio, en concentraciones equipotentes, lo que puede justificar un inicio de acción broncodilatadora más rápido.

El glicopirronio carece de actividad significativa sobre otros receptores, enzimas, canales iónicos o transportadores moleculares.

ASPECTOS MOLECULARES

El bromuro de glicopirronio es una mezcla racémica de los estereoisómeros 3R,2S y 3S,2R del bromuro de (3RS)-3-[(2SR)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinio. Sin embargo, la mayor parte de la actividad biológica del glicopirronio se debe al estereoisómero 3S,2R, que tiene una actividad 100 veces mayor sobre los receptores M₃ que el isómero 3R,2S. El glicopirronio se disocia de los receptores M₃ de forma más rápida que el tiotropio, siendo la semivida de disociación de 9,9 vs. 46,2 minutos. Asimismo, glico-

pirronio alcanza el equilibrio a nivel de receptores de forma más rápida que el tiotropio, en concentraciones equipotentes, lo que puede justificar una inicio al más rápido de acción broncodilatadora.

Su estructura de amonio cuaternario, que dificulta notablemente la difusión de la molécula a través de las membranas biológicas, determina que su acción quede fundamentalmente limitada a la zona donde este depositado mediante aerosolización; en este caso la mucosa bronquial. Estructural y farmacológicamente está íntimamente relacionado con otros broncodilatadores anticolinérgicos, como el ipratropio, el tiotropio y el aclidinio.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del bromuro de glicopirronio en la indicación autorizada ha sido adecuadamente demostrada mediante dos ensayos clínicos de fase 3 (GLOW1 y GLOW2; Glycopyrronium Bromide in COPD Airways Clinical Study; 1 y 2), aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo (y de forma abierta con tiotropio, en el GLOW2). Se incluyeron a pacientes ≥ 40 años con EPOC moderada o grave (con un $FEV_1 \geq 30\%$ postbroncodilatador y $< 80\%$ del valor normal y $FEV_1/CVF < 70\%$). Todos presentaban historial de tabaquismo (≥ 10 paquetes de cigarrillos-año⁴). Fueron excluidos de este estudio los pacientes con asma, aquellos con recuentos de eosinófilos superiores a $400/mm^3$ o con un comienzo de los síntomas de EPOC antes de los 40 años de edad. Todos los pacientes recibieron una única dosis diaria en forma de aerosol de glicopirronio (50 μg), de placebo o, en su caso, de tiotropio (18 μg). Adicionalmente, se ha llevado a cabo otro estudio (GLOW3) con el fin de determinar el efecto del glicopirronio sobre la tolerancia al ejercicio físico.

La variable primaria de eficacia consistió en la variación media experimentada en el FEV_1 determinada justo antes de la dosis diaria (FEV_1 *valle* o *through*) desde el inicio hasta el final de cada estudio; como variables secundarias se midieron, entre otras, la variación media del FEV_1 máxima o *pico*, determinada durante las siguientes horas tras la

dosis diaria, así como la variación en el *índice de transición de la disnea (TDI, transition dyspnoea index*⁵) y la correspondiente a la escala SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*⁶), un cuestionario de calidad de vida específico para la EPOC.

El primero de los estudios (GLOW1; D'Urzo, 2011) fue llevado a cabo sobre 822 pacientes con una media de 63,9 años, un 82% varones y con un peso promedio de 72,2 kg; su valor medio del FEV_1 postbroncodilatador era un 54,6% del teórico. Los pacientes fueron tratados con glicopirronio o placebo durante 26 semanas (6 meses).

Los resultados mostraron que la variable primaria (FEV_1 valle a las 12 semanas) había experimentado un aumento medio de 108 ml en relación al placebo; en cuanto al resto de variables, se apreció un incremento medio – siempre en relación con el placebo – de 1,04 puntos en el *índice de transición de la disnea (TDI)* a las 26 semanas y una reducción de 2,81 puntos (semana 26) en la escala SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*). Por su parte, el porcentaje de pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas o graves en su EPOC fue del 17,5% con glicopirronio vs. 24,2% con placebo. Al final del estudio, se apreció una reducción media diaria del número de dosis de broncodilatador de rescate de 1,21 (G: glicopirronio) vs. 0,75 (P: placebo). Todas las diferencias entre glicopirronio y placebo fueron estadísticamente significativas.

El segundo de estos estudios (GLOW2; Kerwin, 2012) fue llevado a cabo sobre 1.066 pacientes con una media de 63,6 años, un 64% varones y con un peso promedio de 79,4 kg; su valor medio del FEV_1 postbroncodilatador era un 56% del teórico. Los pacientes fueron tratados con glicopirronio o placebo durante 26 semanas (6 meses).

⁵ La **TDI** mide los cambios que se producen en los parámetros descritos en el *índice de disnea basal (BDI)* tras la acción terapéutica. El rango de escala está entre -3 y +3 (0 = sin cambios).

⁶ El **cuestionario respiratorio St. George (SGRQ)** cuantifica el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes respiratorios y, al mismo tiempo, refleja los cambios en la actividad de la enfermedad, correlacionándose significativamente con la disnea y el FEV_1 . Se trata de un cuestionario compuesto con 50 preguntas repartidas en 3 dimensiones: síntomas (8), actividad (16) e impacto en la vida diaria (26). Todas las preguntas hacen referencia al estado actual del paciente, salvo las correspondientes a los síntomas, cuyo periodo recordatorio es el último año. Cada una de las respuestas tiene establecida una ponderación para el cálculo de la puntuación de las dimensiones y el total del cuestionario, que oscila entre 0 (ausencia de alteración) y 100 (máxima alteración). La diferencia mínima que se considera relevante es de 4 puntos.

⁴ **10 paquetes de cigarrillos-año** se define como el consumo de 20 cigarrillos diarios durante 10 años, o 10 cigarrillos/día durante 20 años, o una proporción equivalente.

pirronio (G), tiotropio (T) o placebo (P) durante 52 semanas (1 año).

La FEV₁ valle a las 12 semanas experimentó un aumento medio de 97 ml (G) y 83 ml (T) en relación al placebo; se apreció un incremento medio de 0,81 (G) y 0,94 (T) puntos en el *índice de transición de la disnea (TDI)* a las 26 semanas y una reducción de 3,31 (G) y 2,84 (T) puntos en la escala SGRQ en la semana 52. Asimismo, el porcentaje de pacientes que presentaron exacerbaciones moderadas o graves en su EPOC fue del 32,8% (G), 30,1% (T) y 40,2% (P); por su parte, la reducción media diaria del número de dosis de broncodilatador de rescate fue 1,51 (G), 1,83 (T) y 1,20 (P). Como en el estudio anterior, todas las diferencias entre glicopirronio y tiotropio vs. placebo fueron estadísticamente significativas.

El estudio GLOW3 (Beeh, 2012) es un estudio aleatorizado, doblemente ciego, cruzado y controlado con placebo, realizado sobre 108 pacientes (finalizaron 95) con un valor medio del FEV₁ postbroncodilatador del 57% del teórico, con el objetivo de determinar el efecto del tratamiento con glicopirronio sobre la capacidad de resistencia al ejercicio físico (ciclismo estático). El estudio se llevó a cabo a lo largo de tres semanas, tras las que se suspendió el tratamiento durante dos semanas y se cruzó el mismo durante otras tres semanas adicionales.

Al final de este estudio se apreció un incremento del 21% en el rendimiento físico, cuya diferencia con respecto al placebo fue estadísticamente significativa desde el primer día. Asimismo, se apreció una reducción de las molestias experimentadas por los pacientes en las piernas y del índice de disnea. En general, se apreció una mejoría significativa y sostenida de la capacidad inspiratoria y la mejoría en el rendimiento físico tuvo un carácter progresivo.

En cuanto a los aspectos toxicológicos, el bromuro de glicopirronio presenta un perfil benigno similar al de otros broncodilatadores anticolinérgicos de larga duración, como el tiotropio. De hecho la incidencia global de eventos adversos fue del 59,8% con glicopirronio (G), del 65,2% con tiotropio (T) y del 66,7% con placebo (P). La incidencia de eventos adversos graves fue del 7,0% (G), 9,4% (T) y 9,9% (P), con una clara relación evolutiva con la edad de los pacientes tratados con glicopirronio (6,6% en los menores de 65 años, 9,3% en aquellos con 65-75 años y 13,1% en mayores de 75 años); la retirada por eventos adversos se produjo en el 4,9% en menores de 65 años, en

el 5,4% entre 65 y 75 años y en el 13,1% de los mayores de 75 años.

En relación a los posibles eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento, el menos infrecuente fue la sequedad de boca, de origen típicamente anticolinérgico, que fue descrita en el 2,2% (G), 1,5% (T) y 1,1 (P). Otros efectos adversos más comunes con glicopirronio que con placebo fueron: dolor en las extremidades (0,9 vs. 0,2%), erupciones cutáneas (0,9 vs. 0,4%) y disnea (0,7 vs. 0,2%).

ASPECTOS INNOVADORES

El bromuro de glicopirronio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Está relacionado estrechamente con tiotropio y aclidinio, tanto química como farmacológicamente.

Los datos clínicos disponibles han demostrado su eficacia en pacientes con EPOC moderada a grave, mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la variable principal utilizada, la variación media experimentada en el FEV₁ determinada justo antes de la dosis diaria (FEV₁ valle o *through*) desde el inicio hasta las primeras 12 semanas (+97-108 ml con relación al placebo), similar a la observada con tiotropio y que puede ser considerada como clínicamente relevante; también se registraron mejoras en torno a un punto de promedio en el *índice de transición de la disnea (TDI)* a las 26 semanas y reducciones medias significativas en la escala SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*), en torno a 3 puntos de promedio (aunque es preciso tener en cuenta que en esta escala, solo se consideran clínicamente relevantes las variaciones de al menos 4 puntos. Es importante, igualmente, destacar la eficacia demostrada también en términos funcionales, además de los específicamente respiratorios, con efectos beneficiosos sobre la hiperinflación pulmonar dinámica y la tolerancia al ejercicio físico.

Toxicológicamente, el bromuro de glicopirronio presenta el característico perfil benigno de los broncodilatadores anticolinérgicos de larga duración, con una incidencia global de eventos

adversos incluso menor que la del placebo, salvo en el caso de la sequedad de boca, de origen claramente anticolinérgico, pero de escasa incidencia y relevancia clínica.

No se dispone de comparaciones directas entre el glicopirronio y otro broncodilatador anticolinérgico de larga duración recientemente comercializado, el bromuro de aclidinio (Eklira®; Bretaris®); sin embargo, una valoración en paralelo de sus

perfiles de eficacia y seguridad (Cuéllar, 2013), no parece sugerir la existencia de diferencias sustanciales, más allá de las dos dosis diarias (cada 12 h) requeridas por el aclidinio frente a la única (cada 24 h) de glicopirronio y tiotropio.

En resumen, una nueva opción eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, pero sin aparentes ventajas sobre los tratamientos actualmente disponibles.

Bibliografía

- **Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A.** Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 503-13. doi: 10.2147/COPD.S32451.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Aclidinio (Eklira/Bretaris Genuair), en EPOC. *Panorama Actual Med* 2013; 37(360): 53-62.
- **D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T.** Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011; 12: 156. doi: 10.1186/1465-9921-12-156.
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Seebri Breezhaler. EMA/434336/2012/EMA/CHMP/671659(2012). <http://www.ema.europa.eu/>
- **Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D.** Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012; 40(5): 1106-14. doi: 10.1183/09031936.00040712.
- **Ulrik CS.** Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7: 673-8. doi: 10.2147/COPD.S35990.

VALORACIÓN

GLICOPIRRONIO, BROMURO ▷ SEEBRI BREEZHALER (Novartis)

Grupo Terapéutico (ATC): R03BB. APARATO RESPIRATORIO. Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares: anticolinérgicos.

Indicaciones autorizadas: tratamiento broncodilatador de mantenimiento, para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio ⁷	Año
Ipratropio, bromuro	Atrovent	Boehringer Ingelheim	1979
Tiotropio, bromuro	Spiriva	Boehringer Ingelheim	2002
Aclidinio, bromuro	Eklira genuair Bretaris genuair	Almirall	2013

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis diaria	Coste anual
Glicopirronio, bromuro	44 µg /24 h	579,26 €
Aclidinio, bromuro	400 µg /12 h	579,26 €
Tiotropio, bromuro	18 µg /24 h	641,91 €

⁷ Comercializador actual

Nuevos fármacos en el mundo

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2013

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Betrixaban	Merck	Betrixaban es una pequeña molécula anticoagulante que inhibe directamente la actividad del factor de coagulación Xa.
Brodalumab (AMG-827)	<i>Amgen</i>	Brodalumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-17-receptor A que está siendo evaluado como tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
Buparlisib (NVP-BKM-120)	Novartis	Buparlisib es un inhibidor de las señales dependientes de PI3K de algunos tumores. En modelos animales ha inhibido el crecimiento y metástasis tumorales de algunos tipos de tumores sólidos.
Delamanid (OPC-67683)	<i>Otsuka</i>	Delamanid es un nuevo fármaco contra la tuberculosis que inhibe la síntesis del ácido micólico y tiene una alta actividad sobre cadenas multifármaco resistentes de <i>M. tuberculosis</i>
Dovitinib	Novartis	Dovitinib es una pequeña molécula inhibidora de multikinasa, que produce respuestas citotóxicas y citostáticas en diversos tumores.
Eteplirsén	<i>Sarepta Therapeutics</i>	Eteplirsén es un nuevo fármaco de la generación de los oligonucleótidos antisentido que se muestra eficaz en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).
Levomilnacipran	<i>Forest</i>	Levomilnacipran es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SNRI), que está bajo evaluación clínica para su uso como antidepresivo.
Pitolisant (BF2.649)	Bioprojet	Pitolisant es un nuevo potente inhibidor selectivo del receptor de histamina 3 (H3), que se encuentra en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la narcolepsia y sueño de la apnea obstructiva, entre otras enfermedades.
Pomalidomida Pomalyst	<i>Celgene Corporation</i>	Pomalidomida es un análogo de talidomida indicado para el tratamiento del mieloma múltiple
Refametinib	GSK	Refametinib se está estudiando por su capacidad de inhibir selectivamente la MEK 1/2, implicada en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, como melanomas, cáncer de páncreas y colon.
Rindopepimut	Celldex	Rindopepimut está siendo evaluado (estudio de fase III) como tratamiento potencial para glioblastoma multiforme, un tipo común de tumor cerebral.
Suvorexant	<i>Merck & Co</i>	Suvorexant es un nuevo antagonista selectivo del receptor dual de orexina OX1 y OX2, que está siendo ensayado para el tratamiento del insomnio.
Tirasemtiv	Cytokinetics	Tirasemtiv activa selectivamente el complejo de troponina esquelético muscular, aumentando su sensibilidad al calcio, lo que aumenta la fuerza del músculo esquelético en respuesta a la entrada neuronal y retrasa el comienzo y reduce el grado de fatiga muscular. El fármaco se está evaluando (ensayos de fase I y II) como un posible tratamiento para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Trametinib (GSK-1120212B)	GSK	Trametinib se está estudiando por su capacidad de inhibir selectivamente la MEK 1/2, implicada en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, como melanomas, cáncer de páncreas y colon.

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)*^{2,3}, 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
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> genéticamente modificado para secretar oncoproteínas de células de carcinoma de Merkel	Tratamiento del carcinoma de células de Merkel	Terapia génica	30/04/2013
Linfocitos naturales alogénicos de donantes, enriquecidos con el antígeno específico de células T CD4+ y CD8+ usando el sistema CliniMACS Cytokine Capture	Tratamiento de infecciones refractarias a la terapia	Terapia celular somática	30/04/2013
Virus Epstein Barr (EBV) específico de linfocitos T	Tratamiento de los tumores asociados a EBV	Terapia celular somática	20/03/2013
Células de islotes pancreáticos encapsuladas en alginato	Tratamiento de la diabetes tipo 1	Terapia celular somática	20/03/2013
Células alogénicas precursoras mesenquimales	Tratamiento de la artritis reumatoide	Terapia celular somática	20/02/2013
Concentrado de autólogo de médula ósea sembrado sobre una matriz de colágeno bovino tipo 1 recubierto con hidroxiapatita	Incremento de la formación ósea en áreas de atrofia ósea	Ingeniería tisular combinada	17/01/2013
Combinación de células osteogénicas y matriz ósea desmineralizada	Tratamiento de defectos óseos	Ingeniería tisular	17/01/2013

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

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

³ <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/cat.htm>

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)

Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Células autólogas de estroma mesenquimal segregadoras de factores neurotróficos	Tratamiento de las esclerosis lateral amiotrófica	Terapia celular somática	17/01/2013
Cadenas atenuadas Ty21 de <i>Salmonella typhi</i> portando el plásmido pVax10-VEGFR-2	Tratamientos de tumores sólidos con o sin metástasis	Terapia génica	12/12/2012
Células autólogas derivadas de músculo esquelético	Reparación de las deficiencias del esfínter anal externo en pacientes con incontinencia fecal	Ingeniería tisular	12/12/2012
Células encapsuladas liberadas mediante un sistema diseñado para liberar el factor humano ciliar neurotrófico (CNTF) intraocular tras la implatación	Reducción del descenso de fotorreceptores asociada a la degeneración de las células de la retina	Terapia génica	12/10/2012
Virus <i>Herpes simplex</i> tipo 1 recombinante conteniendo el gen que codifica el factor granulocito-macrófago estimulante de colonias (GM-CSF)	Tratamiento de adultos con melanoma metastásico	Terapia génica	24/09/2012
Suspensión de células madre autólogas hematopoyéticas y mesenquimales derivadas de médula ósea	Tratamiento del daño de la médula espinal por traumatismo	Ingeniería tisular	13/07/2012
Fibroblastos alogénicos humanos	Tratamiento de cicatrices dérmicas, hipertróficas y contracturas	Ingeniería tisular	13/07/2012
Derivado lisado de células alogénicas y autólogas haptenizadas e irradiadas de masas tumorales de pacientes con glioblastoma multiforme	Tratamiento del glioblastoma multiforme	Terapia celular somática	13/07/2012

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)
Ácido 2-[4-Metoxi-3-(2-m-tolil-etoxi)-benzoilamino]-indan-2-carboxílico	Tratamiento de la esclerosis sistémica	Sanofi-Aventis groupe	D: 12/03/2013
Proteína recombinante humana 70	Tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick, tipo C	Orphazyme ApS	D: 12/03/2013
Poloxamero 188	Tratamiento de la drepanocitosis	Theradex (Europe) Ltd.	D: 12/03/2013
Anticuerpo monoclonal murino IgM unido al receptor alfa beta de células T	Prevención del rechazo del injerto tras el trasplante de órganos sólidos	CTI Clinical Trial and Consulting Services	D: 12/03/2013
Acetato de ciclo [L-alanil-L-seril-L-isoleucil-L-prolil-L-prolil-L-glutaminil-L-lisil-L-tirosil-D-prolil-L-prolil-(2S)-2-aminodecanoil-L-alfa-glutamil-L-treonil]	Tratamiento de la deficiencia congénita de alfa 1 antitripsina	Polyphor UK Ltd	D: 20/03/2013
1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-ona	Tratamiento del linfoma de células epiteliales	Janssen Cilag International NV	D: 12/03/2013
Tripeptidil-peptidasa 1 humana recombinante	Tratamiento de la lipofuscinosis tipo 2	BioMarin Europe Ltd	D: 12/03/2013
Bromelaina purificada <i>NexBrid</i>	Tratamiento de quemaduras parciales profundas	Teva Pharma GmbH	D: 30/07/2002 A: 18/12/2013

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (FDA)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
(S)-3-(1-(9H-purin-6-ilamino) etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico	Infinity Pharmaceuticals	D: 15/04/2013
4-(6-(4-(piperazin-1-il) fenil_pirazolo [1,5-a] pirimidin-3-il) quinolina	Tratamiento de la fibrodisplasia osificante progresiva	La Jolla Pharmaceutical Company, Inc.	D: 15/04/2013
Brentuximab	Tratamiento de pacientes con linfoma de células T	Seattle Genetics, Inc.	D: 15/04/2013
Daunorubicina liposomal	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Galen Limited	D: 15/04/2013
Givinostat	Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne Muscular y Becker	Italfarmaco SpA	D: 15/04/2013
Alfa-N-acetilglucosaminidasa recombinante humana	Tratamiento de la mucopolisacaridosis IIIB (síndrome de Sanfilippo B)	Synageva BioPharma Corp.	D: 15/04/2013

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

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Tripeptidil-peptidasa 1 (rhTPP1) recombinante humana	Tratamiento de la lipofuscinosis tipo 2	BioMarin Pharmaceutical, Inc.	D: 01/04/2013
Ascorbato sódico y menadiona	Tratamiento de la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante	IC-Medtech Corporation	D: 15/04/2013
Ascorbato sódico y menadiona	Tratamiento de la nefropatía poliquística autosómica dominante	IC-Medtech Corporation	D: 15/04/2013
Tocilizumab	Tratamiento de la esclerosis sistémica	Genentech, Inc.	D: 17/04/2013
Inhibidor del receptor beta 1 quinasa del factor de crecimiento	Tratamiento del carcinoma hepatocelular	Eli Lilly and Company	D: 01/04/2013
Regorafenib	Tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal	Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Inc.	D: 12/01/2011 A: 25/02/2013

* 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

6931936	R	CPD AR	EFG	15 MG 56 COMPRIMIDOS	39,37 €
6932117	R	CPD AR	EFG	30 MG 28 COMPRIMIDOS	30,08 €
6932124	R	CPD AR	EFG	30 MG 56 COMPRIMIDOS	60,20 €

ESOMEPRAZOL

Medicamentos:

ESOMEPRAZOL NORMON EFG (NORMON)

6940396	R	EFG	20 MG 14 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	6,28 €
6940402	R	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	12,57 €
6940440	R	EFG	40 MG 14 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	12,57 €
6940457	R	EFG	40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	25,13 €

OMEPRAZOL

Medicamentos:

OMEPRAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)

6800652	R	EFG	20 MG 14 CAPS. GASTRORRESISTENTES (FRASCO)	1,26 €
6800676	R	EFG	20 MG 28 CAPS. GASTRORRESISTENTES (FRASCO)	2,42 €

PANTOPRAZOL

Medicamentos:

PANTOPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA)

6932872	R	UNI-D	EFG	40 MG 1 COMPRIMIDO GASTRORRESISTENTE	0,62 €
---------	---	-------	-----	--------------------------------------	--------

A10BG: HIPOGLUCEMIANTES: TIAZOLIDINDIONAS

PIOGLITAZONA

Medicamentos:

PIOGLITAZONA CINFA EFG (CINFA)

6931912	R	CPD AR	EFG	15 MG 28 COMPRIMIDOS	19,67 €
---------	---	--------	-----	----------------------	---------

A10BX: OTROS HIPOGLUCEMIANTES, EXCLUYENDO INSULINAS

EXENATIDA

Medicamentos:

BYDUREON (BRISTOL MYERS SQUIBB)

6828021	FR R	CPD AR	2 MG 4 VIALES POLVO + 4 JERINGAS DISOL 1.5 ML	143,19 €
---------	------	--------	--	----------

B01AC: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)

CLOPIDOGREL

Medicamentos:

CLOPIDOGREL ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A.)

6917299	R	CPD	EFG	75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	16,83 €
---------	---	-----	-----	----------------------------------	---------

C05CA: PROTECTORES CAPILARES: BIOFLAVONOIDES

DIOSMINA

Medicamentos:

DIOSMINA PENZA PHARMA (PENSA PHARMA S.A.)

6960035	R	EXO	500 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	7,12 €
6960042	R	EXO	500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,99 €

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)

C09AA: INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA-CONVERTASA, SÓLOS

ENALAPRIL

Medicamentos:

ACETENSIL EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L.)

6940372	R	TLD	AR	EFG	5 MG 60 COMPRIMIDOS	1,98 €
6940389	R	TLD	AR	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS	1,61 €

C09BA: ASOCIACIONES DE IECA CON DIURÉTICOS

ENALAPRIL, MALEATO/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L.)

6937341	R			EFG	20/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS	1,84 €
---------	---	--	--	-----	---------------------------	--------

INDAPAMIDA/PERINDOPRIL, ARGINATO

Medicamentos:

PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L.)

6650028	R				10/2.5 MG 30 COMPRIMIDOS	49,13 €
---------	---	--	--	--	--------------------------	---------

C09CA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SÓLOS

IRBESARTAN

Medicamentos:

IRBESARTAN ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A.)

6619582	R	AR	EFG	75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	3,87 €
6619605	R	AR	EFG	150 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	7,79 €
6619612	R	AR	EFG	300 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	15,60 €

VALSARTAN

Medicamentos:

VALSARTAN AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)

6857250	R	AR	EFG	80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	8,18 €
---------	---	----	-----	----------------------------------	--------

VALSARTAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6858479	R	AR	EFG	80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	8,18 €
---------	---	----	-----	----------------------------------	--------

C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURÉTICOS

HIDROCLOROTIAZIDA/IRBESARTAN

Medicamentos:

IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A.)

6924556	R			EFG	150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	9,65 €
---------	---	--	--	-----	--	--------

6924563	R			EFG	300/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	19,36 €
6924570	R			EFG	300/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	19,36 €

HIDROCLOROTIAZIDA/VALSARTAN

Medicamentos:

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L.)

6830369	R			EFG	160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	11,99 €
6830390	R			EFG	80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	5,99 €
6928073	R			EFG	160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	11,99 €

C10AA: HIPOLIPEMIANTE: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA

SIMVASTATINA

Medicamentos:

SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6928752	R	TLD	EFG	10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	0,95 €
6928769	R	TLD	EFG	20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	1,58 €

C10AX: OTROS AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

TRIGLICERIDOS OMEGA-3 (ESTERES Y ACIDOS)

Medicamentos:

ACIDOS OMEGA 3 RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)

6938911	R	CPD	EXO	EFG	1000 MG 28 CAPSULAS	14,50 €
6957431	R	CPD	EXO	EFG	1000 MG 100 CAPSULAS	41,21 €

ACIDOS OMEGA 3 TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6922132	R	CPD	EXO	EFG	1000 MG 28 CAPSULAS	14,50 €
6922170	R	CPD	EXO	EFG	1000 MG 100 CAPSULAS	41,21 €

G03AA: COMBINACIONES FIJAS DE ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

CLORMADINONA, ACETATO/ETINILESTRADIOL

Medicamentos:

ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L.)

6689783	R	EXO	EFG	0.03/2 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,27 €
6689790	R	EXO	EFG	0.03/2 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	39,03 €

G03DC: PROGESTÁGENOS: DERIVADOS DE ESTRENO

DIENOGEST

Medicamentos:

VISANNETTE (BAYER HISPANIA S.L.)

6648759	R				2 MG 28 COMPRIMIDOS	53,08 €
---------	---	--	--	--	---------------------	---------

DESCRIPCIÓN (Continuación)

G04BD: ANTIESPASMÓDICOS URINARIOS

TOLTERODINA

Medicamentos:

TOLTERODINA NEO COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6944424 R EFG 4 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA 28,58 €

J01DH: CARBAPENEMES

MEROPENEM

Medicamentos:

MEROPENEM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)

6060162 R H EFG EC 500 MG IV 10 VIALES 20 ML 71,68 €

6933183 R H EFG 500 MG IV 1 VIAL 20 ML 11,08 €

J02AC: ANTIMICÓTICOS, USO SISTÉMICO: TRIAZOLES

FLUCONAZOL

Medicamentos:

FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)

6798263 R EFG 150 MG 1 CAPSULA 3,22 €

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

VALACICLOVIR

Medicamentos:

VALACICLOVIR AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)

6874059 R EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 11,55 €

6874080 R EFG 500 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 48,49 €

6874165 R EFG 1000 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 48,49 €

J05AR: ANTIVIRALES PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR VIH Y COMBINACIONES

LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA

Medicamentos:

LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6892459 R H EFG 150/300 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 212,98 €

M09AX: OTROS FÁRMACOS PARA ALTERACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS

CONDROCITOS AUTOLOGOS

Medicamentos:

ΔCHONDROCELECT (TIGENIX)

6657669 R H 10000 CÉLULAS/MCL SUSPENSIÓN PARA IMPLANTE 18.258,15 €

N02AX: OTROS OPIOIDES

PARACETAMOL/TRAMADOL, CLORHIDRATO

Medicamentos:

TRAMADOL/PARACETAMOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6923467 R EFG 37.5/325 MG 20 COMPRIMIDOS (BLISTER) 3,70 €

N03AX: OTROS ANTIEPILÉPTICOS

LEVETIRACETAM

Medicamentos:

LEVETIRACETAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)

6865781 R AR EFG 100 MG/ML SOLUCION ORAL 300 ML (JERINGA 10 ML) 56,67 €

TOPIRAMATO

Medicamentos:

TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6903773 R AR EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AL/AL) 73,51 €

6903780 R AR EFG 50 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL/AL) 18,36 €

N04BC: DOPAMINÉRGICOS: AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

ROPINIROL

Medicamentos:

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

6868652 R AR EFG 2 MG 28 COMP LIB PROLONGADA (BLISTER) 9,05 €

6910955 R AR EFG 4 MG 28 COMP LIB PROLONGADA (BLISTER) 18,09 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

N04BX: OTROS DOPAMINÉRGICOS

ENTACAPONA

Medicamentos:

ENTACAPONE ORION (ORION CORPORATION)

6917237 R AR 200 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 64,82 €

N05AE: ANTIPSICÓTICOS: INDOLES

ZIPRASIDONA

Medicamentos:

ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)

6894163 R AR EFG 20 MG 56 CAPSULAS 79,15 €
6894217 R AR EFG 40 MG 56 CAPSULAS 81,00 €
6894231 R AR EFG 60 MG 56 CAPSULAS 98,49 €
6894248 R AR EFG 80 MG 56 CAPSULAS 140,34 €

ZIPRASIDONA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6875865 R AR EFG CPD75 20 MG 56 CAPSULAS 79,15 €
6875971 R AR EFG CPD75 40 MG 56 CAPSULAS 81,00 €
6876039 R AR EFG CPD75 60 MG 56 CAPSULAS 98,49 €
6876114 R AR EFG CPD75 80 MG 56 CAPSULAS 140,34 €

ZIPRASIDONA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)

6933305 R AR EXO EFG 20 MG 56 CAPSULAS 79,15 €
6933428 R AR EXO EFG 40 MG 56 CAPSULAS 81,00 €
6933657 R AR EXO EFG 60 MG 56 CAPSULAS 98,49 €
6933770 R AR EXO EFG 80 MG 56 CAPSULAS 140,34 €

ZIPRASIDONA STADA EFG (STADA S.L.)

6887684 R AR EFG 40 MG 56 CAPSULAS 81,00 €
6887721 R AR EFG 20 MG 56 CAPSULAS 79,15 €
6887738 R AR EFG 60 MG 56 CAPSULAS 98,49 €
6888025 R AR EFG 80 MG 56 CAPSULAS 140,34 €

N06AB: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

ESCITALOPRAM

Medicamentos:

HEIPRAM EFG (ALTER)

6649169 R AR EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 17,58 €

N06AX: OTROS ANTIDEPRESIVOS

VENLAFAXINA

Medicamentos:

VENLAFAXINA ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA)

6932698 R UNI-D AR EFG 150 MG 1 CAPSULA LIBERACION PROLONGADA 0,64 €
6932704 R UNI-D AR EFG 75 MG 1 CAPSULA LIBERACION PROLONGADA 0,33 €

N06DA: FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

GALANTAMINA

Medicamentos:

GALANTAMINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6838457 R DH CPD EFG 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION 23,12 €
6838662 R DH CPD EFG 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA 46,24 €
6838853 R DH CPD EFG 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA 69,36 €

S01ED: ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS: BETA-BLOQUEANTES

LATANOPROST/TIMOLOL MALEATO

Medicamentos:

LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L.)

6881033 FR R 0,5/0,005% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 2.5 ML 14,33 €

S01EE: ANTIGLAUCOMA ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS

LATANOPROST

Medicamentos:

LATANOPROST MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L.)

6773550 FR R 0,005% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 2.5 ML 11,38 €

V09CA: RADIOFÁRMACOS PARA DIAGNÓSTICO: SISTEMA RENAL: COMPUESTOS CON

TECNECIO-TC99M

TECNECIO[TC-99M],SUCCIMERO

Medicamentos:

DMSA TECHNISCAN (COVIDIEN SPAIN)

6616369 FR R H 1 MG 5 VIALES 10 ML 137,38 €

V09FX: RADIOFÁRMACOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL TIROIDES

IODURO (123I) SODICO

Medicamentos:

ΔIODURO (123 I) DE SODIO COVIDIEN (COVIDIEN SPAIN)

6620342 R H 74 MBQ 1 VIAL 2 ML 257,83 €
6620359 R H 185 MBQ 1 VIAL 5 ML 488,71 €
6620366 R H 370 MBQ 1 VIAL 10 ML 846,47 €

V10XA: RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN TERAPÉUTICA: COMPUESTOS CON YODO-I131

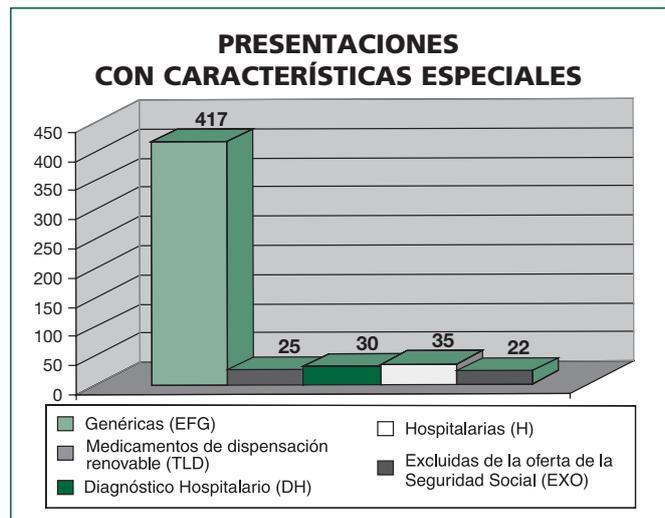
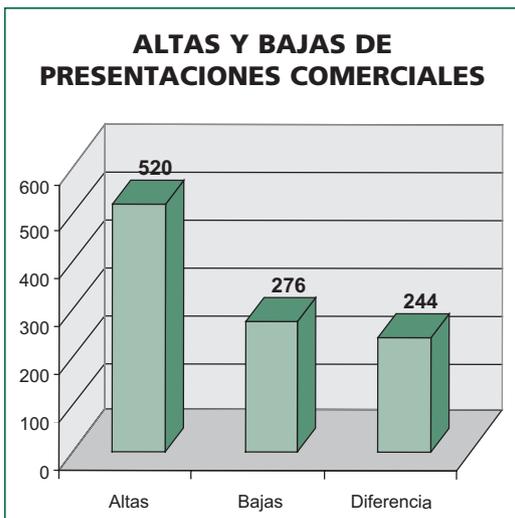
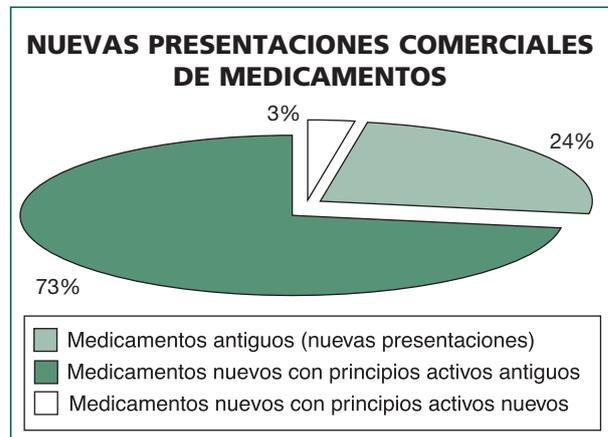
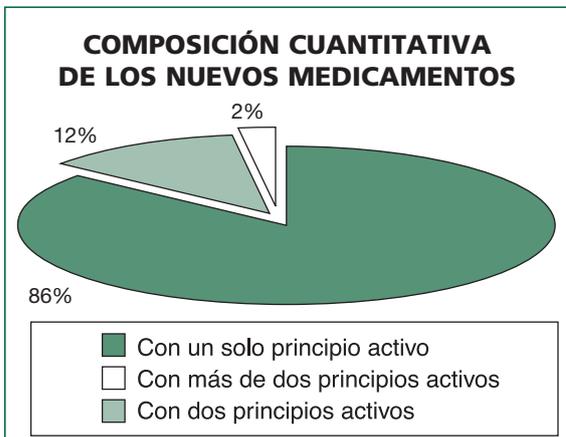
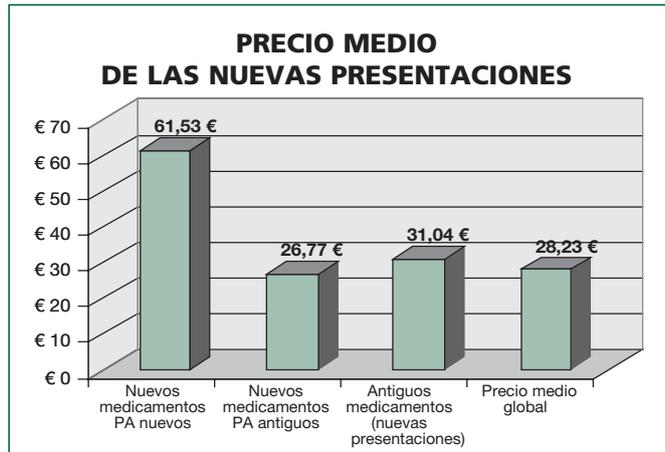
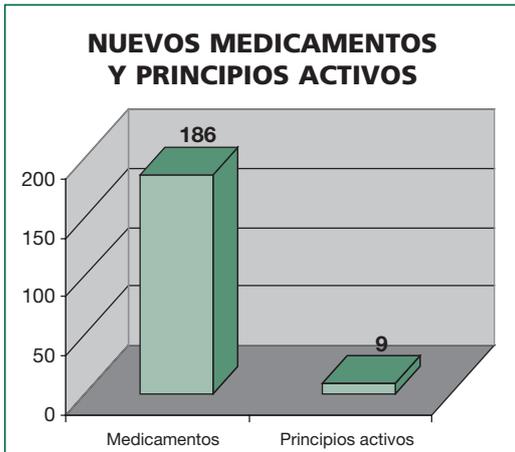
IODURO[I131],SODICO

Medicamentos:

ΔIODURO (I131) DE SODIO COVIDIEN (COVIDIEN SPAIN)

6621820 R H 10 CAPSULAS 144,47 €

ESTADÍSTICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (Acumulado anual)



MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MAYO 2013)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
363		6940389	ACETENSIL EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (ARISTO PHARMA IBERIA S.L.)	C09AA	1,61 €	R	TLD AR EFG
363		6940372	ACETENSIL EFG 5 MG 60 COMPRIMIDOS (ARISTO PHARMA IBERIA S.L.)	C09AA	1,98 €	R	TLD AR EFG
363		6937341	ACETENSIL PLUS EFG 20/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (ARISTO PHARMA IBERIA S.L.)	C09BA	1,84 €	R	EFG
363		6957431	ACIDOS OMEGA 3 RATIOPHARM EFG 1000 MG 100 CAPSULAS BLANDAS (RATIOPHARM)	C10AX	41,21 €	R	CPD EXOI EFG
363		6938911	ACIDOS OMEGA 3 RATIOPHARM EFG 1000 MG 28 CAPSULAS BLANDAS (RATIOPHARM)	C10AX	14,50 €	R	CPD EXOI EFG
363		6922170	ACIDOS OMEGA 3 TEVA EFG 1000 MG 100 CAPSULAS BLANDAS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C10AX	41,21 €	R	CPD EXOI EFG
363		6922132	ACIDOS OMEGA 3 TEVA EFG 1000 MG 28 CAPSULAS BLANDAS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C10AX	14,50 €	R	CPD EXOI EFG
363	NP	6940983	AMOXICILINA SANDOZ EFG 1 G 30 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01CA	5,71 €	R	EFG
363	NP	6945162	AMOXICILINA SANDOZ EFG 750 MG 20 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01CA	5,29 €	R	EFG
363	NP	6945179	AMOXICILINA SANDOZ EFG 750 MG 30 COMPRIMIDOS DISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01CA	4,29 €	R	EFG
363	NP	6772072	BISOPROLOL TEVA EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C07AB	2,40 €	R	TLD AR EFG
363		6828021	BYDUREON 2 MG 4 VIALES POLVO + 4 JERINGAS DISOL 1.5 ML (BRISTOL MYERS SQUIBB)	A10BX	143,19 €	FR R	CPD AR
363	NP	6959299	CECLOR 500 MG 30 CAPSULAS (ROTTAPHARM S.L.)	J01DC	16,24 €	R	
363	NP	6943557	CEFUROXIMA SANDOZ EFG 250 MG 10 COMPRIMIDOS RECUB (BLISTER AL/AL) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01DC	4,84 €	R	EFG
363	NP	6943489	CEFUROXIMA SANDOZ EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUB (BLISTER AL/AL) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01DC	9,76 €	R	EFG
363	NP	6943502	CEFUROXIMA SANDOZ EFG 500 MG 20 COMPRIMIDOS RECUB (BLISTER AL/AL) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01DC	19,51 €	R	EFG
363	N	6657669	CHONDROCELECT 10000 CÉLULAS/MCL SUSPENSIÓN PARA IMPLANTE (TIGENIX)	M09AX	18258,15 €	R	H
363	NP	6949757	CIPROFLOXACINO ALTER EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS (ALTER)	J01MA	2,31 €	R	EFG
363	NP	6970171	CIPROFLOXACINO CINFA EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	J01MA	1,58 €	R	EFG
363	NP	6970157	CIPROFLOXACINO CINFA EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	J01MA	2,31 €	R	EFG
363	NP	6970164	CIPROFLOXACINO CINFA EFG 750 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	J01MA	3,47 €	R	EFG
363	NP	6946862	CIPROFLOXACINO STADA EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA S.L)	J01MA	2,31 €	R	EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MAYO 2013) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
363	NP	6940716	CLARITROMICINA SANDOZ EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	J01FA	6,93 €	R	EFG
363		6917299	CLOPIDOGREL ZENTIVA EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	B01AC	16,83 €	R	CPD EFG
363		6960035	DIOSMINA PENZA PHARMA 500 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	C05CA	7,12 €	R	EXO
363		6960042	DIOSMINA PENZA PHARMA 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	C05CA	13,99 €	R	EXO
363		6616369	DMSA TECHNESCAN 1 MG 5 VIALES 10 ML (COVIDIEN SPAIN)	V09CA	137,38 €	FR R	H
363	NP	6855188	DOXAZOSINA NEO ACTAVIS EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (ACTAVIS SPAIN S.A.)	C02CA	14,60 €	R	TLD AR EFG
363	NP	6940570	DOXICLAT 100 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PIERRE FABRE IBERICA)	J01AA	3,47 €	R	
363	NP	6940587	DOXICLAT 100 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PIERRE FABRE IBERICA)	J01AA	7,21 €	R	
363		6689783	ELYNOR EFG 0.03/2 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BRILL PHARMA S.L.)	G03AA	13,27 €	R	EXO EFG
363		6689790	ELYNOR EFG 0.03/2 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BRILL PHARMA S.L.)	G03AA	39,03 €	R	EXO EFG
363		6917237	ENTACAPONE ORION 200 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ORION CORPORATION)	N04BX	64,82 €	R	AR
363		6940396	ESOMEPRAZOL NORMON EFG 20 MG 14 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (NORMON)	A02BC	6,28 €	R	EFG
363		6940402	ESOMEPRAZOL NORMON EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (NORMON)	A02BC	12,57 €	R	EFG
363		6940440	ESOMEPRAZOL NORMON EFG 40 MG 14 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (NORMON)	A02BC	12,57 €	R	EFG
363		6940457	ESOMEPRAZOL NORMON EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (NORMON)	A02BC	25,13 €	R	EFG
363		6798263	FLUCONAZOL AUROBINDO EFG 150 MG 1 CAPSULA (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	J02AC	3,22 €	R	EFG
363	NP	6933220	GABAPENTINA AUROBINDO EFG 600 MG 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	N03AX	18,53 €	R	TLD AR EFG
363	NP	6933237	GABAPENTINA AUROBINDO EFG 800 MG 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	N03AX	24,71 €	R	TLD AR EFG
363		6838662	GALANTAMINA MYLAN EFG 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N06DA	46,24 €	R	CPD EFG
363		6838853	GALANTAMINA MYLAN EFG 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N06DA	69,36 €	R	CPD EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MAYO 2013) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
363		6838457	GALANTAMINA MYLAN EFG 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N06DA	23,12 €	R	CPD EFG
363		6649169	HEIPRAM EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N06AB	17,58 €	R	AR EFG
363	NP	6649183	HEIPRAM EFG 15 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N06AB	26,37 €	R	AR EFG
363	NP	6649213	HEIPRAM EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	N06AB	35,17 €	R	AR EFG
363	NP	6960288	HONGOSERIL 100 MG 14 CAPSULAS (ISDIN)	J02AC	12,99 €	R	
363	NP	6960295	HONGOSERIL 100 MG 7 CAPSULAS (ISDIN)	J02AC	6,49 €	R	
363	N	6620342	IODURO (123 I) DE SODIO COVIDIEN 74 MBQ 1 VIAL 2 ML (COVIDIEN SPAIN)	V09FX	257,83 €	R	H
363	N	6620359	IODURO (123 I) DE SODIO COVIDIEN 185 MBQ 1 VIAL 5 ML (COVIDIEN SPAIN)	V09FX	488,71 €	R	H
363	N	6620366	IODURO (123 I) DE SODIO COVIDIEN 370 MBQ 1 VIAL 10 ML (COVIDIEN SPAIN)	V09FX	846,47 €	R	H
363		6621820	IODURO (I131) DE SODIO COVIDIEN 10 CAPSULAS (COVIDIEN SPAIN)	V10XA	144,47 €	R	H
363		6619605	IRBESARTAN ZENTIVA EFG 150 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C09CA	7,79 €	R	AR EFG
363		6619612	IRBESARTAN ZENTIVA EFG 300 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C09CA	15,60 €	R	AR EFG
363		6619582	IRBESARTAN ZENTIVA EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C09CA	3,87 €	R	AR EFG
363		6924556	IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG 150/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C09DA	9,65 €	R	EFG
363		6924563	IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG 300/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C09DA	19,36 €	R	EFG
363		6924570	IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG 300/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.)	C09DA	19,36 €	R	EFG
363	NP	6940303	KEFLORIDINA FORTE 500 MG 28 CAPSULAS (STADA S.L.)	J01DB	7,90 €	R	
363		6892459	LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG 150/300 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	J05AR	212,98 €	R	H EFG
363		6773550	LATANOPROST MEDICAL MIX 0.005% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 2.5 ML (MEDICAL MIX S.L.)	S01EE	11,38 €	FR R	
363		6881033	LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX 0.5/0.005% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 2.5 ML (MEDICAL MIX S.L.)	S01ED	14,33 €	FR R	
363		6865781	LEVETIRACETAM SANDOZ EFG 100 MG/ML SOLUCION ORAL 300 ML (JERINGA 10 ML) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	N03AX	56,67 €	R	AR EFG
363	NP	6939000	LEVOFLOXACINO ACTAVIS EFG 500 MG 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS GROUP PTC EHF)	J01MA	13,55 €	R	EFG
363		6060162	MEROPENEM KERN PHARMA EFG 500 MG IV 10 VIALES 20 ML (KERN PHARMA)	J01DH	71,68 €	R	H EFG EC

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MAYO 2013) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
363		6933183	MEROPENEM KERN PHARMA EFG 500 MG IV 1 VIAL 20 ML (KERN PHARMA)	J01DH	11,08 €	R	H EFG
363		6800652	OMEPRAZOL AUROBINDO EFG 20 MG 14 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	A02BC	1,26 €	R	EFG
363		6800676	OMEPRAZOL AUROBINDO EFG 20 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	A02BC	2,42 €	R	EFG
363		6932872	PANTOPRAZOL ONEDOSE EFG 40 MG 1 COMPRIMIDO GASTRORRESISTENTE (ONEDOSE PHARMA)	A02BC	0,62 €	R	UNI-D EFG
363	NP	6593660	PASANG 425 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COBAS)	N05CM	11,90 €		EXO
363		6650028	PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER 10/2.5 MG 30 COMPRIMIDOS (SERVIER S.L)	C09BA	49,13 €	R	
363		6931912	PIOGLITAZONA CINFA EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS (CINFA)	A10BG	19,67 €	R	CPD AR EFG
363		6931936	PIOGLITAZONA CINFA EFG 15 MG 56 COMPRIMIDOS (CINFA)	A10BG	39,37 €	R	CPD AR EFG
363		6932117	PIOGLITAZONA CINFA EFG 30 MG 28 COMPRIMIDOS (CINFA)	A10BG	30,08 €	R	CPD AR EFG
363		6932124	PIOGLITAZONA CINFA EFG 30 MG 56 COMPRIMIDOS (CINFA)	A10BG	60,20 €	R	CPD AR EFG
363	NP	6905630	REQUIP 0.25 MG 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GLAXO SMITHKLINE)	N04BC	3,75 €	R	AR
363		6868652	ROPINIROL STADA GENERICOS EFG 2 MG 28 COMP LIB PROLONGADA (BLISTER) (STADA GENERICOS S.L)	N04BC	9,05 €	R	AR EFG
363		6910955	ROPINIROL STADA GENERICOS EFG 4 MG 28 COMP LIB PROLONGADA (BLISTER) (STADA GENERICOS S.L)	N04BC	18,09 €	R	AR EFG
363	NP	6911013	ROPINIROL STADA GENERICOS EFG 8 MG 28 COMP LIB PROLONGADA (BLISTER) (STADA GENERICOS S.L)	N04BC	36,19 €	R	AR EFG
363		6928752	SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	C10AA	0,95 €	R	TLD EFG
363		6928769	SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	C10AA	1,58 €	R	TLD EFG
363		6944424	TOLTERODINA NEO COMBIX EFG 4 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.)	G04BD	28,58 €	R	EFG
363		6903773	TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AL/AL) (COMBIX S.L.)	N03AX	73,51 €	R	AR EFG
363		6903780	TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG 50 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL/AL) (COMBIX S.L.)	N03AX	18,36 €	R	AR EFG
363		6923467	TRAMADOL/PARACETAMOL PENZA EFG 37.5/325 MG 20 COMPRIMIDOS (BLISTER) (PENSA PHARMA S.A.)	N02AX	3,70 €	R	EFG
363	NP	6058466	TRANGOREX 150 MG 120 AMPOLLAS 3 ML (SANOFI AVENTIS S.A.)	C01BD	42,48 €	R	H EC
363		6874059	VALACICLOVIR AUROBINDO EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	J05AB	11,55 €	R	EFG
363		6874080	VALACICLOVIR AUROBINDO EFG 500 MG 42 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	J05AB	48,49 €	R	EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MAYO 2013) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
363		6874165	VALACICLOVIR AUROBINDO EFG 1000 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	J05AB	48,49 €	R	EFG
363		6857250	VALSARTAN AUROBINDO EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)	C09CA	8,18 €	R	AR EFG
363		6858479	VALSARTAN MYLAN EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	C09CA	8,18 €	R	AR EFG
363		6830390	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C09DA	5,99 €	R	EFG
363		6830369	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG 160/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C09DA	11,99 €	R	EFG
363		6928073	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG 160/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.)	C09DA	11,99 €	R	EFG
363		6932698	VENLAFAXINA ONEDOSE EFG 150 MG 1 CAPSULA LIBERACION PROLONGADA (ONEDOSE PHARMA)	N06AX	0,64 €	R	UNI-D AR EFG
363		6932704	VENLAFAXINA ONEDOSE EFG 75 MG 1 CAPSULA LIBERACION PROLONGADA (ONEDOSE PHARMA)	N06AX	0,33 €	R	UNI-D AR EFG
363		6648759	VISANNETTE 2 MG 28 COMPRIMIDOS (BAYER HISPANIA S.L.)	G03DC	53,08 €	R	
363	NP	6946329	XELEVIA 25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (FERRER INTERNACIONAL)	A10BH	13,99 €	R	AR
363	NP	6946336	XELEVIA 50 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (FERRER INTERNACIONAL)	A10BH	27,97 €	R	AR
363		6894163	ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG 20 MG 56 CAPSULAS (KERN PHARMA)	N05AE	79,15 €	R	AR EFG
363		6894217	ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG 40 MG 56 CAPSULAS (KERN PHARMA)	N05AE	81,00 €	R	AR EFG
363		6894231	ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG 60 MG 56 CAPSULAS (KERN PHARMA)	N05AE	98,49 €	R	AR EFG
363		6894248	ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG 80 MG 56 CAPSULAS (KERN PHARMA)	N05AE	140,34 €	R	AR EFG
363		6875865	ZIPRASIDONA MYLAN EFG 20 MG 56 CAPSULAS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N05AE	79,15 €	R	AR EFG CPD75
363		6875971	ZIPRASIDONA MYLAN EFG 40 MG 56 CAPSULAS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N05AE	81,00 €	R	AR EFG CPD75
363		6876039	ZIPRASIDONA MYLAN EFG 60 MG 56 CAPSULAS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N05AE	98,49 €	R	AR EFG CPD75
363		6876114	ZIPRASIDONA MYLAN EFG 80 MG 56 CAPSULAS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N05AE	140,34 €	R	AR EFG CPD75
363		6933305	ZIPRASIDONA SANDOZ EFG 20 MG 56 CAPSULAS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	N05AE	79,15 €	R	AR EXO EFG
363		6933428	ZIPRASIDONA SANDOZ EFG 40 MG 56 CAPSULAS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	N05AE	81,00 €	R	AR EXO EFG
363		6933657	ZIPRASIDONA SANDOZ EFG 60 MG 56 CAPSULAS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	N05AE	98,49 €	R	AR EXO EFG
363		6933770	ZIPRASIDONA SANDOZ EFG 80 MG 56 CAPSULAS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	N05AE	140,34 €	R	AR EXO EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (MAYO 2013) (Continuación)

PAM	NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
363		6887721	ZIPRASIDONA STADA EFG 20 MG 56 CAPSULAS (STADA S.L)	N05AE	79,15 €	R	AR EFG
363		6887684	ZIPRASIDONA STADA EFG 40 MG 56 CAPSULAS (STADA S.L)	N05AE	81,00 €	R	AR EFG
363		6887738	ZIPRASIDONA STADA EFG 60 MG 56 CAPSULAS (STADA S.L)	N05AE	98,49 €	R	AR EFG
363		6888025	ZIPRASIDONA STADA EFG 80 MG 56 CAPSULAS (STADA S.L)	N05AE	140,34 €	R	AR 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 (MAYO 2013)

CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6644836	CLOPIDOGREL VIR EFG 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)	4-2013
6899045	CLOZABRAIN 50 MG 40 COMPRIMIDOS (BLISTER) (FARMALIDER)	4-2013
6899052	CLOZABRAIN 50 MG 40 COMPRIMIDOS (FRASCO) (FARMALIDER)	4-2013
7541431	ETUMINA 40 MG 30 COMPRIMIDOS (JUUISE PHARMACEUTICALS)	4-2013
7395089	FEBRECTAL INFANTIL 120 MG/5 ML SOLUCION ORAL 120 ML (ROMOFARM).....	4-2013
7941804	FENITOINA GENERIS 250 MG 1 AMPOLLA 5 ML (GENERIS FARMACEUTICA).....	4-2013
6197752	FENITOINA GENERIS 250 MG 50 AMPOLLAS 5 ML (GENERIS FARMACEUTICA)	4-2013
6773161	LEVOFLOXACINO SPI EFG 250 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SWAN POND INVESTMENTS.....	4-2013
6854952	LIPEMOL 10 MG 28 COMPRIMIDOS (BRISTOL MYERS SQUIBB)	4-2013
6931929	MICOSONA 1% CREMA 30 G (BAYER HISPANIA S.L.).....	4-2013
6501016	MICOSONA 1% CREMA 60 G (BAYER HISPANIA S.L.).....	4-2013
6638033	OLANZAPINA ACTAVIS EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.).....	4-2013
6565537	PLAVIX 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.).....	4-2013
7394747	PRAVASTATINA VIR EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)	4-2013
7394334	PRAVASTATINA VIR EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)	4-2013
7399124	PRAVASTATINA VIR EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)	4-2013
6948088	QUETIAPINA UR EFG 400 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (GERMED FARMACEUTICA	4-2013
6948064	QUETIAPINA UR EFG 50 MG 10 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (GERMED FARMACEUTICA..	4-2013
6948071	QUETIAPINA UR EFG 50 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (GERMED FARMACEUTICA..	4-2013
6644034	ROPINIROL ACCORD EFG 0.25 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)....	4-2013
6640180	THEAPROST 0.005% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 2.5 ML (THEA)	4-2013
6640197	THEAPROST 0.005% COLIRIO 3 FRASCOS SOLUCION 2.5 ML (THEA).....	4-2013
7837121	TRAMADOL RASLAFAR EFG 50 MG 20 CAPSULAS (RASLAFAR)	4-2013
7837206	TRAMADOL RASLAFAR EFG 50 MG 60 CAPSULAS (RASLAFAR)	4-2013

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS MAYO 2013

CAMBIO DE CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antigo
654559	30,04	CLOPIDOGREL VIR 75 MG, 50 COMPRIMIDOS	664483
654779	7,09	CLOZABRAIN 50 MG 40 COMPRIMIDOS	689904
654781	7,09	CLOZABRAIN 50 MG 40 COMPRIMIDOS	689905
654777	3,89	ETUMINA, 30 COMPRIMIDOS	754143
654542	16,83	PLAVIX 75 MG 28 COMPRIMIDOS	656553
654700	4,09	PRAVASTATINA VIR 10 MG 28 COMPRIMIDOS	739474
654708	8,15	PRAVASTATINA VIR 20 MG 28 COMPRIMIDOS	739433
654716	16,33	PRAVASTATINA VIR 40 MG 28 COMPRIMIDOS	739912

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFERTA AL SNS (Acumulado desde enero 2013)

MEDICAMENTO	ACTUAL
775502 Actrapid 100 ui/ml 1 vial 10 ml.....	Exclusión SNS. No facturable 1 agosto 2013
690388 Acuretic 20/12.5 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
889998 Atacand plus 16/12.5 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 junio 2013
663641 Atacand 8 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 junio 2013
959510 Axiago 40 mg 14 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
848945 Axiago 20 mg 20 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
951557 Blastestimulian 10 ovulos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 junio 2013
657965 Calcitonina Almirall 200 ui nasal 14 dosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
950790 Calcitonina Almirall 200 ui nasal 2x14 d.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
851097 Calcitonina Almirall 200 ui nasal 28 unid.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
807297 Calcitonina Hubber 200 u.i. nasal 14 dosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
661501 Calcitonina Hubber 200 u.i. nasal 2x14 d.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
851105 Calsynar 200 u.i. 28 envases unidosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
657973 Calsynar 200 u.i. nasal, 14 dosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
951830 Calsynar 200 u.i. nasal, 2 envases 14 dosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
694446 Celecoxib ratiopharm 200 mg 30 capsulas.....	Suspensión Judicial de Comercialización
656852 Cetraxal 500 mg 10 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
656853 Cetraxal 500 mg 20 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
836361 Cetraxal 250 mg 10 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
656859 Cetraxal 250 mg 20 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
656854 Cetraxal 750 mg 10 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
658501 Ciclosporina Mylan 25 mg 30 cápsulas.....	Suspensión Judicial de Comercialización
658502 Ciclosporina Mylan 50 mg 30 cápsulas.....	Suspensión Judicial de Comercialización
658503 Ciclosporina Mylan 100 mg 30 cápsulas.....	Suspensión Judicial de Comercialización
658125 Citrel 40 mg 14 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
809186 Cozaar 100 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
670224 Cozaar plus 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
662267 Dianben 1000 mg 30 sobres.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFFERTA AL SNS (Acumulado desde enero 2013) (Cont.)

MEDICAMENTO	ACTUAL
662321 Diamben 850 mg 30 sobres	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
666792 Diltiazem Alter 60 mg 30 compr	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
685222 Diprivan 1% Jeringa prec 15 g	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
944660 Donix 5 mg 20 grageas.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
930727 Donix 1 mg 30 grageas.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
869776 Emconcor Cor 10 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
650297 Emconcor 10 mg 30 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
889931 Ferplex 40 mg 30 viales orales.....	Exclusión SNS. No facturable 1 julio 2013
989590 Flammazine Cerio crema	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
807065 Fluocid Forte crema 15 g.....	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
807735 Fluocid Forte crema 30 g.....	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
615898 Fluoro-uracil 50mg/ml 1 vial 100 ml	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
689406 Fluoro-uracil 50mg/ml 10 viales ml.....	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
675114 Fortzaar 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
656807 Glypressin 1 mg 5 viales.....	Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2013
994822 Heparina sodica Rovi 25000 ui	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
775932 Insulatard 100 ui/ml 1 vial 10 ml.....	Exclusión SNS. No facturable 1 agosto 2013
689247 Lactest 0.45 g 1 sobre	Paso dispensación hospitalaria sin cupón
668095 Miacalcic 200 ui nasal, 14 dosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
756478 Miacalcic 200 ui nasal, 2 envases 14 dosis.....	Suspensión temporal alerta sanitaria
663695 Micardis Plus 80/12.5 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
776468 Mixtard 30 100 ui/ml 1 vial 10 ml.....	Exclusión SNS. No facturable 1 agosto 2013
687901 Montelukast SPI 4 mg, 28 sobres	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
672530 Moonval plus 300 mg/25 mg 28 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
672532 Moonval plus 300 mg/12.5 mg 28 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
672531 Moonval plus 150 mg/12.5 mg 28 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
803031 Mycospor onicosept pomada.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
682683 Novorapid 100 u/ml 1 vial 10 ml.....	Exclusión SNS. No facturable 1 agosto 2013
755214 Oculotect 50 mg/ml colirio	EXOI. Financiación selectiva indicaciones
755223 Oculotect 50 mg/ml monodosis.....	EXOI. Financiación selectiva indicaciones
677483 Olanzapina Alter 20 mg 28 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
880138 Omeprazol Alter 20 mg 14 capsulas.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
714691 Osteobion 200 ui nasal 28 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
808964 Osteobion 200 ui nasal 14 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
767616 Ospor 200 ui nasal 14 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
865006 Ospor 200 ui nasal, 2x14 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
653399 Oseototal 200 ui nasal 14 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
653400 Oseototal 200 ui nasal 2x14 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
658110 Pamtoprazol Alter 40 mg 14 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
665461 Pramimylan 30 comprimidos	Exclusión SNS. No facturable 1 abril 2013
700104 Preterax 2/0.625 mg 30 comprimidos	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
819219 Progeffik 200 mg 15 cápsulas	Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2013
664471 Rasilez 300 mg 28 comprimidos	Exclusión SNS. No facturable 1 marzo 2013
861070 Renitec 20 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
687105 Siklos 100 mg 60 comprimidos	Paso dispensación hospitalaria sin cupón

CAMBIO EN LAS CONDICIONES DE DISPENSACIÓN/OFERTA AL SNS (Acumulado desde enero 2013) (Cont.)

MEDICAMENTO	ACTUAL
663231 Solubalm tubo 30 g.....	Exclusión SNS. No facturable 1 mayo 2013
863027 Solubalm tubo 15 g.....	Exclusión SNS. No facturable 1 mayo 2013
943274 Timoftol 0.25% colirio 3 ml.....	Exclusión SNS. No facturable 1 julio 2013
943266 Timoftol 0.5% colirio 3 ml.....	Exclusión SNS. No facturable 1 julio 2013
715086 Tonocaltin 200 ui nasal, 28 dosis	Suspensión temporal alerta sanitaria
654079 Tonocaltin 200 ui nasal	Suspensión temporal alerta sanitaria
837047 Tonopan 20 grageas.....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
661122 Topiramato Alter 200 mg 60 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
661125 Topiramato Alter 25 mg 60 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
661121 Topiramato Alter 100 mg 60 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
661123 Topiramato Alter 50 mg 60 compr.....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
661194 Tredaptive 28 comprimidos	Exclusión SNS. No facturable 1 junio 2013
661195 Tredaptive 56 comprimidos	Exclusión SNS. No facturable 1 junio 2013
783001 Utrogestan 200 mg 15 cápsulas	Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2013
939223 Voltaren 6 ampollas 3 ml	Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013
682906 Xgeva 120 mg 1 vial inyectable.....	Paso dispensación hospitalaria sin cupón
687586 Ziprasidona MYLAN 20 mg, 56 cápsulas	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
687593 Ziprasidona MYLAN 40 mg, 14 cápsulas	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
687597 Ziprasidona MYLAN 40 mg, 56 cápsulas	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
687603 Ziprasidona MYLAN 60 mg, 56 cápsulas	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
687611 Ziprasidona MYLAN 80 mg, 56 cápsulas	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
997171 Zocor 10 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 mayo 2013
997189 Zocor 20 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 mayo 2013
672253 Zocor 40 mg 28 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 mayo 2013

MODIFICACIONES DE NOMBRE O DE NOMBRE Y LABORATORIO (Acumulado desde Enero 2013)

NOMBRE ACTUAL	NOMBRE ANTERIOR
ÁCIDO FUSÍDICO ISDIN CREMA	AMIGERMOL
ADIRO 100	ACIDO ACETILSALICÍLICO BAYFARMA 100
ADIRO 300	ACIDO ACETILSALICÍLICO BAYFARMA 300
ADOPORT EFG	TACROLIMUS SANDOZ
AMLODIPINO VIR PHARMA COMPRIMIDOS	AMLODIPINO URLABS (USO RACIONAL)
AZITROMICINA SANDOZ	AZITROMICINA LEK
CANESMED CREMA	CLOTRIMAZOL BAYFARMA
CIPROFLOXACINO RATIO (RATIOPHARM)	CIPROFLOXACINO DAVUR (DAVUR)
CIPROFLOXACINO TEVAGEN (TEVA PHARMA)	CIPROFLOXACINO RIMAFAR
FLUOXETINA RATIO CAPSULAS (RATIOPHARM)	FLUOXETINA TEVA (TEVA)
GLUCOSAMINA KERN PHARMA (KERN PHARMA)	GLUCOSAMINA BEXAL (BEXAL)
LISINOPRIL SANDOZ (SANDOZ)	LISINOPRIL ACOST (BEXAL)
PANTOPRAZOL TEVAGEN (TEVA)	PANTOPRAZOL RIMAFAR (RIMAFAR)
PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX (COMBIX)	PANTOPRAZOL CUVE (PEREZ GIMENEZ)
PARACETAMOL CODEÍNA LEVEL	APIRETAL CODEÍNA
VALSARTAN KRKA	VALSACOR
VENLAFAXINA RETARD SANDOZ (SANDOZ)	VENLAFAXINA REATRD SALUTAS (BEXAL)

MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
BYDUREON	BRISTOL MYERS SQUIBB
BYETTA INYECTABLE	BRISTOL MYERS SQUIBB
DOXICILINA NORMON	IBERMEDGEN
FERBISOL	BIAL INDUSTRIA
INIBSACAIN	INIBSA HOSPITAL
LIPOSIT	ARTIS PHARMA
NASACORT	SANOFI AVENTIS
QUIRALAM	BIAL INDUSTRIAL
SCANDINIBSA	INIBSA HOSPITAL

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
ABIRATERONA	Zytiga	Janssen-Cilag	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en varones adultos asintomáticos o ligeramente sintomáticos que han fracasado al tratamiento de privación androgénica y para los que la quimioterapia no está todavía clínicamente indicada. Se administra junto con prednisona o prednisolona.
ADALIMUMAB	Humira	Abbvie Pharmaceuticals	Artritis idiopática juvenil poliarticular activa en combinación con metotrexato en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más (FAMEs). Adalimumab puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.
ARIPIPIRAZOL	Abilify	Otsuka Pharmaceuticals	Episodios maníacos moderados o severos, en adolescentes de 13 años o más, con trastorno bipolar, durante un máximo de 12 semanas.
CANAKINUMAB	Ilaris	Novartis	Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos y niños a partir de 2 años con un peso corporal de 7,5 kg o superior, incluidos: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Muckle-Wells (MWS), • Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico, Cutáneo y Articular Crónico (CINCA), • Manifestaciones graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS) / Urticaria Familiar Fría (FCU) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío. Artritis gotosa: en adultos para el tratamiento sintomático de los ataques de artritis gotosa frecuentes (por lo menos 3 ataques en los 12 meses anteriores) en los que los antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) y la colchicina están contraindicados, no son tolerados, o no consiguen una respuesta adecuada, y en los que ciclos repetidos de corticosteroides no se consideran apropiados

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
DEFERASIROX	Exjade	Novartis	Tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere quelación, cuando deferoxamina está contraindicada o es inadecuada en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, de edad igual o superior a 10 años.
ECULIZUMAB	Soliris	Alexion Pharma	Tt° de niños y adultos con: Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).
EPLERENONA	Elecor Inspra	Almirall Pfizer	Para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca (crónica) de clase II de la NYHA y difusión sistólica ventricular izquierda (FEVE ≤ 30% añadido a la terapia estándar óptima.
ETORICOXIB	Arcoxia Acoxel Exxiv	MSD Faes Farma Rovi	Tt° a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental"
ETRAVIRINA	Intelence	Janssen Cilag	Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos desde los 6 años de edad previamente tratados con antirretrovirales, administrado junto a un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales,
INMUNOGLOBULINA HUMANA IV	Privigen	CSL Be- hring	Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en: Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP por sus siglas en inglés). Se dispone de experiencia limitada en el uso de inmunoglobulinas intravenosas en niños con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
PEGINTERFERON ALFA 2B	Pegasys	Roche Farma	Hepatitis C crónica en pacientes pediátricos a partir de los 5 años de edad: En combinación con ribavirina está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, en niños y adolescentes a partir de los 5 años de edad, que no hayan sido tratados previamente. Cuando se decida iniciar el tratamiento en la infancia debe tenerse en cuenta que esta terapia de combinación inhibe el crecimiento. No se sabe si esta inhibición del crecimiento es reversible por lo que se debe evaluar caso por caso la pertinencia del tratamiento.
PEGINTERFERON ALFA 2B	Pegintron	MSD	Tratamiento tripe en adultos, en combinación con boceprevir y rivabirina para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada no tratados previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo"

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
RITUXIMAB	Mabthera	Roche Farma	Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica. En combinación con glucocorticoides está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener) grave y activa y poliangeítis microscópica.
RIVABIRINA	Rebetol	MSD	Tratamiento tripe en adultos, en combinación con boceprevir y peginterferón alfa-2b para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada no tratados previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo"
SAXAGLIPTINA	Onglyza	Bristol Myers Squibb	Triple terapia oral, en combinación con metformina y una sulfonilurea, cuando este régimen solo, junto con la dieta y el ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.
SAXAGLIPTINA/ METFORMINA	Komboglyze	Bristol Myers Squibb	Terapia triple: en combinación con sulfonilurea junto con la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos de 18 años o mayores con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea.
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	Prevenar 13	Pfizer	Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por Streptococcus pneumoniae en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 17 años de edad. Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por Streptococcus pneumoniae en adultos de 50 años de edad o mayores
TENOFOVIR DISOPROXIL FU- MARATO	Viread	Gilead	Infección por hepatitis B. Indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de resistencia del virus de la hepatitis B a lamivudina.
VIRUS ENCEFA- LITIS JAPONESA, INACTIVADOS	Ixiaro	Novartis	Indicado para la inmunización activa contra la encefalitis japonesa en los adultos, adolescentes y niños a partir de los dos meses de edad
VIRUS DEL PAPI- LOMA HUMANO	Cervarix	Glaxo SmithKline	Prevención de lesiones genitales (cervicales, vulvares y vaginales) premalignas causadas por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH).

PRINCIPIOS ACTIVOS

<p>ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA)</p> <p>(1) ACIDO ACETILSALICILICO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 362)</p> <p>(1) ACIDO ACETILSALICILICO MADAUS (ROTTAPHARM S.L., PAM 360)</p> <p>(1) ADIRO 100 EFG (BAYER HISPANIA S.L., PAM 361)</p> <p>(1) ADIRO 300 EFG (BAYER HISPANIA S.L., PAM 362)</p> <p>ACITRETINA</p> <p>(1) ACITRETINA IFC EFG (CANTABRIA, PAM 362)</p> <p>Δ ACLIDINIO, BROMURO</p> <p>(1) BRETARIS GENUAIR (ALMIRALL S.A., PAM 360)</p> <p>(1) EKLIRA GENUAIR (ALMIRALL S.A., PAM 360)</p> <p>AMBROXOL</p> <p>(1) LIZIPADOL (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 361)</p> <p>AMOROLFINA</p> <p>(1) AMOROLFINA ISDIN (ISDIN, PAM 360)</p> <p>ATORVASTATINA</p> <p>(1) ATORVASTATINA ACTAVIS GROUP EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 361)</p> <p>(1) ATORVASTATINA MUNDODEN EFG (RANBAXY, PAM 361)</p> <p>(1) ATORVASTATINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p> <p>ATOSIBAN</p> <p>(1) ATOSIBAN NORMON EFG (NORMON, PAM 362)</p> <p>CANDESARTAN</p> <p>(1) CANDESARTAN RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 360)</p> <p>(2) KARBICOMBI EFG (KRKA, PAM 362)</p> <p>(1) KARBIS EFG (KRKA, PAM 362)</p> <p>CEFPODOXIMA-PROXETILO</p> <p>(1) CEFPODOXIMA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p>	<p>CICLOPIROX (DERMATOLOGICO)</p> <p>(1) CICLOPIROX OLAMINA SERRA (SERRA PAMIES, PAM 361)</p> <p>(1) MICLAST (PIERRE FABRE IBERICA, PAM 361)</p> <p>CINITAPRIDA</p> <p>(1) CINITAPRIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 360)</p> <p>CIPROFLOXACINO (OFTALMICO)</p> <p>(1) CETRAFLUX (SALVAT, PAM 362)</p> <p>CLARITROMICINA</p> <p>(1) CLARITROMICINA UNIDIA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p>(1) CLARITROMICINA UNIDIA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)</p> <p>CLOPIDOGREL</p> <p>(1) CLOPIDOGREL CINFA MED EFG (CINFA, PAM 362)</p> <p>(1) CLOPIDOGREL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>(1) CLOPIDOGREL ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>CLORMADINONA</p> <p>(2) ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L., PAM 363)</p> <p>Δ CONDROCITOS AUTOLOGOS</p> <p>(1) CHONDROCELECT (TIGENIX, PAM 363)</p> <p>DENOSUMAB</p> <p>(1) XGEVA (AMGEN, PAM 360)</p> <p>DES LorATADINA</p> <p>(1) DESLORATADINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p>(1) DESLORATADINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 361)</p> <p>(1) DESLORATADINA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>DESOGESTREL</p> <p>(1) AZALIA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)</p> <p>(2) DESOGESTREL/ETINILESTRADIOL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p>	<p>DIACEREINA</p> <p>(1) DIACEREINA NORMON EFG (NORMON, PAM 360)</p> <p>DIENOGEST</p> <p>(1) VISANNETTE (BAYER HISPANIA S.L., PAM 363)</p> <p>DIOSMINA</p> <p>(1) DIOSMINA PENZA PHARMA (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)</p> <p>DOCETAXEL</p> <p>(1) DOCETAXEL ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 361)</p> <p>DONEPEZILLO</p> <p>(1) DONEPEZILLO FLAS COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)</p> <p>(1) DONEPEZILLO FLAS PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 361)</p> <p>DORZOLAMIDA</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 360)</p> <p>DOXAZOSINA</p> <p>(1) DOXAZOSINA NEO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>DROSPIRENONA</p> <p>(2) ARANKA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)</p> <p>(2) ARANKELLE EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)</p> <p>(2) DRELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)</p> <p>(2) DROSPIL EFG (EFFIK, PAM 361)</p> <p>EMTRICITABINA</p> <p>(3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)</p> <p>ENALAPRIL</p> <p>(1) ACETENSIL EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)</p> <p>(2) ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)</p> <p>ENTACAPONA</p> <p>(1) ENTACAPONA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 361)</p>
---	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2013.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>(1) ENTACAPONA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)</p> <p>(1) ENTACAPONE ORION (ORION CORPORATION, PAM 363)</p> <p>EPLERENONA</p> <p>(1) EPLERENONA CINFA EFG (CINFA, PAM 360)</p> <p>(1) EPLERENONA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p>(1) EPLERENONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>(1) EPLERENONA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)</p> <p>ESCITALOPRAM</p> <p>(1) ESCITALOPRAM ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)</p> <p>(1) ESCITALOPRAM TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>(1) ESCITALOPRAM TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)</p> <p>(1) HEIPRAM EFG (ALTER, PAM 363)</p> <p>ESOMEPRAZOL</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 361)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL NORMON EFG (NORMON, PAM 363)</p> <p>ESTRADIOL</p> <p>(2) ZOELY (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)</p> <p>ETINILESTRADIOL</p> <p>(2) ARANKA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)</p> <p>(2) ARANKELLE EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)</p> <p>(2) DESOGESTREL/ETINILESTRADIOL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p> <p>(2) DRELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)</p> <p>(2) DROSPIL EFG (EFFIK, PAM 361)</p> <p>(2) ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L., PAM 363)</p>	<p>(2) LEVOBEL DIARIO EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>(2) LEVOBEL EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>EXEMESTANO</p> <p>(1) EXEMESTANO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>EXENATIDA</p> <p>(1) BYDUREON (BRISTOL MYERS SQUIBB, PAM 363)</p> <p>FLUCONAZOL</p> <p>(1) FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>(1) FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p> <p>(1) FLUCONAZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>FOSFOMICINA</p> <p>(1) UROSEPTIC EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 362)</p> <p>GABAPENTINA</p> <p>(1) GABAPENTINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p>GALANTAMINA</p> <p>(1) GALANTAMINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>(1) GALANTAMINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p>(1) GALANTAMINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 362)</p> <p>Δ GAXILOSA</p> <p>(1) LACTEST (FERRER INTERNACIONAL, PAM 360)</p> <p>GEMCITABINA</p> <p>(1) GEMCITABINA ACCORD (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 361)</p> <p>GLICLAZIDA</p> <p>(1) GLICLAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)</p> <p>(1) GLICLAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)</p> <p>Δ GLICOPIRRONIO, BROMURO (INHALADO)</p> <p>(1) SEEBRI BREEZHALER (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 362)</p>	<p>HIDROCLOROTIAZIDA</p> <p>(2) ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 360)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p>(2) KARBICOMBI EFG (KRKA, PAM 362)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p>(2) QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 363)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 362)</p> <p>HIERRO(III), COMPLEJOS DE DEXTRANO</p> <p>(1) MONOFERRO (B.BRAUN MEDICAL, PAM 361)</p> <p>IBANDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p>IBUPROFENO</p> <p>(1) ALGIFAST (FARDI, PAM 362)</p> <p>(1) IBUPROFENO PENZA PHARMA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 362)</p> <p>(1) NORMODOL (NORMON, PAM 362)</p> <p>INDAPAMIDA</p> <p>(2) PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L., PAM 363)</p> <p>Δ IODURO (123I) SODICO</p> <p>(1) IODURO (123 I) DE SODIO COVIDIEN (COVIDIEN SPAIN, PAM 363)</p>
--	--	---

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2013.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>Δ IODURO[1131],SODICO</p> <p>(1) IODURO (I131) DE SODIO COVIDIEN (COVIDIEN SPAIN, PAM 363)</p> <p>IRBESARTAN</p> <p>(1) IRBESARTAN ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p>JOSAMICINA</p> <p>(1) JOSAMINA (NOVAG, PAM 362)</p> <p>LAMIVUDINA</p> <p>(2) LAMIVUDINAZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p>LANTANO CARBONATO</p> <p>(1) FOSRENOL (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 360)</p> <p>LATANOPROST</p> <p>(1) LATANOPROST MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) LATANOPROST TARBIS (TARBIS FARMA, S.L., PAM 362)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) MONOPROST (THEA, PAM 361)</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>(1) LEFLUARTIL EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 362)</p> <p>LERCANIDIPINO</p> <p>(1) LERCANIDIPINO ARROW EFG (PHARMAGENUS, PAM 361)</p> <p>LEVETIRACETAM</p> <p>(1) LEVETIRACETAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM CINFA EFG (CINFA, PAM 360)</p>	<p>(1) LEVETIRACETAM COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 363)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 360)</p> <p>LEVOCETIRIZINA</p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA CINFA EFG (CINFA, PAM 360)</p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)</p> <p>LEVOFLOXACINO</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO ALTER EFG (ALTER, PAM 361)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 362)</p> <p>LEVONORGESTREL</p> <p>(2) LEVOBEL DIARIO EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>(2) LEVOBEL EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>LINAGLIPTINA</p> <p>(2) JENTADUETO (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>LOSARTAN</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p>MACROGOL 3350</p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>Δ MELATONINA</p> <p>(1) CIRCADIN (JUSTE, PAM 362)</p> <p>MENINGOCOCO A, POLISACARIDO</p> <p>(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p> <p>MENINGOCOCO C, POLISACARIDO</p> <p>(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p> <p>MENINGOCOCO W135, POLISACARIDO</p> <p>(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p>	<p>MENINGOCOCO Y, POLISACARIDO</p> <p>(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p> <p>MEROPENEM</p> <p>(1) MEROPENEM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 363)</p> <p>METFORMINA</p> <p>(2) JENTADUETO (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>METILFENIDATO</p> <p>(1) EQUASYM (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 361)</p> <p>MICOFENOLICO, ACIDO</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>MINOXIDILO (DERMO)</p> <p>(1) LACOVIN (GALDERMA, PAM 360)</p> <p>MOMETASONA</p> <p>(1) MOMETASONA KERN PHARMA (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>MONTELUKAST</p> <p>(1) MONTELUKAST ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST CINFA EFG (CINFA, PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST MABO EFG (MABO FARMA, PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST MSD EFG (MSD, PAM 360)</p> <p>(1) MONTELUKAST MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST NORMON EFG (NORMON, PAM 361)</p>
---	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2013.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>(1) MONTELUKAST RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST STADA EFG (STADA S.L., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 361)</p> <p>(1) MONTELUKAST ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)</p> <p>NOMEGESTROL</p> <p>(2) ZOELY (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)</p> <p>OMEPRAZOL</p> <p>(1) OMEPRAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p> <p>OXIMETAZOLINA (NASAL)</p> <p>(1) LAIRESP (LAINCO, PAM 361)</p> <p>PANTOPRAZOL</p> <p>(1) NORMOGASTROL (NORMON, PAM 362)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL KRKA EFG (KRKA, PAM 362)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL MEDE EFG (REIG JOFRE, PAM 360)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 363)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 361)</p> <p>PARACETAMOL</p> <p>(1) PARACETAMOL CURAXYS EFG (CURAXYS S.L., PAM 360)</p> <p>(1) PARACETAMOL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA, PAM 361)</p>	<p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)</p> <p>PAROXETINA</p> <p>(1) PAROXETINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p>PERINDOPRIL</p> <p>(2) PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L., PAM 363)</p> <p>PIOGLITAZONA</p> <p>(1) PIOGLITAZONA CINFA EFG (CINFA, PAM 363)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>PIPERACILINA</p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>POTASIO,CLORURO (ELECTROLITO)</p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>PRAMIPEXOL</p> <p>(1) PRAMIPEXOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)</p> <p>PRAVASTATINA</p> <p>(1) PRAVASTATINA RATIOMED EFG (RATIOPHARM, PAM 362)</p> <p>QUETIAPINA</p> <p>(1) QUETIAPINA PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p>QUINAPRIL</p> <p>(2) QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p>	<p>RABEPRAZOL</p> <p>(1) RABEPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 360)</p> <p>(1) RABEPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 361)</p> <p>(1) RABEPRAZOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 362)</p> <p>RALOXIFENO</p> <p>(1) RALOXIFENO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)</p> <p>RAMIPRIL</p> <p>(1) RAMIPRIL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(1) RAMIPRIL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>REPAGLINIDA</p> <p>(1) REPAGLINIDA PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)</p> <p>Δ RILPIVIRINA</p> <p>(1) EDURANT (JANSSEN-CILAG, PAM 360)</p> <p>(3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)</p> <p>RISEDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) RISEDRONATO FARMA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 360)</p> <p>(1) RISEDRONATO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 362)</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p>ROPINIROL</p> <p>(1) ROPINIROL RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p>(1) ROPINIROL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 363)</p> <p>SIMVASTATINA</p> <p>(1) SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)</p> <p>(1) SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)</p>
---	--	---

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2013.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>SITAGLIPTINA</p> <p>(1) RISTABEN (FAES FARMA, PAM 362)</p> <p>SODIO,BICARBONATO</p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>SODIO,CLORURO (ELECTROLITO)</p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>Δ SOMATORELINA</p> <p>(1) GHRH FERRING (FERRING, S.A.U., PAM 360)</p> <p>SUMATRIPTAN</p> <p>(1) SUMATRIPTAN SUN EFG (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN, PAM 360)</p> <p>TAZOBACTAM</p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>TECNECIO[TC-99M],SUCCIMERO</p> <p>(1) DMSA TECHNISCAN (COVIDIEN SPAIN, PAM 363)</p> <p>TENOFOVIR DISOPROXIL</p> <p>(3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)</p> <p>TERAZOSINA</p> <p>(1) MAYUL EFG (Q PHARMA, PAM 361)</p> <p>TERBINAFINA</p> <p>(1) TERBINAFINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>TIMOLOL (OFTALMICO)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 360)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)</p> <p>TOLTERODINA</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO ACTAVIS EFG (ACTAVIS GROUP PTC EHF, PAM 360)</p>	<p>(1) TOLTERODINA NEO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 362)</p> <p>TOPIRAMATO</p> <p>(1) TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p>(1) TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) TOPIRAMATO RIC EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p>TRAMADOL</p> <p>(1) TRAMADOL RETARD NORMON EFG (NORMON, PAM 360)</p> <p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA, PAM 361)</p> <p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)</p> <p>TRIFLUSAL</p> <p>(1) TRIFLUSAL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p>TRIGLICERIDOS OMEGA-3 (ESTERES Y ACIDOS)</p> <p>(1) ACIDOS OMEGA 3 RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 363)</p> <p>(1) ACIDOS OMEGA 3 TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 363)</p> <p>TROXERUTINA</p> <p>(1) TROXERUTINA CINFA (CINFA, PAM 362)</p> <p>URAPIDILO</p> <p>(1) URAPIDIL COMBINO PHARM EFG (COMBINO PHARM, PAM 361)</p> <p>VALACICLOVIR</p> <p>(1) VALACICLOVIR AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p> <p>(1) VALACICLOVIR COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)</p> <p>VALSARTAN</p> <p>(1) VALSACOR EFG (KRKA, PAM 362)</p>	<p>(1) VALSARTAN AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p> <p>(1) VALSARTAN KRKA EFG (KRKA, PAM 362)</p> <p>(1) VALSARTAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p>(1) VALSARTAN ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 363)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVAEFG(SANOPIAVENTISS.A.,PAM361)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 362)</p> <p>VENLAFAXINA</p> <p>(1) VENLAFAXINA ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 363)</p> <p>(1) VENLAFAXINA RETARD KRKA EFG (KRKA, PAM 362)</p> <p>ZIDOVUDINA</p> <p>(2) LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p>ZIPRASIDONA</p> <p>(1) ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 363)</p> <p>(1) ZIPRASIDONA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p>(1) ZIPRASIDONA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 363)</p> <p>(1) ZIPRASIDONA STADA EFG (STADA S.L., PAM 363)</p> <p>ZOLMITRIPTAN</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)</p>
--	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2013.

() : 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
14 Enero	01/2013	Fingolimod (△ Gilenya): se amplían las recomendaciones de monitorización	△ Gilenya	Fingolimod	Aplicar el mismo esquema de monitorización establecido para los pacientes a los que se les administra la primera dosis en: a) pacientes a los que se les ha interrumpido el tratamiento; b) casos en los que tras primera dosis, presenten bradiarritmia que precise tratamiento farmacológico	Tras revisión de de 7 estudios se puso de manifiesto la necesidad de ampliar las recomendaciones de monitorización a mas pacientes.	01/2012 y 06/2012
17 Enero	04/2013	Inicio de la revisión de la seguridad de los medicamentos que contienen tetrazepam	Myolastan	Tetrazepam	No es necesario por el momento ningún tipo de acción adicional en los pacientes tratados con este medicamento.	Inicio de la revisión de los medicamentos que contienen tetrazepam	--
18 Enero	05/2012	△ Tredaptive (ácido nicotínico + laropirant):	△ Tredaptive	Ácido nicotínico, Laropirant	Suspender el tratamiento en pacientes que actualmente utilizan el medicamento	Finalización de revisión del balance beneficio-riesgo. Suspensión de la autorización de comercialización a partir del 26 de enero de 2013.	18/2012
29 Enero	06/2012	Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación	Los que contienen como progestágeno: desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol	Desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol, combinados	Seguir condiciones de autorización de ficha técnica	Inicio de la revisión de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación con el fin de evaluar si es necesario algún cambio en las condiciones de autorización de comercialización	--
30 Enero	07/2013	Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol	Medicamentos que contienen acetato de ciproterona con etinilestradiol	Ciproterona con Etinilestradiol	Seguir condiciones de autorización de ficha técnica	Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo	--

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
22 Marzo	08/2013	Cilostazol (Ekistol, Pletal): finalización de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso	Ekistol, Pletal	Cilostazol	Se establecen nuevas restricciones y contraindicaciones, debiéndose administrar exclusivamente en aquellos pacientes en los que pueda obtenerse un claro beneficio.	Eficacia clínica modesta. Los beneficios solamente superan a potenciales riesgos (hemorrágicos y cardiovasculares) en un limitado subgrupo de pacientes.	09/2011
9 y 10 Abril	09/2013	Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración	Intranasales: Calcitonina Almirall, Calcitonina Hubber, Calsynar, Miacalcic, Oseototal, Ospor, Osteobion, Tonocaltin. Inyectables: Calcitonina Almirall, Calcitonina Hubber, Calsynar, Calsynar, Miacalcic	Calcitonina	No se deben prescribir ni dispensar medicamentos con calcitonina intranasal. Los inyectables deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz.	Tras revisión europea se concluye que tras tratamientos prolongados calcitonina se incrementa ligeramente el riesgo de tumores. Se suspende autorización de comercialización de medicamentos con calcitonina intranasal y se restringe el uso de los inyectables.	13/2012
12 Abril	10/2013	Tetrazepam (Myolastan): actualización de la información sobre la revisión europea del balance beneficio-riesgo	Myolastan	Tetrazepam	Provisionalmente, en nuevos tratamientos no sobrepasar los 7 días de duración. Vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas. Revisar, de forma no urgente, posibles tratamientos de duración mayor a 1 semana.	Se publica la recomendación (no definitiva) del PRAC de suspender la comercialización de los medicamentos con tetrazepam.	04/2013
16 Abril	11/2013	Ranelato de estroncio (Osseor, Protelos): Riesgo de infarto agudo de miocardio	Osseor, Protelos	Ranelato de estroncio	Provisionalmente, restringir el uso de ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas. No iniciar tratamientos en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.	Existen datos que muestran un incremento de riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio. Puede ser necesaria una revisión de su balance beneficio-riesgo.	04/2012

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga@aemps.es

CALCITONINA: SE SUSPENDE LA COMERCIALIZACIÓN DE LOS PREPARADOS INTRANASALES Y SE RESTRINGE EL USO DE LOS PREPARADOS INYECTABLES A TRATAMIENTOS DE CORTA DURACIÓN

Recientemente, la AEMPS ha informado de la decisión europea de suspender la autorización de comercialización de los preparados intranasales de calcitonina. Los preparados inyectables deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz, siendo sus indicaciones autorizadas: a) Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina; b) Tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces; y c) Tratamiento de hipercalcemia por cáncer.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las conclusiones de la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos con **calcitonina** tras conocerse los resultados de nuevos ensayos clínicos (ver [Nota informativa MUH \(FV\), 13/2012](#)).

Las conclusiones de esta revisión indicaban que estos medicamentos solo se deben utilizar en tratamientos de corta duración, dado que los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos indican un ligero incremento de riesgo de tumores asociado a tratamientos prolongados. Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, se desaconsejaba el uso de calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis.

Por ello, la AEMPS recomendó que, hasta que se adoptase la correspondiente decisión de la Comisión Europea, no se iniciasen nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y se procediese a la revisión de los tratamientos en curso, valorando posibles alternativas terapéuticas. Adicionalmente, se recomendaba que

se limitase a periodos cortos de tiempo el tratamiento con calcitonina inyectable en enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea por inmovilización repentina o hipercalcemia causada por cáncer.

Recientemente se ha publicado la correspondiente decisión de la Comisión Europea en la que se establece la suspensión de la autorización de comercialización de los preparados de calcitonina de administración intranasal, así como la actualización de la ficha técnica y el prospecto de los preparados inyectables de calcitonina.

En consecuencia, la AEMPS ha procedido a la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con calcitonina de administración intranasal y está actualizando la información del producto de los preparados inyectables.

Teniendo en cuenta lo establecido en la decisión de la comisión Europea y que las nuevas restricciones de uso de calcitonina se basan en que su uso prolongado presenta un balance beneficio/riesgo desfavorable, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- **Preparados de calcitonina intranasal:**
 - No se deben prescribir ni dispensar ya que se ha suspendido la autorización de comercialización.
 - La devolución de las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución se llevará a cabo mediante los canales habituales.
- **Preparados de calcitonina inyectable:**
 - Deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz.
 - Actualmente tienen indicación autorizada en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces y en el tratamiento de la hipercalcemia por cáncer.
 - Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización re-

pentina, como es el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, se recomienda una dosis de 100 UI/día o 50 UI dos veces al día durante dos semanas, sin exceder las cuatro semanas de tratamiento.

- o Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, el tratamiento no debe prolongarse más de tres meses, sin embargo, en circunstancias excepcionales como el riesgo de fractura patológica inminente, este puede prolongarse hasta un máximo recomendado de seis meses.

La AEMPS está actualizando las fichas técnicas y los prospectos de los preparados inyectables de calcitonina, puede consultarse la nueva información a este respecto en el anexo III de la decisión de la Comisión europea.

Las sospechas de reacciones adversas se notificarán a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose realizar fácilmente a través de la web <https://www.notificaRAM.es>.

Medicamentos con calcitonina para los que se ha suspendido la autorización de comercialización:

CALCITONINA ALMIRALL 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL
CALCITONINA HUBBER 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL EN ENVASE UNIDOSIS
CALCITONINA HUBBER 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL MULTIDOSIS
CALSYNAR 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL
MIACALCIC 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL
OSEOTOTAL 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL
OSPOR 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL
OSTEOBION 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL
TONOCALTIN 200 UI SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración. Nota informativa MUH, 09/2013, 9 de abril de 2013, modificada el 10 abril 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_09-2013-calcitonina.htm (consultado 06 mayo 2013).

TETRAZEPAM (MYOLASTAN®): ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA REVISIÓN EUROPEA DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO

El PRAC, Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, de la EMA, ha revisado los datos de seguridad acumulados de tetrazepam (Myolastan®) y ha recomendado la suspensión de la comercialización en toda la Unión Europea. Próximamente, la Comisión Europea, órgano ejecutivo de la UE, decidirá su ratificación efectiva y su publicación en el Diario Oficial de la UE.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europea (PRAC) ha recomendado¹ la suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen **tetrazepam (Myolastan®)**. Esta recomendación no es definitiva y debe ser confirmada en las próximas semanas en el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda mientras tanto no sobrepasar los 7 días de duración en el caso de nuevos tratamientos, vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas e informar a los pacientes de que en tal caso acudan al médico y revisar de forma no urgente los posibles tratamientos con **tetrazepam** de duración mayor a una semana.

Como continuación de la Nota Informativa MUH (FV) 04/2013 sobre la revisión del balance beneficio-riesgo de **tetrazepam (Myolastan®)**, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las conclusiones y recomendaciones del Comité para

la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

En su última reunión celebrada entre los días 8 y 11 de abril, el PRAC ha evaluado los datos disponibles sobre tetrazepam en sus indicaciones autorizadas, en particular los referentes a las reacciones cutáneas notificadas en Europa y los publicados en la bibliografía.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el uso de tetrazepam se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves. Adicionalmente, se ha considerado que frente a este riesgo, los datos relativos a la eficacia clínica no son lo suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos.

Tomando como base estas conclusiones, el PRAC ha recomendado suspender la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen **tetrazepam**.

Dado que estos medicamentos tienen autorización nacional en todos los países en los que se encuentran disponibles, esta recomendación deberá ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas, en las próximas semanas. Se podrá consultar en la página web de jefes de Agencias de medicamentos de la UE: <http://www.hma.eu/cmdh.html>

Recomendaciones

Hasta que se alcance una decisión final sobre la suspensión o el mantenimiento de la autorización de comercialización de **tetrazepam** y considerando que las reacciones cutáneas graves suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento, como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No sobrepasar los 7 días de duración en el caso de iniciarse nuevos tratamientos.
- Vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas en los pacientes que inicien o que ya se encuentren en tratamiento con **tetrazepam**.
- Informar a los pacientes de que en el caso de aparición de una reacción cutánea acudan al médico.

- Revisar de forma rutinaria los posibles tratamientos prolongados en pacientes que utilizan actualmente **tetrazepam**, dado que los datos de que dispone la AEMPS indican un uso elevado, y en muchos casos prolongado, de **tetrazepam** en España.

Por último se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose realizar fácilmente a través de la web <https://www.notificaRAM.es>

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tetrazepam (Myolastan): actualización de la información sobre la revisión europea del balance beneficio-riesgo. Nota informativa MUH, 10/2013, 12 de abril de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_10-2013-tetrazepam.htm (consultado 06 mayo 2013).

RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®): RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El PRAC europeo ha recomendado realizar una evaluación del balance beneficio-riesgo del medicamento ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®) por eventos cardiovasculares, entre otros riesgos. En el periodo de espera no se recomienda utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica. La AEMPS recomienda, mientras tanto, restringir el uso de ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas y no iniciar el tratamiento en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Recientemente el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado la revisión del balance beneficio-riesgo de **ranelato de estroncio**, así como no utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica.

Esta recomendación debe ser confirmada en las próximas semanas en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda¹ mientras tanto

restringir el uso de **ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®)** a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas y no iniciar el tratamiento en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

En su última reunión celebrada entre los días 8 y 11 de abril, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos procedentes del último informe periódico de seguridad (IPS, en inglés PSUR) de **ranelato de estroncio**, el cual incluye nuevos datos que muestran un incremento de riesgo de infarto de miocardio.

La información evaluada por el PRAC procede de datos agrupados de ensayos clínicos realizados frente a placebo (aproximadamente 7.500 pacientes tratados con **ranelato de estroncio** o placebo). Estos datos muestran de forma global un incremento de riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio respecto a placebo sin que se observe un aumento en la mortalidad.

Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos para **ranelato de estroncio** de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (ver [Nota Informativa MUH \(FV\) 04/2012](#)), el PRAC ha concluido que se debería reevaluar con detalle su balance beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas y que mientras esta evaluación se lleva a cabo se deberían introducir las siguientes restricciones en las condiciones de uso de estos medicamentos:

- Limitar las indicaciones al tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres con alto riesgo de fractura.
- No utilizar **ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®)** en pacientes con:
 - antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
 - hipertensión arterial no controlada.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser valoradas en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Recomendaciones

La AEMPS informará de las conclusiones finales. Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Cuando se establezca un tratamiento con **ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®)**, se deben tener en cuenta las indicaciones mencionadas anteriormente.
- No iniciar el tratamiento o valorar cuidadosamente el mismo en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Por último, la AEMPS recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, pudiéndose realizar fácilmente a través de la web <https://www.notificaram.es>

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de infarto agudo de miocardio. Nota informativa MUH, 11/2013, 16 de abril de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.htm (consultado 06 mayo 2013).

AGENCIA BRITÁNICA ADVIERTE: ERRORES DE MEDICACIÓN POR CONFUSIÓN DE NOMBRES DE MEDICAMENTOS

La Agencia Británica de Medicamentos ha publicado recomendaciones para evitar la confusión entre nombres de medicamentos que son muy comunes: mercaptopurina y mercaptamina; sulfadiazina y sulfasalazina; risperidona y ropinirol; zuclopentixol decanoato y zuclopentixol acetato.

La Agencia Británica de Medicamentos (MHRA) ha publicado¹ recientemente advertencias sobre las confusiones recientes de las

que ha tenido conocimiento entre nombres de medicamentos, recomendando que se esté vigilantes, ya que se pueden producir errores potencialmente mortales. Recientemente ha tenido conocimiento de errores de medicación en pacientes que les han prescrito o suministrado el medicamento equivocado, como los que se listan a continuación, debido a la confusión entre estos productos con nombres similares.

Se debe tener especial cuidado al prescribir o dispensar estos medicamentos debido a que sus nombres pueden ser confundidos entre sí (que se conocen como medicamentos "look-alike, sound-alike", o LASA, es decir, que suenan o parecen iguales).

Recientemente, estos nombres de medicamentos se han confundido, lo que resultó en errores de medicación:

- Mercaptamina y Mercaptopurina
- Sulfadiazina y Sulfasalazina
- Risperidona y Ropinirol
- Zuclopenthixol decanoato y Zuclopenthixol acetato

Algunos de estos errores pueden ocasionar situaciones peligrosas y amenazantes para la vida del paciente. Anteriormente, la MHRA ya publicó² un recordatorio para no bajar la guardia en la prescripción de mercaptamina o mercaptopurina, con motivo de un niño de 9 meses de edad al que se le prescribió por error mercaptopurina en lugar de mercaptamina por su médico general. Después de 1 mes aproximadamente de tratamiento incorrecto, el niño ingresó en el hospital con pancitopenia, aunque afortunadamente el niño se recuperó completamente.

Se debe recordar que los medicamentos siguientes se usan para tratar diferentes pacientes o condiciones distintas:

Mercaptamina está indicado para el tratamiento de la cistitis nefropática probada.

Mercaptopurina está indicada en el tratamiento de la leucemia aguda.

Sulfadiazina está indicada en la prevención de la fiebre reumática.

Sulfasalazina está indicada en el tratamiento de la colitis ulcerosa severa y leve a moderada, y en el mantenimiento de la remisión; en la enfermedad de Crohn activa; y en artritis reumatoide.

Risperidona se utiliza en esquizofrenia y otras psicosis.

Ropinirol se usa en parkinsonismo y alteraciones relacionadas.

Zuclopenthixol acetate se usa en esquizofrenia y otras psicosis

Zuclopenthixol decanoato se usa en formulaciones de acción prolongada en pacientes con esquizofrenia en los que no es posible la terapia oral de mantenimiento.

Recomendaciones

Si los farmacéuticos tienen alguna duda acerca de cuál de estos medicamentos se trata, deberían ponerse en contacto con el médico antes de dispensar el medicamento. Los profesionales de salud deben permanecer vigilantes cuando se trata de estos nombres de medicamentos, que, o bien se parecen cuando se escribe o suenan igual. Además, se debe asegurar si el nombre del medicamento correcto se elige de las listas desplegables de una base de datos de prescripción o de receta electrónica.

Por último recuerda que se debe notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a los medicamentos, incluidas las derivadas de los errores de medicación, a la MHRA a través del Programa de Tarjetas Amarillas. En nuestro caso, la AEMPS ha puesto en marcha un sistema similar a través del portal <https://www.notificaram.es>.

Referencias

1. MHRA. Recent drug-name confusion: please be vigilant as lifethreatening errors may occur. Drug Safety Update April 2013 vol 6, issue 9: H1. Disponible en la web: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con267913.pdf> (consultado 06 mayo 2013).
2. MHRA. Drug Safety Update, October 2010. Disponible en la web: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON096800> (consultado 06 mayo 2013).

IMPORTANTE:

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

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

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

¿Cómo notificar? No olvide notificar cualquier **sospecha de RA** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente. **NUEVO MÉTODO:** se puede notificar a través del sitio web www.notificaRAM.es, y el sistema electrónico le hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación ciudadana.

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

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

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

10ª ACCIÓN CENTRADA EN PACIENTES CON TRASTORNOS GASTROINTESTINALES; SERVICIOS DE DISPENSACIÓN E INDICACIÓN FARMACÉUTICA

Con la distribución del material impreso a través de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos iniciamos la 10ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica; proyecto claramente profesional, constituido por un conjunto de Acciones anuales encaminadas a facilitar la difusión, integración e implantación de los Servicios de Atención Farmacéutica en nuestras farmacias. Puesto en marcha en coordinación con el Consejo General y con la colaboración de *Cinfa*.

Se trata de una propuesta metodológica de trabajo, homogénea y protocolizada que el Consejo General pone a disposición de todos los farmacéuticos que ejercen en las diferentes actividades relacionadas con los medicamentos y productos sanitarios. El objetivo es facilitar un uso responsable y seguro y, además, contribuir positivamente en la resolución de los problemas y/o resultados clínicos negativos que presenta el paciente, en relación con su medicación y su estado de salud.

Décimo Aniversario

El pasado 22 de octubre de 2012 este proyecto nacional, de práctica farmacéutica y formación continuada, cumplió diez años y, por ello, agradecemos vuestra colaboración haciéndonos partícipes de la celebración que tuvo lugar en el entorno del XVIII Congreso Nacional Farmacéutico en Santander. En él participaron los Presidentes del Consejo General y Cinfa, informando a los asistentes de algunas cifras, de las que vosotros sois los protagonistas (Figura 1).

Hemos conseguido que con la propuesta de **9 Acciones**, ejemplos o modelos de actuación basados en los procedimientos de los tres Servicios de Atención Farmacéutica consensuados por FORO AF, participéis **30.000 farmacéuticos** de todas las provincias españolas, y hayáis registrado **100.000 pacientes en el módulo de Atención Farmacéutica de Bot PLUS**.



Figura 1.

A lo largo de casi una década, hemos proporcionado la actualización farmacológica de varios grupos terapéuticos, tratamientos de diferentes problemas de salud relevantes. Hemos formado en la aplicación de los procedimientos de los Servicios de Dispensación de medicamentos y productos sanitarios, de Indicación Farmacéutica en problemas autolimitados y en el Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes con patologías crónicas. Y vosotros habéis trabajado en cada uno de estos Servicios a pacientes con diferentes tratamientos (estatinas, IECA/ARA II, analgésicos, antidepresivos, antidiabéticos orales, bifosfonatos, o con síntomas asociados al resfriado, dolor osteomuscular agudo, insuficiencia venosa en miembros inferiores o con interés en dejar de fumar), y que desconocían el correcto proceso de uso de los medicamentos al ser polimedicados o mayores, o mostraban falta de adherencia.

Además, hemos contado con la inestimable ayuda y **colaboración de numerosos profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes**. Ejemplo de esta práctica colaborativa son: Seh-Lelha, Sociedad de Farmacología, Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, la Fundación para la Diabetes, la Asociación de Enfermeras Expertas en Diabetes y Educación de Crónicos (ENFEDEC), la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), la Asociación Española Contra la Osteoporosis (AECO), el Grupo Triana, el Grupo Berbés, las farmacias comunitarias de Madrid y Donosti, y un largo etc.

Hemos alcanzado, en todos estos años, **valores de acreditación** muy importantes (entre 17 y 5,1 créditos), lo que reconoce la calidad del contenido formativo, el valor añadido de una actuación profesional aplicando los Servicios de AF en la Farmacia Comunitaria, el registro de las intervenciones en una herramienta informática (Bot PLUS), y el resultado adicional obtenido en cada Acción.

Y con vuestra inscripción y participación incondicional, hemos conseguido estas importantes cifras, que ponen de relieve nuestra labor asistencial en las farmacias.

Con esta nueva edición que tienes en tus manos **cerramos un ciclo de 2 lustros de trabajo, en constante evolución**, tanto en los materiales formativos como en su diseño y acceso. Desde la edición exclusivamente impresa, a la edición más tecnológica con sistema audiovisuales y digitales. Desde la primera pantalla gris de Bot PLUS a la más amigable en formato web.

Vosotros habéis estado recibiendo una permanente actualización formativa en farmacoterapia y procedimientos asistenciales, y es el momento de

aplicar esos conocimientos a la realidad cotidiana, a pesar de las circunstancias.

Nueva Acción

En la 10ª Acción del PEAFF nos vamos a centrar en **el paciente con trastornos gastrointestinales**, tanto en el que está diagnosticado y en tratamiento farmacológico para la úlcera péptica o la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), como en el que presenta síntomas autolimitados, como la diarrea o el estreñimiento. Con este objetivo, te proponemos una sistemática de actuación profesional para la aplicación efectiva de dos de los Servicios asistenciales: **el Servicio de Dispensación de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) y el de Indicación Farmacéutica en diarrea y estreñimiento**.

La 10ª Acción puede ponerse en práctica conjunta o individualmente, ya que para cada uno de los Servicios facilitamos de forma independiente la formación, la metodología y la acreditación correspondiente para el farmacéutico participante. Contaremos con la plataforma de formación *on line* de este Consejo General y de un material didáctico impreso para el farmacéutico y los pacientes que será distribuido desde los Colegios al iniciarse la Acción.

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

- **Semergen** (Sociedad Española de médicos de atención primaria), especialmente del grupo de trabajo de digestivo coordinado por Dr. Enrique Peña Forcada.
- **Foro de Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria**
- **Farmacia Comunitaria** del Dr. Mario Fernández Román, Madrid

Además el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha declarado esta Acción **“Actividad de Interés Sanitario”**. Y la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, a través de la Agencia Laín Entralgo, ha concedido:

- **12,2 créditos** a la actividad del Servicio de Dispensación.
- **11,9 créditos** a la Acción del Servicio de Indicación Farmacéutica.

IMPORTANTE; La Acción finalizará el 31 de octubre de 2013

¿Por qué pacientes con trastornos gastrointestinales?

Los trastornos gastrointestinales, como la úlcera gástrica, la dispepsia, la diarrea o el estreñimiento **son problemas de salud de consulta frecuente** a los agentes sanitarios, tanto en el entorno de la asistencia primaria (centros de salud y farmacias) como en la especializada.

Los datos de prevalencia disponible sobre los trastornos gastrointestinales son muy variables, en gran parte debido a que las definiciones utilizadas en los diferentes estudios no son homogéneas.

En España hay datos significativos, como muestran los siguientes valores:

- El 24% de la población ha presentado síntomas de dispepsia en los últimos 6 meses.
- Un 27% de las personas que presentan síntomas gastrointestinales superiores se automedican con antiácidos y/o antagonistas de los receptores H2 (anti-H2).
- Entre el 5 y el 10% de la población (del 10 al 20% en las personas infectadas por *Helicobacter pylori*), presenta úlcera péptica.
- Aproximadamente, sin diferenciar sexos, el 20% de la población que vive en la comunidad y un 50% de los que están institucionalizados, padecen estreñimiento.
- El valor estimado de gasto de los IBP facturados a la Sistema Nacional de Salud en 2012, en número de unidades, asciende a 70.000.000, lo que supone el 7,72% del total de prescripciones, con un valor económico que asciende a 437.747.233,23 €.
- Además hay un elevado número de pacientes que no van al médico porque los síntomas que manifiestan son trastornos leves y acuden a la farmacia solicitando antiácidos, antagonistas de antiseoretos o IPB como Pantoloc® o Normogastrol®.

A nivel internacional, según la OMS y la UNICEF, hay alrededor de 2.000 millones de casos de enfermedad diarreica en el mundo cada año, y 1,9 millones de niños menores de 5 años, fallecen a causa de diarrea anualmente.

Aunque medir su impacto económico es complicado, tales cifras permiten sugerir que se trata de trastornos frecuentes que afectan a un número importante de pacientes y, por tanto, asumir que su manejo consume una cantidad de recursos a tener en cuenta. Una parte importante de los pacientes que se ven aquejados por estos trastornos ni siquiera acude al médico, por considerar que se

trata de procesos leves. En el mejor de los casos preguntan al farmacéutico y, en el peor, se automedicarán sin mediar consulta alguna.

Nuestra intervención profesional en el Servicio de Dispensación de los tratamientos prescritos específicamente a pacientes con úlcera péptica, como son los IBP, o en el Servicio de Indicación Farmacéutica ante el estreñimiento o la diarrea aguda, **es una garantía esencial para optimizar entre la población el conocimiento del uso de los medicamentos, maximizar la adherencia y garantizar la máxima efectividad y seguridad, minimizando los resultados negativos asociados a los medicamentos (RNM), o derivando al médico** en el caso de que el paciente refiera alguno de los criterios de derivación consensuados, en este caso con **Semergen**.

Material

En esta ocasión, la documentación impresa (Figura 2) está compuesta por:

- **la Guía rápida para los Servicios de Atención Farmacéutica al paciente con trastornos gastrointestinales y**
- **un material divulgativo; Recomendaciones dietéticas y estilo de vida a pacientes con trastornos gastrointestinales.** Editado en formato cuadernillo contiene la triple posibilidad de elegir información sobre el tratamiento no farmacológico para: la diarrea aguda, el estreñimiento y la dispepsia ocasional.

Por otro lado, utilizando la contraseña personal de acceso a la plataforma de formación on line (Figura 3 www.portalfarma.com), podrás acceder

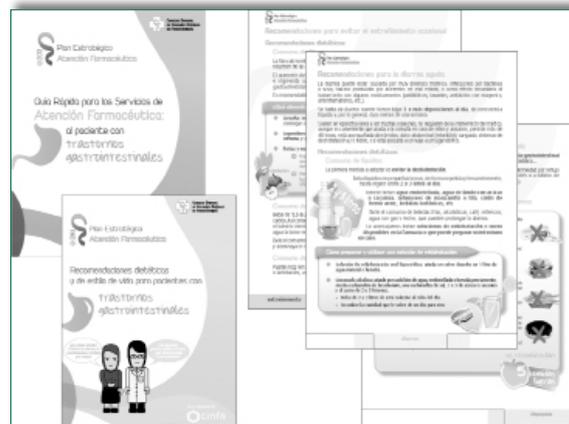


Figura 2. Material impreso de la 10ª Acción

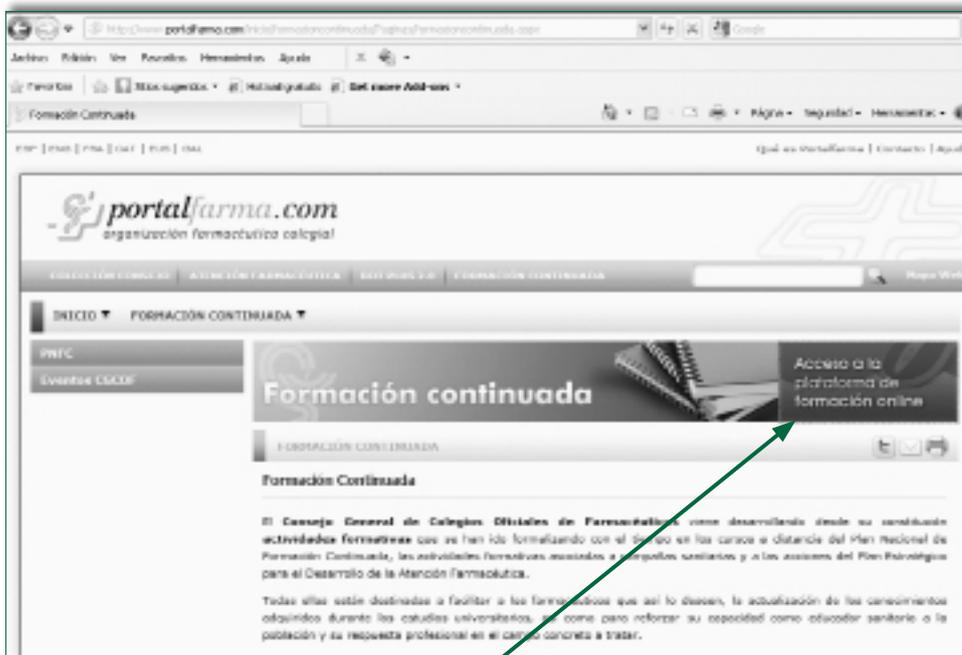


Figura 3. Acceso a la plataforma de formación

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

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

- Guía Rápida para los Servicios de Atención Farmacéutica a paciente con trastornos gastrointestinales
- Material de información al paciente
- Guía Farmacoterapéutica de trastornos gastrointestinales.



- Guía práctica para el Servicio de Dispensación de IBP.



- Guía práctica para el Servicio de Indicación Farmacéutica en diarrea y estreñimiento.



- Guía de Generalidades: manual manejo de Bot PLUS 2.0



- Cuestionarios de evaluación de la Acción del Servicio de Dispensación.
- Cuestionario de evaluación de la Acción del Servicio de Indicación Farmacéutica.
- Acceso especial para enviar los casos desde Bot PLUS.

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

- El desarrollo de casos asociados a los Servicios al paciente con trastornos gastrointesti-

nales y su registro en el módulo de Servicios de AF de Bot PLUS2.0 de forma interactiva.

- Elaboración de nuevos vídeos de farmacia práctica, en los que se aplican los procedimientos en casos concretos correspondientes a cada uno de los Servicios y en la práctica diaria de una farmacia.

Con esta doble Acción estamos facilitando un modelo de aplicación efectiva de los conocimientos adquiridos en la formación de los Servicios asistenciales en la farmacia, centrándonos en el paciente, que necesita o utiliza medicamentos para los trastornos gastrointestinales, diagnosticados o autolimitados.

NOVEDAD

Este año 2013, hemos incluido la opción complementaria de llevar en paralelo un proyecto de investigación centrado en la **“Adherencia y el Conocimiento del tratamiento con IBP entre la población usuaria”**.

Este proyecto se enmarca dentro de RIFAC (Red de Investigación en Farmacia Comunitaria), cuya finalidad es conseguir demostrar el valor asistencial de la Farmacia Comunitaria, con farmacéuticos que voluntariamente acepten el compromiso del investigador.

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



Información de interés

Para optar a la acreditación son dos los requisitos indispensables:

- Superar cada uno de los cuestionarios de evaluación correspondientes a cada Servicio, antes del 31 de octubre 2013; superando un mínimo de 11 de las 15 preguntas (el 70% del total)
- Registrar y remitir desde Bot PLUS un número mínimo de casos, antes del 31 de octubre 2013:
 - 5 relacionados con el Servicio de Dispensación de IBP
 - 5 relacionados con el Servicio de Indicación Farmacéutica en diarrea y estreñimiento ocasional

Cronograma de la Acción

CRONOGRAMA DE LA ACCIÓN	
Abril - Mayo 2013	Inicio de la Acción Distribución del material y claves de acceso a la plataforma de formación on line
Mayo - Septiembre 2013	Organización de Talleres prácticos AF y Mixtos Bot PLUS 2.0 Superación de cuestionarios y remisión casos desde Bot PLUS, a través de la plataforma on line
31 Octubre 2013	Finaliza la Acción y RIFAC: Conocimiento y Adherencia de los pacientes al tratamiento con IBP
Noviembre 2013	Remisión listado de farmacéuticos a acreditar al Consejo General
Diciembre 2013	Envío de Diplomas a COF Publicación de resultados iniciales

Hiperpigmentación y fotoenvejecimiento cutáneo

CONCEPTO

La **hiperpigmentación de la piel** se manifiesta fundamentalmente como manchas cutáneas oscuras. En la mayor parte de los casos supone una alteración de carácter benigno, que cursa con un cambio en la coloración de la piel que no es cosméticamente aceptable para algunas personas. Este tipo de manchas suelen implicar un leve oscurecimiento de la piel, que en ningún caso debe ser confundido con los lunares u otras formaciones intensamente oscuras que, de carácter benigno o maligno, pueden afectar a la piel. Adicionalmente, la piel puede experimentar un conjunto de alteraciones en la estructura, función y apariencia, como resultado de la exposición prolongada o repetida a la radiación ultravioleta (UV) del sol o a otras fuentes ultravioletas. Este proceso es conocido como **fotoenvejecimiento cutáneo**, fotodaño o dermatoheliosis.

La piel está formada por tres capas, muy diferentes en estructura y función, pero íntimamente

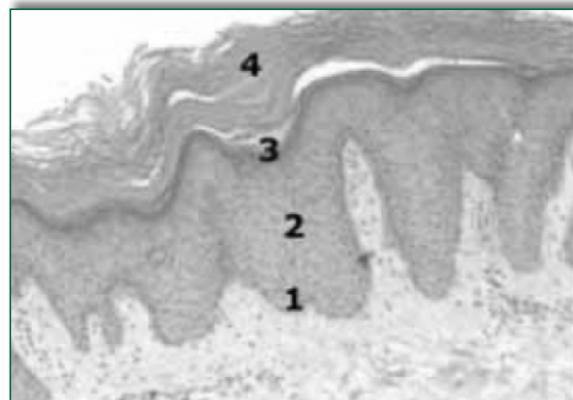
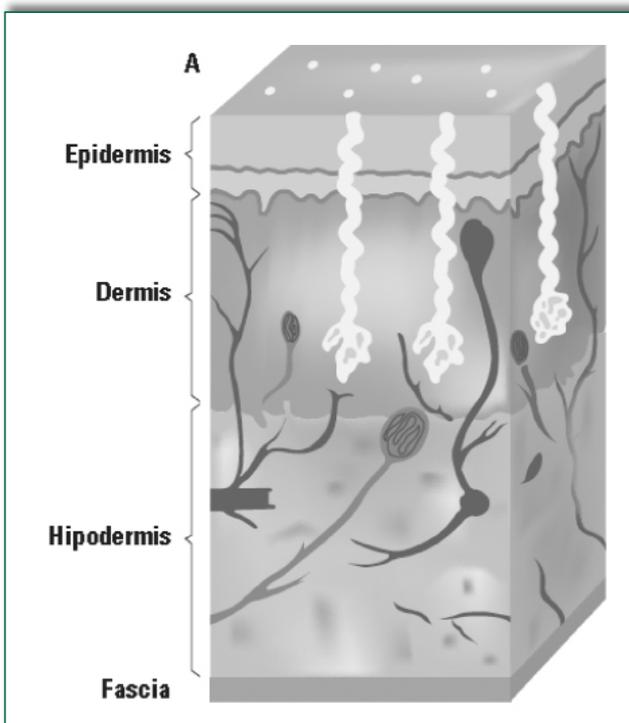
relacionadas entre sí: la epidermis, la dermis (o corion) y la hipodermis (grasa). La capa más superficial o externa de las tres es la **epidermis**. Por su parte, la **dermis** es la capa intermedia, y la **hipodermis** es la más profunda y la de mayor peso; esta última está formada fundamentalmente por tejido adiposo, lo que le confiere un papel principal en la regulación de la temperatura corporal.

La piel se encuentra formando un conjunto relativamente homogéneo gracias a la existencia de fibras colágenas, que la mantienen unida a la **fascia**, la membrana superficial que recubre a los músculos, proporcionando una gran solidez que opone una intensa resistencia a las fuerzas de desplazamiento tangencial.

La separación entre epidermis y dermis viene determinada por una línea ondulada donde se sitúan las papilas dérmicas y las crestas epidérmicas. Toda la estructura de la piel se sustenta sobre el tejido conectivo fibroso de las fascias y aponeurosis musculares, a las que se une para dar soporte y resistencia a la envoltura cutánea que cubre el cuerpo humano.

La estructura de la epidermis es la de un epitelio de cubierta poliestratificado, es decir, formado por varios estratos o capas de células epidérmicas, denominadas **queratinocitos**. Desde la profundidad a la superficie, los estratos son:

- Basal (el más profundo, indicado con el 1 la figura).
- Espinoso (2).
- Granuloso (3).
- Córneo (el superficial, 4).



El estrato córneo de las palmas de las manos y de las plantas de los pies es muy grueso y contiene una subcapa llamada *stratum lucidum* o capa transparente. El grosor de la epidermis es variable, y depende de la zona corporal: desde los 30 μm para la epidermis de los párpados hasta los 0,2 mm (200 μm) para la epidermis plantar.

La capa basal forma una hilera de células (queratinocitos basales) colocadas en una línea ondulada, en contacto con la dermis (de color más pálido) y formando con ella una sólida unión dermo-epidérmica, en la que la dermis se introduce en la epidermis configurando ensenadas llamadas *papilas dérmicas*, y en donde la epidermis parece introducirse hacia la dermis formando cabos o salientes denominados *crestas epidérmicas*. Esta morfología en la unión entre dermis y epidermis produce una mayor superficie de contacto entre ambas y confiere una mejor resistencia.

Los queratinocitos del estrato espinoso son poliédricos, están dispuestos en columnas y se unen por medio de unas estructuras que adosan las membranas celulares entre sí: son los *desmosomas*. Éstos aparecen como pequeñas espinas (*espículas*) en la superficie de los queratinocitos, lo que da a este estrato el nombre de *espinoso* (y a estos queratinocitos se los llama *acantocitos*). Por su parte, el *estrato granuloso* recibe ese nombre por la aparición, dentro de los queratinocitos, de gránulos que se tiñen intensamente y que representan el producto proteínico celular, la **queratohialina**. Los queratinocitos segregan al espacio extracelular una sustancia de naturaleza fosfolipídica asociada a mucopolisacáridos ácidos que evita la pérdida de agua.

Sobre el estrato granuloso se disponen el *estrato córneo*, en donde ya no se aprecian claramente los límites celulares, y las células epidérmicas pierden el núcleo. El estrato córneo aparece muy compacto en las regiones de piel que pertenecen a las palmas de las manos y a las plantas de los pies.

Toda la epidermis se genera de la división celular de los queratinocitos basales, que al proliferar se sitúan unos encima de los otros y sufren un proceso de queratinización progresivo hasta llegar a la superficie, en donde se descaman y se pierden. Un ciclo celular completo, desde que una célula del estrato basal se divide dando lugar a otra y ésta llega a la superficie y se pierde por

descamación, tiene una duración variable, de entre 52 y 75 días. Es el **ciclo de recambio epidérmico**. Este ciclo está acelerado en diversas condiciones fisiopatológicas: dermatitis seborreica (caspa), psoriasis, etc.

Además de los queratinocitos, en la epidermis están presentes los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. Los **melanocitos** son células pigmentarias; es decir, producen y segregan un pigmento de color castaño llamado *melanina*. Estas células se localizan entre los queratinocitos del estrato basal, en una proporción de un melanocito por cada veinte queratinocitos, aproximadamente. Su producto de secreción, la melanina, lo transfieren a las células epidérmicas, que lo incorporan a su citoplasma. Los melanocitos proceden originalmente de los labios de la cresta neural embrionaria, desde donde emigran hacia la piel de todo el cuerpo, quedando acumuladas en algunos lugares, donde dan lugar a los **nevus pigmentarios** o **lunares**.

Por su parte, las **células de Langerhans** aparecen como células de citoplasma claro, entre los queratinocitos del estrato espinoso. Proceden de la médula ósea y son células que pertenecen al sistema inmunitario; actúan como presentadoras de antígenos a los linfocitos. Finalmente, las **células de Merkel**, cuyo origen embrionario no está claro, tienen capacidad para producir aminas biógenas y péptidos, situándose próximas al estrato basal, en inmediata relación con terminaciones nerviosas sensitivas no revestidas de mielina.

Uno de las funciones más relevantes de piel es proteger al organismo frente a radiaciones, fundamentalmente la solar. La luz ultravioleta natural procedente del solo comprende un conjunto de radiaciones electromagnéticas que en el espectro solar conocemos por ultravioleta A o UVA (las que tienen una mayor longitud de onda y son, por lo tanto, menos peligrosas), las B o UVB (intermedias) y las C o UVC (las de menor longitud de onda y más peligrosas). La mayor parte de radiación ultravioleta solar es filtrada por la capa de ozono y las nubes; por consiguiente, no llega a nuestra piel. Por el contrario, un día despejado o habitar en zonas donde se observa adelgazamiento de la capa de ozono permiten que una mayor cantidad de radiación ultravioleta alcance nuestra piel.

La luz ultravioleta produce enrojecimiento (eritema) y pigmentación de la piel. Si el estímulo

es mayor, provocará una quemadura aguda o un daño en el ADN nuclear que puede evolucionar hacia un cáncer cutáneo. Sin embargo, la piel posee un mecanismo de defensa frente a la radiación ultravioleta solar que está fundamentado en la producción de melanina por los melanocitos. Esta melanina, incorporada al citoplasma de los queratinocitos, se sitúa encima del núcleo celular, a modo de sombrilla protectora, sirviendo de pantalla para prevenir los efectos nocivos de la radiación ultravioleta.

La coloración cutánea representa un agregado de la luz reflejada, cuyas longitudes de onda dependen fundamentalmente de la presencia de cuatro **biocromos**. Dos biocromos se encuentran en la epidermis, la *melanina* (de color pardo, con amplia absorción en los rangos de luz ultravioleta y visible) y los *carotenoides* (amarillo). Los otros dos biocromos se encuentran en la dermis, la *oxihemoglobina* (rojo brillante, localizada principalmente en las arteriolas y capilares de la capa papilar) y la *carboxihemoglobina* o hemoglobina reducida (color rojo azulado, presente en el plexo venoso subpapilar).

La melanina da un tinte bronceado, pardo y negro a la piel. Cuando la epidermis es amelanótica, como en la piel albina, es mucho más clara de lo normal. Puede observarse un color rojo intenso porque la oxihemoglobina de los capilares no es enmascarada por la melanina. Por el contrario, en las epidermis intensamente melanizadas, los lechos capilares y arteriulares son difíciles o imposibles de observar y también es imposible observar la coloración azul rojiza de la hemoglobina reducida. Inversamente, cuando la piel contiene menos melanina son visibles las venas azules.

Los carotenoides están estructural y funcionalmente relacionados con la vitamina A (retinol/ácido retinoico) y proceden de la ingestión de frutas y otros vegetales (zanahoria y tomate, principalmente). Se localizan en el estrato córneo, las glándulas sebáceas y la grasa subcutánea y sólo contribuyen en forma marginal a la coloración normal de la piel. Sin embargo, la ingestión excesiva de alimentos ricos en carotenoides o el uso de productos cosméticos con alto contenido en los mismos, puede conferir un tinte amarillo característico a la piel, especialmente en áreas con estrato córneo grueso, como palmas de las manos y plantas de los pies.

Las arterias contienen aproximadamente un 95% de oxihemoglobina, los capilares un 70%

y las venas un 50%. Por lo tanto, el color rojo o azul de la coloración cutánea dependerá del grado de dilatación o constricción de las arteriolas y y del flujo sanguíneo a través de los capilares, así como de los porcentajes relativos de oxihemoglobina y hemoglobina reducida, y de la cantidad total de hemoglobina. El color de la oxihemoglobina se aprecia más fácilmente en áreas con estrato córneo delgado o ausente, como labios y mucosas. Cuando el flujo arterial cutáneo y la perfusión capilar son elevados, existe un predominio de oxihemoglobina visible de color rojo brillante y el área tiene una coloración roja, como las palmas, las plantas, la cabeza y el cuello. Cuando los capilares están escasamente desarrollados y el plexo venoso subpapilar es prominente, el área parece menos roja, como la porción inferior del tronco y las superficies dorsales de los pies.

La dilatación de las arteriolas aumenta el flujo sanguíneo capilar y existe más oxihemoglobina en la dermis papilar, imponiendo un color rojo a la piel. La vasoconstricción crea el efecto opuesto, con disminución del flujo sanguíneo capilar y una coloración cutánea pálida. Cuando la sangre contiene 5 g/dl o más de hemoglobina reducida predomina el color azul en la piel; este cambio de color se denomina **cianosis**. Cuando los niveles de hemoglobina están notablemente reducidos, como en la anemia, la piel parece pálida, especialmente en la cara y en los lechos ungueales. El tejido conectivo de la dermis también puede contribuir a la "blancura" de la piel en personas de pigmentación clara.

La **hiperpigmentación cutánea** se puede manifestar de muy diversas maneras. La más común y, probablemente más deseada, es el propio bronceado, producido como consecuencia de un oscurecimiento generalizado y homogéneo de la piel, que permite adquirir una tonalidad morena estéticamente muy apreciada por muchas personas. Sin embargo, cuando el oscurecimiento de la piel no es homogéneo y se manifiesta en forma de manchas de mayor o menor tamaño, son muchas las personas que desean eliminar tales manchas o, al menos, reducir el contraste con el resto de la piel. Al margen del bronceado, natural o artificial, las principales manifestaciones de hiperpigmentación cutánea benigna de la piel son:

- **Hiperpigmentación postinflamatoria:** Es la causa más común de hiperpigmentación

y suele aparecer tras ciertos procesos que implican una irritación o inflamación de la piel, como por ejemplo un episodio de acné.

- **Melasma** (cloasma): Se manifiesta como placas de pardo-oscuras, bien delimitadas, simétricas, localizadas en la cara (generalmente en la frente, las sienes y las prominencias malares). Suele afectar a mujeres gestantes, de ahí que también se le conozca como “máscara del embarazo”, y a aquellas que usan anticonceptivos hormonales. No obstante, también puede aparecer en mujeres no gestantes y en varones de piel oscura. La hiperpigmentación asociada a la gestación desaparece lentamente y de forma incompleta después del parto o cuando se interrumpe el uso o la producción de estrógenos.
- **Pecas** (efélides): Las pecas son pequeñas áreas cutáneas muy repartidas en la piel en la que los melanocitos son más activos, provocando una coloración más intensa que la circundante. Se producen más habitualmente en personas de piel muy clara, especialmente durante la infancia y adolescencia, como consecuencia de una reacción defensiva de la piel frente a la radiación ultravioleta.
- **Lentigo solar**: Son manchas oscuras de color marrón, de 1 a 3 cm de diámetro que se producen en pieles expuestas de forma reiterada al sol. Es típico de las personas de edad avanzada, ya que es un fenómeno de carácter aditivo, y es mucho más común en personas que desarrollan sus actividades cotidianas al aire libre (agricultores, etc.). En ocasiones reciben el nombre de *manchas hepáticas* y, en contraste con las pecas y el melasma, no desaparecen durante el invierno, sino que persisten durante todo el año.

La piel del niño presenta notables diferencias con la del adulto y el anciano, sobre todo en la prolongación de la vida media celular y en una gran elasticidad de la piel. En los niños existe predisposición al eritema, a la exudación y a la formación de ampollas. Las glándulas sudoríparas apocrinas permanecen inactivas hasta la pubertad; llegado ese momento, la distribución del vello corporal es diferente según el sexo a considerar.

Respecto a los cambios evolutivos en la piel, hay que considerar dos tipos. De un lado, los producidos por el propio desgaste del material biológico, inevitable, que produce el paso del tiempo: el **envejecimiento cronológico**. Y de otra parte, el producido por la acción solar. Este último tiene expresiones clínicas mayores y se denomina **fotoenvejecimiento cutáneo**.

Los principales cambios que se detectan con la edad implican tanto a la morfología como a la función, e incluyen sequedad, formación de arrugas, laxitud de la piel y aparición de neoplasias benignas y malignas. Se reduce el recambio celular, la respuesta a las agresiones, la percepción sensorial y la producción de sudor, de sebo y de vitamina D. Disminuye la protección inmunológica y la termorregulación. En la epidermis se reduce su espesor, la forma y el tamaño de los queratinocitos es variable, puede haber atipia celular, menos melanocitos y células de Langerhans. La dermis disminuye un 20% de su volumen, hay menos fibroblastos, menos células cebadas, disminuyen los vasos y se acortan las asas capilares en las papilas dérmicas; asimismo, las terminaciones nerviosas y los receptores son menos frecuentes.

El pelo se despigmenta (canicie), perdiéndose progresivamente, o se convierte en pelo velloso. En algunas localizaciones, sin embargo, aparece *de novo* o aumenta, como en las zonas de la oreja próximas al meato auditivo o las *vibrissas* del vestíbulo nasal. Las glándulas disminuyen en tamaño, número y función. Las láminas ungueales sufren modificaciones en el crecimiento y adquieren formas anormales. Aparecen lesiones como *acrocordones* (pequeños tumores benignos formados por fibras de colágeno y vasos sanguíneos rodeados de una delgada capa de piel) en la cara, cuello, axilas, párpados o regiones inguinales, así como *queratosis seborreicas* o *hiperplasia sebácea senil*.

El fotoenvejecimiento cutáneo está producido por daño solar crónico de la piel. El efecto que la luz del sol causa sobre la piel depende de las diferencias propias de cada individuo; esto incluye la capacidad personal de reparación del daño producido. La mayoría del daño solar se aprecia en personas de piel blanca, asociada a colores claros en el pigmento del iris ocular, que han abusado de exposición solar por ocio o trabajo y que se expresa en el cuero cabelludo, cara, pabellones auriculares, cuello, dorso del tronco y superficies extensoras de las extremidades. Las diferencias en cuanto al sexo reflejan las variacio-

nes en costumbres, trabajos, utilización de ropas y fotoprotección, aunque la producción sebácea y el espesor de la epidermis también cuentan.

Los cambios asociados al fotoenvejecimiento se superponen a los causados por el propio envejecimiento cronológico y, por ello, es difícil separar ambos procesos, siendo responsables ambos, en diversa medida, de la mayor parte de las condiciones no deseadas de la apariencia de la piel.

La piel envejecida que ha sido protegida de la exposición al sol suele ser delgada y, aunque haya perdido parte de su elasticidad, por lo demás casi no presenta manchas y su tacto es suave. Frente a ello, la piel fotoenvejecida, como la de cara, orejas, cuello, manos y antebrazos, presenta arrugas finas y profundas (más de 1 mm), asperezas, laxitud, color amarillento, hiperpigmentación moteada (decoloración despereja de la piel) y telangiectasia (vasos sanguíneos dilatados).

EPIDEMIOLOGÍA

La aparición de manchas cutáneas afecta prácticamente a la totalidad de las personas mayores, aunque la extensión, intensidad, zona corporal y edad de aparición puede variar en grado notable. Concretamente, más del 90% de las personas caucásicas de más de 50 años presenta manchas cutáneas. Los dermatólogos consideran que dos tercios de las manchas cutáneas se deben al sol, mientras que solo una de cada seis estaría asociada al proceso de envejecimiento. Sin embargo, el fotoenvejecimiento puede afectar a personas cronológicamente jóvenes y, en este sentido, en un estudio realizado en Australia se describieron cambios en la textura de la piel por fotoenvejecimiento de moderado a grave en el 72% de los hombres y el 47% de las mujeres de menos de 30 años de edad.

La incidencia de fotoenvejecimiento en las poblaciones europeas y norteamericanas es del 80-90%. Sin embargo, en la piel asiática, las arrugas no se perciben fácilmente hasta cerca de los 50 años de edad, e incluso no son tan acentuadas como en la piel blanca de edad similar. Asimismo, los asiáticos y los caucásicos presentan diferentes fenotipos de fotoenvejecimiento; de hecho, en chinos y japoneses el fotoenvejecimiento aparece principalmente mediante lesiones pigmentadas oscuras, tales como lentigos actínicos y queratosis seborreicas pigmentadas de superficie plana, siendo las arrugas son un problema menor. Hay

poca información para la piel negra, aunque parece que el fotoenvejecimiento es un problema claramente menor las personas de raza negra.

ETIOLOGÍA

Los pigmentos responsables del color natural de la piel son la hemoglobina (en sus formas oxidada y reducida), los carotenoides y, especialmente, la melanina. La melanina es sintetizada en los melanocitos a través de un proceso bioquímico que es catalizado principalmente por el enzima *tirosinasa*. Existen dos tipos de melanina:

- **Eumelanina:** La principal responsables del color de la piel, de los ojos (iris) y del pelo. Su tono es marrón, tanto más intenso cuanto mayor es su producción, que está regulada genéticamente, aunque puede influirse por acción del sol (exposición a la radiación ultravioleta).
- **Feomelanina:** Presente en los individuos de piel muy clara, a los que proporciona un tono rojizo o anaranjado al pelo. Suelen ser personas de ojos claros (verdes, especialmente) y las formaciones pecosas son muy habituales, en ocasiones extensas, siempre en zonas de cuerpo que en algún momento han estado expuestas al sol.

Básicamente, las alteraciones de la pigmentación cutánea son provocadas a través de tres mecanismos:

- Aumento o disminución de la producción de melanina por los melanocitos.
- Aumento o disminución del número de melanocitos.
- Localización anormal de la melanina o de los melanocitos dentro de la dermis.

El aumento en el depósito de melanina se puede deber a alteraciones hormonales (enfermedad de Addison, embarazo, uso de anticonceptivos hormonales). La hiperpigmentación también se puede producir por el depósito de hierro, en la hemocromatosis, o de plata (argiria), por trastornos del metabolismo de los pigmentos (porfiria cutánea tarda), así como en cuadros de deficiencia vitamínica de tipo B (pelagra, etc.), esclerodermia y acantosis. Al margen de los ya

comentados estrógenos y anticonceptivos hormonales, existe un buen número de medicamentos capaces de producir reacciones de hiperpigmentación cutánea. Entre ellos cabe destacar a:

- Amiodarona.
- Betaxolol.
- Bleomicina.
- Carotenoides (betacaroteno, especialmente).
- Ciclofosfamida.
- Cloroquina y otros agentes antimaláricos.
- Fenotiazinas (clorpramazina, etc.)
- Minociclina (y, en menor medida, otras tetraciclinas).
- Progesterona.
- Quinidina.
- Sales de selenio.

Las causas del fotoenvejecimiento también son multifactoriales. La incidencia del fotoenvejecimiento depende, además de la edad cronológica, del sexo, del fototipo y color de la piel, y de la ubicación geográfica. Esencialmente, las pieles más claras y menos pigmentadas tienen mayor riesgo de fotoenvejecimiento y de otros problemas de piel provocados por el sol, incluidas las diversas formas de cáncer cutáneo.

La exposición excesiva a la radiación ultravioleta, por ejemplo, al tomar sol, contribuye a que se produzcan efectos adversos como quemaduras solares y supresión de la inmunidad celular a corto plazo, y fotoenvejecimiento y cáncer de piel a largo plazo. En los hombres, el fotoenvejecimiento se asocia con ocupaciones y actividades al aire libre. También existe una asociación entre el grado de tabaquismo y las arrugas faciales tanto en hombres como en las mujeres. Se ha demostrado que el tabaquismo causa una disminución aguda en el flujo sanguíneo capilar y arteriolar en la piel, lo que quizás daña los componentes del tejido conectivo que son importantes para mantener la integridad de la piel. En las mujeres posmenopáusicas, se considera que la deficiencia de estrógenos es un factor importante que contribuye a la formación de arrugas.

TRATAMIENTO

La incidencia de los riesgos cutáneos de la radiación ultravioleta, tanto a corto como a largo

plazo, se puede reducir hasta en un 80% durante la vida de una persona, si se aplican adecuadamente filtros solares sobre la piel desde los seis meses hasta los 18 años de edad.

Aunque antes se creía que el envejecimiento de la piel y el fotoenvejecimiento eran irreversibles, actualmente se considera que algunos preparados tópicos y procedimientos quirúrgicos pueden mejorar el daño de la piel relacionado con la edad. Es más, en muchos casos, las áreas afectadas por hiperpigmentación cutánea recuperan su tono normal de forma espontánea al cabo de unas semanas o meses tras haber aparecido. En general, cuanto más extensa y profunda sea la zona afectada tanto más complicado y largo será el tratamiento preciso.

Lo más importante del tratamiento de la hiperpigmentación cutánea es evitar una exposición prolongada al sol. Existe una considerable variación individual a la respuesta al tratamiento, aunque en general la mayoría de los pacientes responden de forma satisfactoria a algunos de los tratamientos. No obstante, es frecuente requerir largos períodos de tratamientos (hasta un año, en ocasiones) e incluso la combinación de varios medicamentos para alcanzar un éxito cosméticamente aceptable.

Los fármacos más empleados son:

- **Hidroquinona:** Constituye el tratamiento más tradicional de la hiperpigmentación cutánea, hasta el punto de que se incluyó durante algún tiempo en ciertos cosméticos, aunque actualmente se ha restringido tal uso. Se utiliza habitualmente en concentraciones del 2%, ya que con concentraciones superiores (hasta un 5%) pueden producirse alteraciones de la pigmentación cutánea y otros efectos adversos más serios, aunque eventualmente los resultados terapéuticos pudieran ser superiores. La hidroquinona tiene un mecanismo de acción complejo, aunque primariamente actúa inhibiendo la *tirosinasa*. Como consecuencia de ello, provoca una alteración de los melanosomas, lo que puede ocasionar un descenso de la producción o un incremento de la degradación de estos orgánulos, o ambos procesos al tiempo. Además, es capaz de producir efectos necróticos sobre los melanocitos. La hidroquinona interfiere sólo con la formación de nueva melanina, por lo que el efecto despigmentante es sólo temporal y no inmediato, ya que la produc-

- ción de melanina se reactiva cuando se interrumpe el tratamiento.
- **Corticosteroides:** Se emplean preparados de baja potencia, generalmente en asociación con otros tratamientos, con el fin de reducir los efectos adversos. Concretamente, asociados a hidroquinona incrementan la eficacia y la irritación de ésta. Los corticosteroides tienen un leve efecto inhibidor de la *tirosinasa*.
 - **Retinoide:** Producen efectos biológicos como consecuencia de la modificación de la expresión del ADN celular tras la unión con receptores nucleares específicos (RAR y RXR); tras esta unión se altera la diferenciación y proliferación celular.
 - **Tretinoína** o *ácido trans-retinoico* (forma ácida de la vitamina A), aplicado en forma tópica, resulta especialmente efectivo en el tratamiento de la hiperpigmentación postinflamatoria en el lentigo asociado a fotoenvejecimiento. Actúa inhibiendo la producción de melanina. Es algo irritante para la piel, aunque actualmente se dispone de preparaciones aceptables. Se aconseja comenzar con preparados poco concentrados (0,025%), aumentando la frecuencia de aplicación y la concentración del preparado de forma paulatina (cada dos semanas), según el nivel de tolerancia. Puede usarse en combinación con hidroquinona y/o corticosteroides. Por otro lado, el tretinoína mejora los cambios de la piel (arrugas finas y profundas, asperezas, pecas y pigmentación) asociados con la exposición prolongada al sol. Las mejorías más importantes se obtienen con las concentraciones más elevadas de tretinoína, aunque a expensas de una mayor irritación local.
 - También **tazaroteno** (un retinoide sintético) e **isotretinoína** (ácido cis-retinoico) tienen cierta utilidad en pieles fotoenvejecidas en la cara, pero también a expensas de la irritación de la piel; de hecho, no está autorizada la indicación en fotoenvejecimiento en para ninguno de ellos. Por otro lado, la efectividad de la tretinoína al 0,05% puede ser considerada equivalente a la del tazaroteno al 0,05-0,1%, pero es mejor tolerada que éste.
 - **Acido azelaico:** Ha sido utilizado en concentraciones del 20%, en cuadros de hiperpigmentación postinflamatoria. Inhibe la *tirosinasa* y entre sus ventajas puede citarse que no provoca fotosensibilidad ni cambios residuales en la piel. Sus efectos son aditivos con los de la tretinoína. En este sentido, se ha sugerido que el empleo más racional de esta combinación implicaría, la utilización del ácido azelaico por las mañanas y la tretinoína por las noches. No obstante, oficialmente solo está aceptada la indicación terapéutica del ácido azelaico en acné vulgar y en rosácea.
 - **Alfa hidroxiácidos:** Los más empleados son el **ácido láctico** y el **ácido glicólico**, en concentraciones del 8% al 15%. Se emplean fundamentalmente en hiperpigmentación postinflamatoria, lentigo y melasma. Estos ácidos actúan alterando la cohesión de las células córneas, favoreciendo la descamación y la dispersión de los gránulos de melanina. Suelen requerir tratamientos muy prolongados. Por su parte, es dudosa la efectividad de los hidroxiácidos en pieles fotoenvejecidas.
 - **Acido tricloroacético:** Es empleado fundamentalmente en lentigo solar, en concentraciones muy variadas que van desde el 15% hasta el 75%. Tiene un efecto descamante y se emplea en ocasiones asociado al ácido láctico y al ácido salicílico. No se aconseja su uso en pacientes con piel oscura, ya que puede provocar un efecto descamante más intenso. Actualmente no está disponible en España en ningún medicamento de origen industrial.
 - **Nitrógeno líquido:** Produce resultados especialmente buenos en casos refractarios, ya que los melanocitos son especialmente sensibles al frío. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que puede dar lugar a la pérdida permanente de color en la zona tratada.
 - **Láser:** Es un tratamiento altamente eficaz y además no produce ninguna coloración anormal en el área tratada. El más empleado en esta indicación es el de CO₂. Hay datos clínicos que demuestran una importante mejoría e en las arrugas del labio superior. Se considera igualmente eficaz a la dermoabrasión, aunque parece que el láser produce más irritación (eritema).
- Hay un amplio grupo de nuevos despigmentantes en proceso de desarrollo que centran su

acción en retrasar el proceso de melanogénesis, reforzando el control de la migración de la melanina a través de las capas de la epidermis. Entre estos nuevos productos pueden citarse a la **undecilenoil fenilalanina** (*Sepiwhite MSH*[®], no registrado en España), cuya naturaleza anfifílica le permite penetrar hasta las capas basales de la epidermis, donde actúa como antagonista de la *melanotropina (alfa-MSH)*, impidiendo tanto la fijación de la hormona como la consiguiente cascada de reacciones: inhibición de la *adenilciclasa*, de la concentración de AMPc intracelular, de la *proteincinasa A* y de la fosforilación de la *tirosinasa*, que deja de ser activa. Su acción despigmentante es más rápida que la de la hidroquinona, ya que alcanza antes la capa basal, lo que deja tiempo para la diferenciación de los queratinocitos que estarán menos cargados de melanosomas.

Por otro lado, la **melanostatina-5** es un péptido sintético (nonapéptido-1) constituido por 9 aminoácidos (arginina-lisina-metionina-d-fenilalanina-fenilalanina-prolina-prolina-d-triptófano-valina), que inhibe la actividad de la hormona melanotropina. Ha demostrado experimentalmente en melanocitos humanos una reducción de los niveles de AMPc y la capacidad de antagonizar la actividad *tirosinasa* inducida por melanotropina. También ha demostrado la inhibición de la melanina inducida por melanotropina, lo que comporta la reducción de la hiperpigmentación cutánea.

VALORACIÓN

Aunque ni el fotoenvejecimiento ni la aparición de manchas cutáneas pueden ser considerados como enfermedades que requieran una intervención inmediata, cada vez es más frecuente la preocupación por el aspecto físico y en especial en relación al envejecimiento prematuro, lo que puede afectar a la calidad de vida de algunas personas; en ciertos casos, la preocupación por la apariencia física puede dar lugar a dificultades en las relaciones interpersonales, la capacidad de trabajar y la autoestima. En sociedades donde la población en proceso de envejecimiento está en aumento y el mantenimiento de una apariencia joven tiene mucho valor, existe un deseo creciente de obtener intervenciones que reduzcan o amortigüen los signos visibles del envejecimiento.

Sin embargo, antes de sugerir el uso de algún tratamiento despigmentante, es muy importante hacer una serie de consideraciones previas, fundamentalmente dirigidas a excluir (o reducir al máximo) el riesgo de que pueda pasar desapercibida por el sujeto una patología más grave que una simple mancha cutánea. En este sentido, conviene recordar que son numerosas las enfermedades que pueden cursar con signos de hiperpigmentación. Entre las más notables pueden destacarse:

- Patologías cutáneas:
 - Liquen plano, erupciones fijas producidas por medicamentos, etc.
 - Tumores benignos: Nevos (lentigos, juntales, compuestos, intradérmicos, con halo, etc.).
 - Tumores malignos: Melanomas (de tipo lentigo maligno, de extensión superficial, etc.), *acantosis nigricans*, tumores cutáneos de células basales, etc.
- Patologías sistémicas: Enfermedad de Addison, esclerodermia, hemocromatosis, porfiria cutánea tarda, cirrosis biliar, etc.
- Síntomas aislados o formando parte de síndromes o enfermedades: El prurito intenso puede asociarse con procesos de hiperpigmentación, ya que suele ir acompañado de un rascado persistente. A su vez, éste puede provocar enrojecimiento y la aparición de lesiones cutáneas en las líneas de rascado, que pueden dificultar la valoración de la enfermedad subyacente. El rascado y el frotamiento prolongados pueden provocar también hiperpigmentación. Sea como fuere, el prurito intenso se puede asociar a enfermedades de la piel o a enfermedades sistémicas.
 - Cutáneas: Escabiosis, pediculosis, picaduras de insectos, urticaria, dermatitis atópica, herpetiforme y de contacto, liquen plano y miliaria. La sequedad de la piel, especialmente frecuente en los ancianos, puede producir un picor generalizado intenso.
 - Sistémicas: Enfermedades obstructivas de la vía biliar, uremia, linfomas, leucemias y policitemia vera. Raramente el prurito tiene un origen psicógeno.
 - Embarazo: En especial en los últimos meses de la gestación.
 - Medicamentos: Barbitúricos y salicilatos.

De acuerdo con lo anterior, debe comprobarse cuidadosamente las características de las manchas cutáneas y valorar las circunstancias específicas del paciente. Específicamente, la presencia de una o varias de las siguientes circunstancias hacen exigible reconducir al paciente hacia la consulta del dermatólogo, para que éste pueda realizar el correspondiente diagnóstico médico.

- Aspecto general de las manchas:
 - Bordes muy definidos, lineales o dentados.
 - Elevación de la piel.
 - Dureza o rigidez de la piel.
 - Signos de inflamación en la piel circundante.
- Coloración de las manchas:
 - Tonalidades intensas (diferencia muy marcada de intensidad con respecto al resto de la piel).
 - Coloración violácea o azulada.
 - Tonos blancos, azulados o rojos en la piel circundante.
- Distribución de las manchas en la piel:
 - Presencia de manchas aisladas.
 - Localización en áreas cutáneas no expuestas al sol.
 - Distribución simétrica (en los dos brazos, en las dos piernas, etc).
 - Localización en zonas flexoras de las articulaciones o en los puntos de presión de la piel (protuberancias óseas).
- Evolución de las manchas cutáneas: Cambios recientes en el tamaño, forma o color.
- Otros síntomas asociados:
 - Prurito intenso, especialmente si es generalizado.
 - Vesículas o ampollas en zonas expuestas al sol.
 - Areas de vitiligo (blanquecinas, sin coloración) en otras zonas de la piel.
 - Costras y cicatrices.

Una vez excluidos las manifestaciones anteriores, es importante investigar potenciales causas evitables, como el consumo de ciertos medicamentos (indicados anteriormente) y las pautas de exposición al sol. En este sentido, conviene no olvidar la relación entre la duración de la exposición a la luz solar y el cáncer, establecida hace mucho tiempo en trabajadores al aire libre. Sin embargo, la edad cuenta también, porque gran parte del daño solar se produce en la infancia.

No obstante, la cuestión resulta muy compleja si se consideran otros factores, como la moda textil, la accesibilidad al sol o a medios artificiales de bronceado y el aumento de la longevidad en la población.

Es muy importante recordar (y transmitírselo a las personas que acuden a la farmacia) que los riesgos cutáneos de la radiación ultravioleta, tanto a corto como a largo plazo, se puede reducir hasta en un 80% durante la vida de una persona, si se aplican adecuadamente filtros solares sobre la piel **desde los seis meses hasta los 18 años de edad**. Esto indica claramente la importancia de proteger a los niños del sol, y no solo en la playa, sino también en cualquier otra localización o actividad que implica un largo de periodo de exposición al aire libre (deportes, parques, etc.). Asimismo, debe tenerse en cuenta que a medida que se asciende, la atmósfera va perdiendo paulatinamente su capacidad de filtro de las radiaciones ultravioletas (entre otras), por lo que la protección solar debe ser especialmente reforzada por **senderistas y montañeros**, procurando – con la ropa adecuada – exponer la menor superficie de piel al sol y utilizando filtros solares adecuados.

La quemadura solar con edema y formación de ampollas es una seria advertencia para el individuo o sus familiares de que algo no está haciéndose bien. Las **pecas** o efélides en los niños son un signo que indica el comienzo de lesión solar, ya que suponen sobreestimulación de las células pigmentarias por parte de los rayos ultravioleta. El **lentigo** simple o solar es un signo que aparece más tarde en áreas expuestas. La **elastosis** solar que aparece por daño solar en las fibras elásticas de la dermis, con localización en el cuello y la cara, produciendo profundos surcos y arrugas con zonas de atrofia cutánea y comedones, es la llamada *piel del campesino* o *del marino*.

Un paso más hacia lesiones con mayor capacidad de malignidad lo constituye la denominada **queratosis solar** o **actínica**, a veces expresada solamente como una zona levemente enrojecida y áspera que, más que se ve, se palpa. El cuero cabelludo en un varón que ha perdido el pelo por alopecia androgénica desde su juventud es la región de asiento preferente en el varón; esta misma lesión cutánea premaligna en el labio inferior recibe el nombre de **queilitis actínica**.

El cuerno cutáneo en la nariz o el pabellón auricular con histopatología aún no específica

carcinomatosa, la enfermedad de Bowen o carcinoma cutáneo intraepidérmico y el carcinoma epidermoide con posibilidades para metastatizar suponen un gradiente de expresiones clínicas progresivas en las que el común denominador es la exposición a la luz solar.

La mayoría de las personas de raza blanca tienen en su piel más de veinte **nevus melano-cíticos** (lunares) y no resulta justificable la extirpación profiláctica generalizada de ellos. No obstante, existen algunas entidades clínicas que tienen tendencia a transformarse en melanoma maligno. Una de ellas es el síndrome del **nevo displásico**, en el cual los pacientes (a veces afectan a todos los miembros o la mayoría de una misma familia) presentan un gran número de lunares atípicos, con bordes y pigmentación irregular. Estos nevos son muy sensibles a la radiación solar, y el paciente tiene un mayor riesgo a desarrollar un melanoma maligno. El reconocimiento o la sospecha de estas lesiones es motivo para remitir al paciente a su médico, para un adecuado diagnóstico y, en su caso, tratamiento.

Por otro lado, conviene no olvidar que la intensidad de la exposición a la luz solar o las lámparas de radiación ultravioleta tiene una repercusión directa sobre la producción del cáncer de piel, sea éste melanoma o de otra estirpe histológica. Se han establecido cinco fototipos de piel, en relación con su respuesta a la luz solar:

1. Siempre se quema, nunca se broncea.
2. Siempre se quema, aunque a veces se broncea.
3. A veces se quema, pero siempre se broncea.
4. Nunca se quema, pero siempre se broncea.
5. Piel de la raza negra.

Obviamente, los fototipos 1 y 2 son los más vulnerables al sol y, por lo tanto, con mayor riesgo de cáncer de piel.

La **hidroquinona** es, sin duda, el medicamento más ampliamente utilizado como despigmentante. Entre las recomendaciones de uso más relevantes está la de administrarse en pequeñas cantidades dos veces al día sobre la mancha cutánea, evitando otras zonas. Puede requerirse varias semanas o meses de tratamiento, aunque en ningún caso se debe emplear durante más de seis meses. Si no se observa mejoría tras dos meses de tratamiento, éste se deberá interrumpir y es aconsejable que un dermatólogo valore la situación clínica. Para evitar que se produzca la repigmentación de las manchas, debe protegerse del sol la zona tratada de la piel durante y después del tratamiento, mediante un filtro solar de alto factor de protección o cubriendo la zona con ropa.

No debe aplicarse hidroquinona sobre heridas abiertas, mucosas, piel eczematosa o irritada, o quemaduras. No debe emplearse en niños menores de 12 años, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este tipo de pacientes. Es importante informar al paciente que se lave las manos con jabón y agua abundante después de aplicarse el producto, ya que la hidroquinona puede provocar manchas marrones en las uñas. Asimismo, en algunas personas pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroquinona; para evitarlas, es aconsejable hacer una prueba de sensibilidad antes de comenzar el tratamiento, aplicando una pequeña cantidad del producto en la parte interna del antebrazo durante al menos 24 horas.

MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS DE SALUD ESPECÍFICAMENTE INDICADOS EN DESPIGMENTACIÓN Y FO-TOENVEJECIMIENTO		
Composición	Medicamentos	Dispensación
Hidroquinona 2%	Licostrata gel [®] , Melanasa crema [®] , Nadona crema [®]	Sin receta médica y no financiados por el SNS
Hidroquinona 4%	Despigmental gel [®] , Licoforte gel [®] , Pigmentasa crema [®]	Con receta médica y no financiados por el SNS
Tretinoína	Retirides crema [®] 0,025%; 0,05% y 0,1%	Con receta médica y no financiados por el SNS
Productos de salud		
Acido azelaico	Azelac RU Serum Liposomado Despigmentante [®] , Ferulac Nano Additive [®] , Melanoscreen despigmentante [®]	Sin receta médica y no financiados por el SNS

Actualidad farmacoterapéutica


A

TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

DIABETES MELLITUS

El tratamiento antidiabético previene... la enfermedad cardiovascular

La incidencia acumulativa de enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular aumentó con el número de eventos anteriores y la presencia de hipertensión, mientras que fue reducida significativamente con el tratamiento farmacológico antidiabético y, en menor medida, con el tratamiento antihipertensivo.

Aunque son numerosas las evidencias clínicas que soportan la utilidad del tratamiento antidiabético, hasta el momento los datos a muy largo eran bastante escasos y poco sistematizados. Con el objetivo de analizar los efectos a largo plazo (30 años) de la hiperglucemia y de la presión arterial, la diabetes y el tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, se recopiló toda la información disponible sobre un conjunto de 740 pacientes sujetos a seguimiento clínico en un centro de atención primaria en Suecia, entre 1972 y 2001.

Los resultados obtenidos mostraron que durante el período de seguimiento, la incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular aumentó significativamente con el sexo masculino ($rr=1,52$; $IC_{95\%}$: 1,25 a 1,85), la edad ($rr=1,05$; $IC_{95\%}$: 1,04 a 1,07), año de aparición de diabetes ($rr=1,03$; $IC_{95\%}$: 1,01 a 1,05), el índice de masa corporal, IMC ($rr=1,04$; $IC_{95\%}$: 1,02 a 1,07), la presión arterial media ($rr=1,04$; $IC_{95\%}$: 1,02 a 1,05) y el número de los eventos cardiovasculares anteriores ($rr=1,15$; $IC_{95\%}$: 1,10 a 1,21), y disminuyó significativamente con el tratamiento con sulfonilureas ($rr=0,64$; $IC_{95\%}$: 0,49-0,84), insulina ($rr=0,57$; $IC_{95\%}$: 0,33 a 0,98) y los antagonistas de los canales de calcio ($rr=0,69$; $IC_{95\%}$: 0,48 a 0,99). La incidencia acumulada de infarto de miocardio aumentó significativamente con el sexo masculino, la edad, el IMC, la presión arterial media, el número de eventos anterior-

res de infarto de miocardio y el tratamiento diurético, y se redujo con el tratamiento con metformina. La incidencia acumulada de accidente cerebrovascular aumentó con la edad, el año de inicio de la diabetes, la presión arterial media y el número anterior de accidentes cerebrovasculares.

- Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K. Effects of fasting blood glucose, diabetes treatment, blood pressure and anti-hypertension treatment on cardiovascular disease incidence: a 30-year follow-up study of 740 incident patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013; **30(3)**: 349-57. doi: 10.1111/dme.12106.


C

APARATO CARDIOVASCULAR

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

¿Atorvastatina antihipertensiva?

El empleo de dosis bajas de atorvastatina parece mejorar la rigidez arterial y reducir la presión aórtica central. Posiblemente, estos efectos podrían estar implicados en la reducción del riesgo cardiovascular observado con el uso de las estatinas.

Desde hace tiempo se tiene constancia experimental y clínica de las estatinas ejercen acciones antiinflamatorias y antiproliferativas sobre la vasculatura, más allá de sus propiedades de hipolipemiantes. Sin embargo, hasta ahora no se tenía constancia de que tales efectos *pleiotrópicos* de las estatinas se tradujesen en un efecto beneficioso sobre la rigidez arterial. Por este motivo, se ha realizado un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar los efectos potenciales del tratamiento con atorvastatina en dosis bajas sobre la rigidez arterial y la presión arterial central en 50 pacientes con hipertensión leve e hipercolesterolemia, aleatoriamente asignados a recibir 10 mg de atorvastatina o placebo durante 26 semanas. La rigidez arterial se evaluó por pulso elevada velocidad de las ondas (VOP) utilizando un dispositivo SphygmoCor. Centrales parámetros arteriales de forma de onda de presión se calcula mediante tonometría de aplan-

ción arteria radial. Frecuencia cardíaca ajustada índice de aumento (Aix (75)) se utilizó como medida de reflexiones de ondas. RESULTADOS: Al final del estudio, la velocidad de transmisión de la onda del pulso (VOP) aórtica (9,0 vs. 10,9 m/s; $p < 0,001$) y el índice de aumento ajustado al ritmo cardiaco (IA) (24,9% vs 28,8%; $p < 0,001$) fueron significativamente menores en el grupo de atorvastatina que el grupo de placebo. Además, la disminución de la presión arterial central aórtica sistólica y la presión del pulso se mantuvieron con atorvastatina hasta el final del estudio, pero no así con placebo (130 vs. 138 mmHg; $p < 0,001$; 48 vs. 53 mmHg; $p < 0,05$, respectivamente).

- **Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, Lasaridis AN.** Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens.* 2013; 26(5): 608-16. doi: 10.1093/ajh/hps098.

Potasio... también antihipertensivo

Datos clínicos contrastados parecen demostrar que un aumento de la ingesta de potasio puede reducir la presión arterial en pacientes hipertensos, sin que tenga ningún efecto adverso sobre las concentraciones de lípidos en sangre, las concentraciones de catecolaminas o la función renal en adultos. En concreto, un incremento del consumo de potasio se asoció con una reducción del 24% del riesgo de accidente cerebrovascular.

Científicos del Departamento de Nutrición para la Salud y el Desarrollo, de la Organización Mundial de la Salud, han hecho una revisión sistemática de la literatura y han procedido a realizar un meta-análisis para intentar despejar las dudas existentes hasta el momento sobre el consumo de potasio y la salud. Para ello, se seleccionaron ensayos clínicos controlados aleatorios y estudios de cohortes, con el fin de documentar los efectos de la ingesta de potasio sobre la presión arterial, la función renal, los niveles de lípidos en la sangre, las concentraciones de catecolaminas, todas las causas de mortalidad, la incidencia de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. En total se seleccionaron 22 ensayos controlados aleatorios (incluyendo 1606 participantes) en torno a los efectos sobre la presión arterial, los lípidos en sangre, las concentraciones de catecolaminas, y la función renal, junto con 11 estudios de cohortes (127.038 participantes) relativos a la mortalidad por cualquier causa, enfermedad cardiovascular, accidente cere-

brovascular o enfermedad cardíaca coronaria en adultos.

Los autores del estudio observaron que el aumento de la ingesta de potasio redujo la presión arterial sistólica en 3,49 mmHg (CI_{95%} 1,82 a 5,15) y la diastólica en 1,96 mmHg (CI_{95%} 0,86 a 3,06), un efecto observado en pacientes con hipertensión, pero no en sujetos normotensos. La presión arterial sistólica se redujo en 7,16 mmHg (CI_{95%} 1,91 a 12,41) cuando la ingesta de potasio fue superior a 90-120 mmol/día, aunque relación directa con la dosis. Asimismo, se apreció que el aumento de la ingesta de potasio no tuvo ningún efecto significativo adverso sobre la función renal, lípidos en la sangre o las concentraciones de catecolaminas. Se apreció una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta de potasio y el riesgo de accidente cerebrovascular ($rr=0,76$, CI_{95%} 0,66 a 0,89), mientras que las asociaciones entre la ingesta de potasio y la enfermedad cardiovascular ($rr=0,88$; CI_{95%} 0,70 a 1,11) o enfermedad arterial coronaria ($rr=0,96$; CI_{95%} 0,78 a 1,19) no fueron estadísticamente significativas. En los niños, tres ensayos controlados y un estudio de cohortes sugerían que el incremento de la ingesta de potasio podría reducir levemente la presión arterial sistólica (0,28 mmHg), pero los datos no fueron estadísticamente significativos (CI_{95%} -0,49 a 1,05).

- **Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP.** Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Apr 3; 346: f1378. doi: 10.1136/bmj.f1378.



APARATO LOCOMOTOR

OSTEOPOROSIS

Eldecalcitol: un nuevo análogo de la vitamina D, en osteoporosis

La administración de eldecalcitol redujo la incidencia de fracturas de muñeca en mayor proporción que otros análogos hormonales de la vitamina D, como el alfacalcidol, así como el placebo. Aunque el efecto del eldecalcitol sobre los marcadores de la resorción ósea parece ser más intenso que el del alfacalcidol y placebo, no parece que el eldecalcitol solo se trata de un agente antiresortivo, sino más bien parece comportarse preferentemente como un modulador del ciclo óseo.

El eldcalcitol es un análogo hormonal de la vitamina D₃, caracterizado por presentar una elevada estabilidad tanto en la circulación sanguínea periférica como en los tejidos, así como por una fuerte actividad incrementadora de la masa ósea en pacientes con osteoporosis. El objetivo de la presente revisión fue evaluar el efecto de eldcalcitol sobre el hueso en comparación con vitamina D activa o placebo en los estudios preclínicos y clínicos.

El eldcalcitol incrementa la densidad mineral ósea y reduce los marcadores de la resorción ósea de forma más intensa que el alfacalcidol y el placebo. En este sentido, es importante destacar que, en un ensayo clínico de tres años de duración, el eldcalcitol mantuvo durante todo ese tiempo la supresión del marcador de la resorción ósea, mientras que los marcadores de la formación de hueso se fueron recuperando paulatinamente tras la supresión inicial. Asimismo, la incidencia de fracturas vertebrales y de fracturas de muñeca en el grupo tratado con eldcalcitol fue significativamente más baja que la del grupo tratado con alfacalcidol, en un 26% y un 71%, respectivamente. En los pacientes cuyo tasa de recambio óseo era baja al inicio del tratamiento, el eldcalcitol no suprimió los marcadores de recambio óseo durante el periodo de tratamiento.

– **Hagino H.** Eldcalcitol: newly developed active vitamin D3 analog for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(6): 817-25. doi: 10.1517/14656566.2013.778825.



SISTEMA NERVIOSO

NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Duloxetina en neuropatía periférica inducida por quimioterapia antineoplásica

La administración de duloxetina a lo largo de cinco semanas fue capaz de reducir significativamente el dolor asociado a la neuropatía inducida por agentes antineoplásicos.

Además de sus efectos antidepressivos, la duloxetina ha demostrado producir efectos analgésicos,

por lo que su uso ha sido autorizado para tratar el dolor asociado a la neuropatía diabética en adultos. Se trata de un fármaco que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y de noradrenalina (aunque mucho más la serotonina) en la hendidura sináptica, incrementando la concentración sináptica de ambos neurotransmisores y, consecuentemente, la activación de las correspondientes vías neurales. También produce un leve efecto inhibitorio de la recaptación de dopamina. Carece prácticamente de efectos significativos sobre receptores de histamina (H), acetilcolina (M) o noradrenalina.

Sin embargo, el dolor ligado a la neuropatía periférica relacionada con efectos tóxicos de antineoplásicos constituye un problema que hasta ahora no ha tenido una respuesta satisfactoria. Por este motivo, científicos de la *University of Michigan School of Nursing* (Estados Unidos) han realizado un estudio clínico con el fin de determinar el efecto de la duloxetina (60 mg/día) en esta indicación. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado y multicéntrico, llevado a cabo sobre 231 pacientes que tenían 25 años o más. El tratamiento inicial consistió en tomar 1 cápsula al día de 30 mg de duloxetina o placebo durante la primera semana y 2 cápsulas durante 4 semanas adicionales.

Los resultados mostraron que los individuos que recibieron duloxetina inicialmente durante las 5 semanas de tratamiento reportaron una disminución media del dolor promedio de 1,06 puntos (IC_{95%}: 0,72 a 1,40) frente a 0,34 (IC_{95%}: 0,01 a 0,66) entre los que recibieron placebo (p=0,003). La diferencia observada en la puntuación media del dolor entre la duloxetina y placebo fue de 0,73 (IC_{95%}: 0,26 hasta 1,20). El 59% de los pacientes que recibieron el tratamiento con duloxetina vs. 38% de los que recibieron placebo reportó experimentar algún grado de disminución del dolor.

– **Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology.** Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(13): 1359-67. doi: 10.1001/jama.2013.2813.

Plazo de validez de los preparados oficinales. ¿Son estables los preparados oficinales que se hacen en la farmacia?

Mario Fernández Román¹

Es difícil que las personas se cuestionen o desconfíen de las cosas que están escritas en los libros de texto, los documentos oficiales o cualquier fuente bibliográfica de cierto prestigio. Los profesionales en su ejercicio diario suelen acudir a estas fuentes de conocimiento para consultar las dudas, extraer información o verificar que están en lo cierto ante cualquier disputa conceptual. Está claro que la ciencia debe tener puntos de referencia, citas o contextos ya verificados en los que uno se pueda mover con cierta garantía. No obstante, con el transcurrir de los tiempos, es también cierto que muy a menudo se instauran lo que llamamos paradigmas científicos. Pero ¿qué son estos paradigmas? Si nos atenemos a su etimología, el término paradigma se origina en la palabra griega "paradeigma", que significa "modelo" o "ejemplo". Pero fue Thomas Kuhn quien en su libro *La Estructura de las Revoluciones Científicas* definió a un paradigma de la siguiente manera:

- Lo que se puede observar y escrutar.
- El tipo de interrogantes que se supone hay que formular para hallar respuestas en relación al objetivo.
- Cómo tales interrogantes deben estructurarse
- Cómo deben interpretarse los resultados de la investigación científica.

De esta forma, dentro de la ciencia normal, un paradigma es un sistema metódico modélico capaz de ser copiado o emulado. El paradigma prevalente representa, a menudo, una forma más específica de ver la realidad o las limitaciones de propuestas para la investigación futura; más que un método científico mucho más genérico. En esencia es un conjunto de prácticas que definen una disciplina científica durante un período de tiempo específico.

El riesgo está en dejarse llevar por la corriente imperante y no cuestionar determinados conceptos, hechos o ideas que se dan por válidos e irreductibles. A esto se le llama ceguera paradigmática y un ejemplo de esta ceguera se dio cuando Lord Kelvin en 1900 dijo: "No queda nada por ser descubierto en el campo

de la física actualmente. Todo lo que falta son medidas más y más precisas". Lo que no pudo predecir Kelvin es que en 1905, Albert Einstein publicó su trabajo sobre la relatividad especial que cambió la visión mecanicista de Newton sobre el Universo. Lo que se daba por definitivo en física ya no lo era tanto. La ceguera paradigmática se instala en muchas instancias cuando se da por válido lo que está escrito en los libros y no se plantea ni siquiera la posibilidad de verificar que lo que allí se escribe es cierto o no.

Salvando las distancias que nos separan de los grandes investigadores y de los grandes paradigmas pues lo que aquí se plantea dista mucho de trascender ningún canon de la ciencia, sí nos ha parecido interesante incorporar este tipo de argumentos pues algo parecido ha ocurrido, está ocurriendo y esperamos que no ocurra con la estabilidad o plazo de validez que se les adjudica a los preparados oficinales que se hacen en las oficina de farmacia.

Sabemos que en la ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el Título II, capítulo I, artículo 8, apartado j), al igual que en el capítulo preliminar del Real Decreto 175/2001 de 23 de Febrero, se define como Preparado Oficial a "*Aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico*".

Como medicamento que es, el preparado oficial además de las propiedades que se le confieren para el tratamiento o prevención de enfermedades debe cumplir con una serie de garantías como las garantías de seguridad, eficacia, identificación e información como se recoge en la Ley 29/2006 de 26 Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.¹

Dentro de las garantías de información se incluye el etiquetado donde se reflejará la fecha de caducidad. Esta fecha de caducidad se debe establecer en su más estricto sentido en función de unos estudios de estabilidad previamente realizados.

La normativa sobre la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales viene perfectamente definida en el RD 175/2001 de 23 de Febrero.

¹ Doctor en Farmacia. Farmacéutico Comunitario. Miembro de la Directiva de AEFF

Las oficinas de farmacia se han ido adaptando a este RD e incluso hay un estudio de investigación sobre cómo adaptarse a los requerimientos administrativos con propuestas concretas en cuanto a procedimientos normalizados de trabajo² por lo que, según R. Puerto “la aparición de unas normas mínimas de calidad permite exigir y defender que todas las fórmulas magistrales y preparados oficinales que se elaboren en España tengan un nivel de calidad suficiente”³. Por otro lado según la normativa, en los preparados oficinales y en las fórmulas magistrales tipificadas se establecerá la fecha de caducidad de acuerdo con la que figure en la monografía correspondiente del Formulario Nacional y en el resto de las fórmulas magistrales, la fecha se establecerá en función de la duración del tratamiento prescrito; sin embargo la determinación de la estabilidad real de los preparados oficinales es un tema de una gran importancia si tenemos en cuenta los siguientes aspectos. En primer lugar para el farmacéutico tanto de hospital como el comunitario le es de gran utilidad tener estudios realizados que reproduzcan fielmente las condiciones habituales de almacenamiento en sus estanterías y así establecer una referencia más fiable. En segundo lugar porque es necesario promover una revisión metódica de la estabilidad de los preparados oficinales ya que en algunos casos tienen períodos de validez excesivamente cortos, lo cual es posible que no sea real. Es sabido que muchas veces por simple tradición que nadie sabe realmente cuando se inició o por los paradigmas antes mencionados se dan por válidas determinadas premisas que en absoluto están evidenciadas aplicando el método científico, o bien se establecen períodos de validez en función simplemente de la duración máxima del tratamiento que suele ser de tres meses. Otra característica que se debe tener en cuenta y que reafirma la importancia de establecer períodos de validez más reales es que los Preparados Oficinales se pueden fabricar

por lotes y quedar almacenados en las estanterías de la oficina de farmacia hasta su dispensación, lo que hace necesario disponer de datos fidedignos.

Todas las oficinas de farmacia y servicios de farmacia del hospital están obligadas a dispensarlas siempre que se les demande y cualquier oficina de farmacia que esté autorizada para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales puede preparar en su laboratorio estos productos, razón de más para realizar este tipo de estudios.

Todavía no son muy numerosos los estudios sobre la estabilidad de este tipo de preparados a pesar del tiempo que llevan utilizándose en la práctica profesional. Hemos encontrado en la literatura científica diferentes estudios como por ejemplo los realizados sobre fórmulas como metadona y captopril en solución⁴ de omeprazol en suspensión⁵, también sobre una formulación oral líquida de morfina para pediatría⁶ y sobre suspensiones orales de carbamazepina⁷, un informe sobre la estabilidad de una suspensión oral de tacrolimus⁸ y más reciente un estudio de investigación sobre la estabilidad del minoxidil en solución hidroalcohólica al 2%, sulfato de cobre al 0,1% en solución acuosa y eosina al 2% en solución acuosa⁹. Estos estudios en su mayoría han arrojado datos que difieren mucho de lo publicado en el Formulario Nacional, por ejemplo las tres semanas que se establecen en el Formulario Nacional como plazo de validez para el sulfato de cobre en solución acuosa al 0,1 %, en uno de los estudios realizados⁹ se convierten en un mínimo de 6 meses.

Es fundamental por lo tanto seguir investigando en este sentido dado el número de fórmulas magistrales y sobre todo preparados oficinales que no tienen establecido un período de estabilidad real. Hay mucho por hacer y verificar en este campo. Es un deber de los profesionales y de los científicos sobre todo ir trascendiendo los múltiples paradigmas y encorsetamientos a los que nos vemos abocados.

Bibliografía

1. **Ley 29/2006**, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
2. **Comisión de Formulación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia**. Guía de Calidad en Formulación Magistral. Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia. Valencia. 2003.
3. **Puerto R**. Tesis Doctoral. Adaptación práctica del Real Decreto 175/2001 de 23 de febrero del laboratorio de una oficina de farmacia de la comunidad de Madrid. Madrid, Enero de 2002
4. **Escribano MJ**. Tesis Doctoral. Estabilidad de fórmulas magistrales de metadona y captopril. Madrid, 2004.
5. **Burnett J, Balkin ER**. *Stability and viscosity of a flavored omeprazole oral suspension for pediatric use*. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(22): 2240-7.
6. **Morales ME, Gallardo V, López G, Atienza M, Marín R, Ruiz MA**. Estabilidad de una formulación oral líquida de morfina para pediatría. *Farm Hosp* 2006; 30: 29-32.
7. **Jover Botella A, Márquez Peiró JF, González Loreiro MD, Pitaluga Poveda L, Selva Otaolaurruchi J**. Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. *Farm Hosp* 2011; 35(1): 28-31.
8. **Servicio de desarrollo de medicamentos**. Estabilidad suspensión oral Tacrolimus a tiempo 12 meses. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Nº de informe: *IPAE_09/55_02_01*. Enero 2011.
9. **Fernández Román M**. Tesis Doctoral. Estabilidad de los preparados oficinales Minoxidil, Sulfato de cobre y Eosina. Madrid, 2012.

Estudios de farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda

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

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

EFICIENCIA DEL RECUBRIMIENTO CON PACLITAXEL DEL BALÓN EN LAS ANGIOPLASTIAS

La reestenosis *intrastent*, tras la implantación de un *stent* coronario, se observa con una frecuencia preocupante, incluso aunque se haya utilizado un *stent* recubierto de fármaco (10-15% de los pacientes). En función de la longitud de la reestenosis, éstas se han clasificado en focales (<10 mm) y difusas (\geq 10 mm). En las primeras, el tratamiento consiste en una angioplastia convencional con balón; en las difusas, existe una gran necesidad de nuevas revascularizaciones. Mediante la implantación de un *stent* adicional se ha observado una baja incidencia de complicaciones y de nuevas revascularizaciones, especialmente si los *stents* están recubiertos con fármacos (SRF). La angioplastia con balón recubierto con fármaco puede presentar ventajas sobre las opciones mencionadas. La angioplastia con balón recubierto de paclitaxel (BRP) ha mostrado los mejores resultados en el manejo de la reestenosis intra *stent* en comparación con la angioplastia con balón convencional (BC).

A la vista de las opciones citadas, los autores¹ analizan la eficiencia de los *balones recubiertos con paclitaxel* (BRP) respecto de la realizada con los convencionales *balones* (BC) y de la reimplantación de un nuevo *stent* recubierto de fármaco (SRF). Para el análisis se diseñó un modelo de Markov, con un horizonte temporal de 6 meses en el que los pacientes entraban en el estado de salud de reestenosis intra *stent* inicial y podían evolucionar, en ciclos de 1 mes, a los estados de post reestenosis intra *stent*, post revascularización de la lesión tratada, post cirugía de *bypass* de arterias coronarias con injerto y muerte. El modelo asume que habría hasta 2 episodios de revascularización de lesión tratada con BRP o BC y hasta 1 con SRM.

Las probabilidades para las transiciones entre

los estados de salud descritos se tomaron de estudios publicados. La tasa de incidencia acumulada a 6 meses de revascularización de lesión tratada fue del 9,8% con BRP, 39% con BC y 5,5% con SRF. Los costes incorporados al modelo fueron los adecuados en base a una perspectiva del pagador del sistema de salud (alemán). De especial relevancia fueron los asociados a la implantación del BRP (3.488 €), SRM (3.167 €) y BC (2.782 €). Asimismo, se imputaron los costes derivados de complicaciones observadas (hemorragias, transfusiones y manejo del infarto de miocardio e ictus). La efectividad se midió en términos de supervivencia de los pacientes (años de vida ganados). Finalmente, la eficiencia se estimó mediante el ratio coste efectividad incremental, expresando el coste incremental de conseguir 1 año de vida adicional mediante la implantación de una opción respecto de la de comparación del balón convencional (BC).

Los resultados mostraron que el balón recubierto de paclitaxel (BRP) se asoció con un menor coste y una mayor supervivencia que las otras alternativas evaluadas (Tabla 1).

El análisis de sensibilidad determinístico mostró que el resultado final de los costes fue sensible especialmente al coste inicial de cada tecnología y en menor lugar, al coste del tratamiento antiagregante (aspirina con/sin clopidogrel) y la tasa de revascularizaciones de la lesión tratada. Se efectuó adicionalmente un análisis probabilístico, mostrando que respecto del BC, la probabilidad de generar ahorro de costes fue del 88,9% y respecto del SRF, del 95%.

Los autores concluyen que la angioplastia con balón recubierto de paclitaxel (BRP) es una alternativa eficiente en el manejo de la reestenosis intra *stent*, asociándose a una reducción de costes totales, así como a un ligero aumento de la supervivencia global del paciente.

Este estudio es un buen ejemplo de cómo la evaluación económica puede ofrecer elementos de juicio importantes para la toma de decisiones, las cuales nunca deberían ser llevadas a cabo a la luz única del precio de la tecnología sanitaria (medicamento, intervención, dispositivo, etc.). En este caso se muestra cómo, a pesar de presentar un coste de adquisición más elevado que el de las otras opciones, el balón recubierto de paclitaxel se asocia con un menor coste global al reducir la

¹ Dorenkamp M, Boldt J, Leber A, Sohns C, Roser M, Boldt L et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. Clin Cardiol. 2013, March 2013; DOI: 10.1002/clc.22130

TABLA 1

	Balón Recubierto de Paclitaxel (BRP)	Balón convencional (BC)	Stent Recubierto de Medicamento (SRF)
Coste total (€)	4.028	4.169	4.101
Efectividad incremental (años)		- 0,489	- 0,494

incidencia de complicaciones. Asimismo, la calidad de vida del paciente mejora significativamente, al presentar menores complicaciones de su estado de salud. Y finalmente, y lo más importante, se ha mejorado el mayor resultado de salud, la vida, aumentando en casi medio año la supervivencia media del paciente. Una decisión basada en el precio inicial de adquisición, como se puede observar en la práctica, hubiera llevado en este caso, a una mayor tasa de complicaciones serias, a una disminución del estado global de salud del paciente y, principalmente, a una reducción de casi medio año de su supervivencia... además de resultar más costosa en el cortísimo plazo de 6 meses.

COSTE EFECTIVIDAD DE DEGARELIX EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO HORMONODEPENDIENTE

El cáncer de próstata presenta una gran prevalencia (35.000 casos en UK en 2004) e incidencia (12.000 casos en UK en 2009). Una porción significativa (8,5%) de los casos nuevos se presentan como enfermedad metastásica. En el tratamiento farmacológico del cáncer avanzado de próstata se utiliza la terapia hormonal o de privación de andrógenos, la cual reduce la cantidad de hormonas masculinas, impidiendo que funcionen y deteniendo el crecimiento celular. La terapia hormonal se realiza mediante agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, LH-RH –castración química-, como leuprorelina, goserelina o buserelina o mediante terapia antiandrogénica (que impide la acción de los andrógenos) como enzalutamida, flutamida o nilutamida. En los casos en que fracasa la castración (química o quirúrgica, por orquiectomía) se administran nuevos tratamientos hormonales que incluyen abiraterona (que bloquea la enzima CYP17, ayudando a que las células que aún producen pequeñas cantidades de andrógenos) o enzalutamida (que bloquean la señal desde el receptor de andrógeno a la célula para que ésta no crezca más).

Degarelix (DEG) es otro tratamiento hormonal utilizado en el cáncer de próstata avanzado hormonodependiente, que actúa bloqueando el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (G-RH), lo que se traduce en una reducción de la testosterona. El tratamiento habitual actual conlleva la utilización de los agonistas de LH-RH; sin embargo, éstos presentan el denominado efecto *flare* o estimulación inicial temporal de la liberación de testosterona. En la práctica, el tratamiento se inicia con antiandrógenos durante unos pocos días, antes que los agonistas de LH-RH, para neutralizar el efecto *flare* y se continúan después durante unas 3 semanas. Sin embargo, la efectividad de los antiandrógenos ha sido cuestionada y se ha mencionado que DEG probablemente reduzca el riesgo de las complicaciones del *flare* cuando se inicia el tratamiento antiandrogénico.

Por todo ello, los autores² evalúan la eficiencia de DEG versus los análogos de LH-RH –en particular, con triptorelina, TRP- administrados tras un corto tratamiento con antiandrógenos en pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomático. Se eligió TRP por ser el agonista de LH-RH recomendado actualmente en los pacientes nuevos en UK. El análisis utilizó un modelo mixto. Para el seguimiento del primer mes (en donde se evidencian los resultados del efecto *flare*) se diseñó un árbol de decisión mientras que para el seguimiento hasta la muerte, se diseñó un modelo de Markov. De este modo, el paciente tratado podía presentar, en el caso de triptorelina (TRP) más antiandrógenos, dos complicaciones relevantes: compresión de la médula espinal, que podría llevar hasta paraplejia en casos graves, y obstrucción infravesical. Una vez transcurrido el primer mes, el modelo de Markov utilizaba tres estados de salud: estable, en progresión y muerte.

A todos los pacientes que reciben TRP se les administra desde 3 días antes un tratamiento antiandrogénico, el cual permanece durante las 3 primeras semanas. Asimismo, los pacientes reciben TRP

² Lu L, Peters J, Roome C, Stein K. Cost-effectiveness analysis of degarelix for advanced hormone-dependent prostate cancer. *BJU Int.* 2012; 109(8): 1183-92.

cada 3 meses hasta que progresan o mueren. A los que reciben DEG, se les administra una primera dosis de 240 mg seguida de dosis de 80 mg en los meses posteriores, igualmente, hasta progresión o muerte. Se asume que el riesgo de progresión de la enfermedad es similar entre los pacientes a los que se administra uno u otro tratamiento. Se utilizan también las utilidades correspondientes a cada estado de salud, las cuales son extraídas de un estudio previo. Finalmente, dada la perspectiva del estudio, se incorporan los costes asociados con la adquisición del tratamiento farmacológico y su administración, así como los del manejo de los efectos adversos asociados al efecto *flare*.

El análisis del caso base mostró un ratio coste efectividad incremental próximo a los 60.000 libras por AVAC adicional, debido a una efectividad prácticamente similar pero con una diferencia significativa en el coste de los fármacos, la cual no compensó la reducción de costes asociados a las complicaciones por el efecto *flare*. Si bien la importancia de las complicaciones era grande, su riesgo no lo era: 0,96% para el caso de compresión de la médula espinal moderada y grave y 8,84% para la obstrucción infravesical. Todo ello permite explicar la falta de eficiencia que se esperaba con la utilización de DEG (Tabla 2).

El análisis probabilístico mostró que, para una disposición a pagar de 30.000 €/AVAC, la probabilidad de que DEG fuera más eficiente que su comparador, era sólo del 9,2%. Los análisis de sensibilidad univariantes indicaron que el resultado obtenido era muy sensible a los datos de efectividad (supervivencia media y libre de progresión), de modo que cuanto mayor fueran sus valores, menor eficiencia se mostraría. Asimismo, el precio de DEG fue otro paráme-

tro sensible, necesitándose que se redujera un 30% para que mostrara mayor eficiencia. Finalmente, la proporción de casos de compresión de la médula espinal, pero no la de obstrucción infravesical, mostró una gran sensibilidad.

Los autores concluyen que, con los resultados del presente estudio, no es probable que degarelix sea una opción eficiente en comparación con triptorelina más tratamiento antiandrogénico de corta duración, en el manejo de los pacientes con cáncer de próstata avanzado.

COSTE EFECTIVIDAD ASOCIADO A LA MEJORA DE LA MONITORIZACIÓN DE LA GLUCEMIA

La diabetes es una enfermedad cuya prevalencia aumenta progresivamente. Ello, unido al riesgo que comporta de complicaciones de tipo microvascular y macrovascular, hace que esta patología se constituya en un problema de salud de primer orden. Asimismo, el riesgo de complicaciones se correlaciona con un control glucémico escaso: cuanto peor es éste, mayor será la incidencia futura de eventos adversos. Del mismo modo, un correcto control de los niveles de glucosa en sangre, reduce la incidencia futura de complicaciones asociadas. Todo ello se traduce en afectaciones notables en la salud y calidad de vida de los pacientes diabéticos, así como en el coste asumido por el sistema de salud.

La medición de la glucemia por el paciente se lleva a cabo mediante la utilización de glucómetros. Estos pueden ser de dos tipos, respecto de su codificación, dependiendo de que ésta se realice de forma manual

TABLA 2

	Degarelix	Triptorelina + antiandrógenos	Diferencia
Beneficio (AVAC)	2,4548	2,4419	+ 0,0128
Coste total (£)	3.883	3.125	+ 758
- medicamentos	3.617	1.965	+ 1.652
- administración	266	92	+ 174
- compresión médula espinal	0	785	- 785
- obstrucción infravesical	0	283	- 283
RCEI (£)	59.012		

TABLA 3

	Codificación automática	Codificación manual	Diferencia
Coste (€ al SNS)	3.150,39	3.165,22	-14,84
Coste (€ al SNS y paciente)	3.640,18	3.692,57	-52,40
RCEI (€/AVG) al SNS	-8.917		
RCEI (€/AVAC) al SNS	-11.330		

por el propio paciente o que el instrumento de medida lo haga automáticamente. Se ha comprobado que la codificación manual se asocia con un riesgo aumentado de medidas incorrectas (hasta del 16%) y, por lo tanto, con mayor proporción de administración de dosis de insulina inapropiadas. Por todo ello, los autores³ evaluaron el coste efectividad de la utilización de un glucómetro de codificación automática respecto de uno manual en el control y seguimiento de pacientes diabéticos hasta su muerte (horizonte temporal de 26 años, al presentarse una edad media de inicio de 53 años en Polonia).

El estudio se realizó desde la perspectiva del pagador público (sistema público de salud) y global (incluyendo también al paciente). En función de dicho objetivo, se analizaron los costes de la monitorización y los asociados con el manejo de las complicaciones futuras; asimismo, la efectividad se midió en años de vida ganados (AVG) y en años de vida ajustados a calidad (AVAC). Se asumió que el paciente efectuaba una media de una medida diaria. Por su parte, el porcentaje de pacientes con complicaciones asociadas a la patología de base se obtuvo de los registros de cuatro centros. El umbral máximo de disposición a pagar por obtener 1 AVAC adicional que fue utilizado fue de 16.420 €/AVG y 21.280 €/AVAC.

En el modelo, los pacientes entraban cuando requerían terapia intensiva. A continuación, se simulan 2.500 lecturas reales de glucemia; cada una de ellas se ajustó por los valores del hematocrito y de la desviación de las lecturas según el criterio siguiente: hematocritos de 0-30% tuvieron una desviación del 5,1%, del 20-70%, 5,8% y del 70-100%, del 6,4%. Finalmente se estimó un coeficiente de variación (media/desviación estándar) del 6%. A partir de estos tres grupos de valores se estimaron los niveles

que se obtendrían en la lectura mediante: glucemia medida: glucemia real + (glucemia real ajustada x coeficiente de variación) + glucemia real x desviación). Con estos valores se estimó la discordancia entre el número de unidades de insulina necesarios para corregir la lectura medida respecto de la real, en forma de porcentaje de eventos incidentes por dosificaciones incorrectas, al asumir que 1 unidad de insulina reducía la glucemia en 50 mg/dL. De este modo, la glucemia estimada fue la suma de la glucemia inicial más la variación asociada a la lectura incorrecta más la reducción originada al estrecho control de la glucemia.

A partir de los datos mencionados se diseñó un modelo de Markov que simulara la evolución de los pacientes, calculando la incidencia de complicaciones diabéticas en función de los tratamientos incorrectos asociados a lecturas desviadas. Ello conlleva variaciones en el manejo médico de los pacientes, así como en la calidad de vida de los mismos y su supervivencia global en función de las alternativas analizadas.

Los resultados mostraron que la utilización de un glucómetro de codificación automática, respecto de uno manual, se asociaba con un muy ligero incremento de la supervivencia global (0,0017 años de vida ganados, AVG) y ajustada a calidad (0,0046 años de vida ajustados a calidad, AVAC). Asimismo, se asociaba con una reducción media del 0,09% del nivel de hemoglobina glicosilada. Ello conllevaba una disminución de la incidencia de ciertas complicaciones diabéticas, como pérdida de visión, amputación de extremidades o hipoglucemias graves; no obstante, se estimó un ligero aumento de la incidencia de síndrome coronario agudo. Respecto de los costes, se observaron ahorros asociados (Tabla 3).

Los autores concluyen que la utilización de un glucómetro con codificación automática, respecto de uno de codificación manual, se asocia con un nivel de eficiencia adecuado.

³ Holko P, Kawalec P. Cost effectiveness and cost utility of the noncoding blood glucose meter Contour TS. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 79-88.

Actualidad socioeconómica del medicamento

INTERNACIONAL: CONTROLAR LA HIPERTENSIÓN

Con ocasión de la celebración del Día Mundial de la Salud (el 7 de abril), se celebra cada año el aniversario de la creación de la Organización Mundial de la Salud en 1948), en el que la OMS hizo un llamamiento para intensificar los esfuerzos encaminados a prevenir y controlar la hipertensión. Cada año se elige para ese día un tema que pone de relieve una esfera de interés prioritario para la salud pública mundial.

Se estima que en el mundo la hipertensión afecta a más de uno de cada tres adultos de 25 o más años de edad: unos mil millones de personas.

Como es sabido, la hipertensión es una de los principales factores que contribuyen a causar cardiopatías y accidentes cerebrovasculares, que en conjunto representan la causa más importante de muerte prematura y discapacidad. Se estima que esta enfermedad provoca cada año casi 9,4 millones de muertes. También contribuye a aumentar el riesgo de insuficiencia renal y de ceguera. Detectar la hipertensión es el primer paso para prevenirla y controlarla. En este Día Mundial de la Salud, la OMS hace un llamamiento a todos los adultos del mundo para que se hagan medir la presión arterial; el objetivo es que las personas tomen conciencia de la necesidad de que conozcan presión arterial, comprendan la gravedad de la hipertensión y decidan actuar para controlarla.

La prevalencia más alta de la hipertensión se observa en África (el 46% de los adultos) y la más baja en América (35%). En general, su prevalencia es menor (35%) en los países de ingresos altos que en los de ingresos bajos y medios (40%), una diferencia que cabe atribuir al éxito de las políticas públicas multisectoriales y al mejor acceso a la atención de salud.

En la Asamblea Mundial de la Salud de 2012, los Estados Miembros de la OMS establecieron la meta de reducir en un 25% para 2025 el número de muertes prematuras por enfermedades no transmisibles. Los dirigentes de todo el mundo reconocieron que la prevención y el control de la presión arterial son pasos importantes para alcanzar esta meta. La detección precoz de la hipertensión y la reducción de los riesgos de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares resultan

mucho menos costosas para las personas y los gobiernos que la cirugía del corazón, la atención posterior a esos accidentes, la diálisis y otras intervenciones que puedan requerirse posteriormente si la presión arterial no se controla.

INTERNACIONAL: SE INTERRUMPE EL ENSAYO CLÍNICO DE UNA VACUNA CONTRA EL VIH

Recientemente, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU (NIAID) ha anunciado la suspensión del ensayo de fase IIb HVTN 505, en el que se estaba probando la eficacia de un régimen secuencial de dos vacunas experimentales contra el VIH. La decisión se produjo a la luz de los resultados de un análisis de los datos del HVTN 505, que reveló que la estrategia de vacunación probada no estaba ofreciendo ningún beneficio frente al placebo. De hecho, el Comité de Seguimiento de Datos y Seguridad del estudio descubrió que se produjo un número superior de infecciones en las personas que recibieron la vacuna que entre aquellas a las que se administró placebo, aunque hay que destacar que esta diferencia no fue estadísticamente significativa y puede deberse tan solo al azar.

En el estudio se probaban dos vacunas experimentales, una basada en ADN y otra que utilizaba un vector viral (un adenovirus de subtipo 5, Ad5). En el momento de su interrupción, el estudio contaba con la participación de 2.504 personas en 18 ciudades de EE UU. Tras los resultados esperanzadores del ensayo RV144 (en el que un régimen de vacunación demostró, por primera vez, eficacia en la prevención de la infección por el virus, aunque moderada), esta noticia ha supuesto un jarro de agua fría para el campo de la investigación en vacunas preventivas contra el VIH, ya que el ensayo HVTN 505, iniciado en 2009, era el estudio en curso de mayor tamaño que se estaba realizando para probar este tipo de estrategia preventiva. El pasado año, NIAID había anunciado una modificación de sus objetivos y un aumento del número previsto de participantes.

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Questions and Answers. *The HVTN 505 HIV Vaccine Regimen Study*. <http://www.niaid.nih.gov/news/QA/Pages/HVTN505qa2013.aspx>

INTERNACIONAL: LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LA INTERPOL CONTRA LA FALSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Hasta 30 compañías farmacéuticas de alcance mundial, entre ellas Almirall, participan en una *joint venture* entre la Interpol y la Industria Farmacéutica contra la falsificación de medicamentos. Se trata de una iniciativa global para proteger la salud de los pacientes y garantizar el acceso a medicamentos seguros y efectivos. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el 50% de los medicamentos comprados a través de Internet son falsificaciones.

Por su parte, la Asociación Europea de la Industria Farmacéutica (EFPIA) ha agradecido, la implicación de la Interpol; indicando que se trata de un gran paso hacia la protección de los pacientes contra los peligros de los medicamentos falsificados.

El objetivo de esta colaboración es evitar falsificación de medicamentos genéricos y de marca; apuntando a las redes de crimen organizado, apoyando la labor de investigación contra el "crimen farmacéutico" y apostando por una labor de concienciación en los ciudadanos y profesionales sanitarios.

Esta iniciativa tendrá un coste estimado de 4,5 millones de euros por un periodo de tres años y será financiada por las compañías farmacéuticas participantes en el acuerdo.

- <http://www.efpia.org>

INTERNACIONAL: DÍA DE LA "HIGIENE DE MANOS"

Las actividades con motivo del 5 de mayo han buscado que todos los profesionales sanitarios tengan la oportunidad de participar en las importantes actividades de sensibilización sobre la higiene de las manos en el entorno sanitario. Para ello se anima a utilizar el "Marco OMS" de Autoevaluación de la Higiene de las Manos para comprobar si su centro sanitario ha mejorado con respecto al año pasado. Este "Marco" se ha convertido en uno de los instrumentos más descargados de la web de la OMS.

La participación de los pacientes también es muy útil para mejorar esta actividad sanitaria. Pero los pacientes solo se pueden implicar después de haber obtenido información suficiente, haber entendido cómo utilizarla y estar convencidos de

que esos conocimientos les dan la oportunidad y el derecho de participar en el mantenimiento de la seguridad de la atención sanitaria. La probabilidad de que los pacientes participen aumenta si se sienten autorizados y apoyados por los profesionales sanitarios. En consecuencia, la elaboración de una estrategia de compromiso por parte de los pacientes requiere el pleno apoyo de los profesionales sanitarios en todos los niveles de la organización. Por su parte, los centros también pueden considerar la posibilidad de colaborar con organizaciones de pacientes, que pueden ayudar a llegar a los pacientes, a los cuidadores y al público en general.

ESPAÑA: VISITADOR MÉDICO, LA PROFESIÓN MÁS DEVALUADA DE LA INDUSTRIA SANITARIA

El puesto de visitador médico de Atención Primaria es el más devaluado dentro del mercado laboral sanitario en los últimos años, según refleja el informe "Guía del Mercado Laboral 2013" elaborado por la agencia de empleo Hays. Tal y como indican los autores de la guía, los visitadores médicos se han visto sustituidos por los especialistas de acceso al mercado o *managers* con formación en el área biosanitaria y alta especialización en gestión hospitalaria, que se han convertido en los principales interlocutores con el prescriptor y el responsable del área en la Administración.

Por otra parte, y con el fin de generar un mayor impacto en las farmacias, las empresas también han apostado este año por el fortalecimiento de su red de ventas mediante la contratación de visitadores de farmacia con experiencia y gestores de cuentas clave con habilidades negociadoras. La exportación de productos y la apertura de fábricas en el extranjero por parte de laboratorios nacionales hacen que el perfil de empleo en la industria requiera idiomas y disponibilidad geográfica.

Sobre las tendencias para 2013, Hays señala que muchos laboratorios están investigando con fármacos biológicos en las áreas de Oncología y enfermedades huérfanas, dado que tienen un público objetivo muy amplio y tratamientos muy rentables. Sin embargo, los paquetes salariales en el sector se encuentran estancados debido a las malas perspectivas económicas. Esta situación hace que, a juicio de los expertos, los empresarios apuesten más por las variables salariales asociadas a los resultados globales que a los individuales.

Plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (VII): Hipérico

María Emilia Carretero-Accame

La depresión es una de las alteraciones psíquicas de mayor prevalencia mundial y su tratamiento ocasiona un elevado gasto económico además de importantes problemas de salud. Uno de los factores importantes a tener en cuenta en el tratamiento de la depresión leve a moderada es la tolerabilidad de la terapéutica farmacológica por parte de los pacientes, puesto que la mayoría de ellos han de continuar con su actividad normal durante el tratamiento. Los efectos secundarios de los fármacos antidepressivos como la dependencia y las alteraciones en el humor inciden de manera negativa en el cumplimiento terapéutico y en la aceptación del tratamiento.

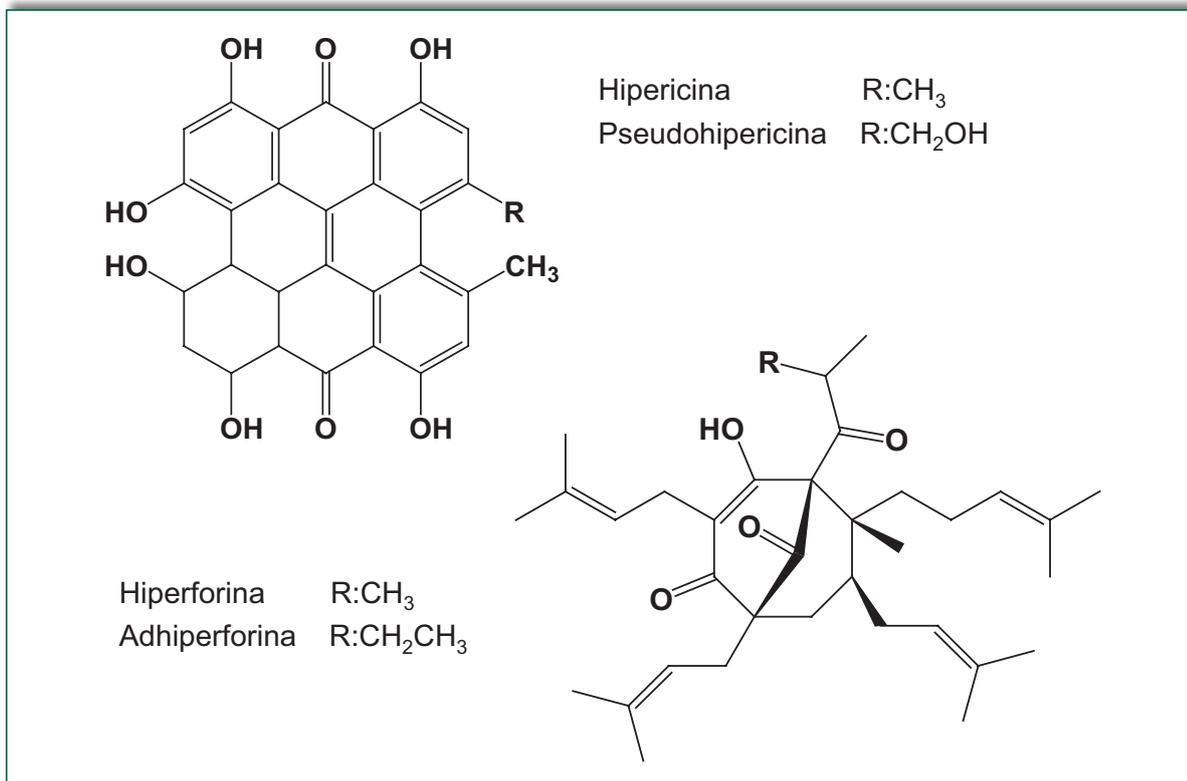


En este artículo se presentarán los últimos conocimientos de una planta medicinal empleada desde la antigüedad cuya eficacia clínica en el campo de la depresión y la ansiedad, es conocida desde la década de los 90. Se trata del Hipérico, ampliamente empleado en Europa en el tratamiento de la depresión leve a moderada y en la actualidad ganando popularidad en Estados Unidos. En inglés esta especie se denomina *St. John's Wort*.

Hypericum perforatum perteneciente a la familia Guttiferae se extiende por casi toda Europa, Asia Central y Asia Menor, el norte de África y América del Norte. Está aclimatada en casi todo el mundo. Se encuentra distribuida por toda España donde se conoce con los nombres vulgares de hipérico, corazoncillo, hipericón, hierba de San Juan o hierba de las heridas, entre otros. El término *Hypericum* procede del griego *hyperikon* que quiere decir que es superior a todo lo imaginable, mientras que *perforatum* se refiere a las glándulas presentes en el limbo de la hoja que parecen perforaciones.

El hipérico es una planta herbácea, perenne, que puede alcanzar hasta 1 metro de altura. Sus tallos son erguidos y ramificados, con hojas pequeñas, sésiles, opuestas, decusadas, obtusas, con glándulas secretoras que se observan al trasluz y puntos negros (glándulas con pigmentos) en el borde del limbo. Las flores van dispuestas en panículos y sus pétalos (5), de color amarillo anaranjado, llevan también las glándulas negras. Los frutos son cápsulas ovoides.

La Farmacopea europea (7ª edición) incluye la monografía de la sumidad florida de hipérico como: "sumidad entera o cortada, desecada, recolectada durante la floración. Debe contener como mínimo 0,08% de hipericinas totales expresadas como hipericina, respecto a la droga desecada". Incluye también la monografía del extracto seco normalizado que debe contener entre un 0,1 y un 0,30% de hipericinas totales expresadas como hipericina, al menos un 6% de flavonoides expresados como rutina y como máximo un 6% de hiperforina. Dicho extracto se obtiene con etanol o metanol del 50 al 80% (V/V).



Las sumidades floridas de hipérico contienen derivados prenilados del floriglucinol especialmente hiperforina y en menor proporción adhyperforina; naftodiantronas principalmente hipericina y pseudohipericina; flavonoides (quercetol y heterósidos derivados del mismo; biflavonas); aceite esencial; taninos condensados y proantocianidinas oligoméricas, ácidos fenólicos, esteroides, etc.

Desde hace siglos el aceite de hipérico se ha empleado y se continúa empleando en medicina tradicional para tratar problemas de piel como quemaduras, heridas, contusiones, etc., por sus propiedades antisépticas y cicatrizantes. En la actualidad se recomienda por su actividad antidepresiva y ansiolítica en el tratamiento de la depresión leve a moderada.

Su mecanismo de acción no está completamente elucidado. Entre los mecanismos propuestos se encuentra la inhibición de la recaptación sináptica de neurotransmisores como NA, 5-HT o dopamina, probablemente a través de la modulación de los gradientes de membrana de Na⁺ ya que los extractos de hipérico favorecen la entrada de sodio al interior de la neurona y



por ello la liberación de calcio intracelular. De estos efectos se responsabiliza en la mayoría de los trabajos de investigación al derivado floroglucínico hiperforina, si bien el resto de componentes también pueden contribuir a la actividad antidepressiva. Sobre su biodisponibilidad a nivel del SNC, se ha comprobado experimentalmente que hiperforina y el flavonoide miquelianina pueden atravesar la BHE.

Los estudios *in vivo* con animales de experimentación han demostrado que el tratamiento subcrónico con hipérico origina una modulación en el número y sensibilidad de receptores beta-adrenérgicos postsinápticos, aspecto indicativo de la actividad antidepressiva. También se ha observado que el hipérico induce un aumento en la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal.

Recientemente se ha comprobado además, que los extractos de hipérico disminuyen significativamente los niveles de ACTH y corticosterona inducidos por estrés, lo cual estaría también indicando su eficacia antidepressiva por cuanto parece confirmado el papel que juega el estrés y la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, con la consecuente elevación de los niveles de cortisol, en la patogénesis de la depresión. Estudios realizados en voluntarios sanos confirman que la administración de extractos de hipérico modulan la concentración salivar y plasmática de cortisol.

Como ocurre frecuentemente en fitoterapia, los ensayos clínicos realizados hasta ahora presentan cierta heterogeneidad en cuanto a resultados, probablemente debido a las diferencias metodológicas relacionadas principalmente con el preparado administrado. A pesar de ello, los resultados de la mayoría de los ensayos clínicos publicados (los más recientes con una indudable mejor calidad metodológica), y las conclusiones de los numerosos meta-análisis (más de 13) y artículos de revisión realizados hasta el momento, indican que el hipérico es un eficaz antidepressivo para el tratamiento de la depresión leve y moderada. También resulta eficaz para remitir la sintomatología relacionada con alteraciones frecuentemente asociadas a la depresión, como la ansiedad o los trastornos obsesivo compulsivos. Por el contrario, existe muy poca evidencia clínica sobre su eficacia en depresión severa.

En una revisión de ensayos clínicos publicada recientemente se ha comprobado la importancia que tiene el tipo de preparado empleado en la eficacia y tolerabilidad. Los ensayos incluidos en la revisión partieron de un tipo de pacientes con un cuadro depresivo basal más o menos similar, todos con depresión leve a moderada, definida por un valor entre 16-24 de la escala de Hamilton (HAMD, *Hamilton Depression Rating Scale*) o diagnosticados de acuerdo a clasificaciones normalizadas de enfermedades. Por el contrario los preparados de hipérico eran diferentes, no obstante en la mayoría de los casos se emplearon preparados a una dosis de 900 mg/día, repartida en tres tomas, equivalente a un contenido en hipericina de 0,72-0,96 mg.

A pesar de esas diferencias parece comprobada la eficacia y la tolerabilidad, similar al placebo en la mayoría de los ensayos, del hipérico en el tratamiento de episodios depresivos agudos tanto en depresión leve como moderada. Además, en un estudio reciente, doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo se ha comprobado que podría emplearse en la prevención de esa enfermedad. La administración de 900 mg/día de un preparado con un contenido de hiperforina entre un 3-6% durante seis meses disminuyó en un 30% las recaídas de la enfermedad. El tratamiento de mantenimiento durante de 12 meses tras un episodio de depresión recurrente evitó las recidivas, de forma más pronunciada en aquellos pacientes con un historial depresivo más largo.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo y sertralina, con 124 pacientes, publicado en el año 2012, se confirmó una eficacia similar para sertralina (50-100 mg) e hipérico (SWJ: 900-1500 mg) tras 26 semanas de tratamiento, aunque la magnitud del efecto placebo impidió la obtención de diferencias significativas al final del tratamiento.

Asimismo también se han publicado numerosos ensayos clínicos en los que se comparan tanto eficacia como tolerabilidad del hipérico frente a antidepressivos tricíclicos como maprotilina, imipramina, amitriptilina. En la mayoría de los ensayos, disminuyeron en igual magnitud los valores de la escala de Hamilton que presentaban los pacientes al inicio del tratamiento, con hipérico o antidepressivo, siendo significativamente más numerosa la notificación de efectos

adversos en el segundo grupo, principalmente sequedad de boca.

Por ejemplo, en el meta-análisis publicado en el año 2004, con ensayos correspondientes a 2231 pacientes, los rangos de eficacia de respuesta para hipérico fueron del 55,0% y para los antidepresivos tricíclicos del 53,9%, mientras que la incidencia de efectos adversos fue del 49,0% para los segundos y del 28,3% para el primero.

Frente a los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) (sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram) los ensayos clínicos también demuestran una eficacia antidepressiva similar para los preparados de hipérico y una indiscutible mejor tolerabilidad.

Teniendo en cuenta lo anterior se puede considerar al hipérico eficaz, en grado similar a los fármacos antidepresivos de síntesis, en el tratamiento de la depresión leve y moderada, exhibiendo un perfil de seguridad muy superior y por ello con menor posibilidad de abandono del tratamiento por parte de los pacientes tratados con los preparados de esta planta medicinal. Al ser una droga muy bien aceptada por los pacientes, podría ser considerada fármaco de primera línea en el tratamiento de las depresiones leves a moderadas.

En ocasiones se asocia el hipérico con otras especies vegetales activas sobre el SNC, como por ejemplo con pasiflora, actuando ambas drogas en sinergismo. También existen ensayos clínicos que evidencian eficacia de los tratamientos de hipérico para afecciones de la piel. Por ejemplo, se ha comprobado que la aplicación dos veces al día de un ungüento de hipérico mejora la psoriasis o que su combinación con sulfato de cobre puede mejorar las lesiones inducidas por herpes (HSV-1 y HSV-2). En voluntarios sanos se ha evidenciado que un extracto de hipérico rico en hiperforina previene el eritema inducido por luz UV, evidencia lógica si se tiene en cuenta que este derivado floroglucínico isoprenilado posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, además de antibacterianas y antitumorales.

Indicaciones y posología

La EMA al igual que ESCOP, aprueba la indicación como uso bien establecido por vía oral

para el tratamiento de episodios de depresión leve a moderada (de acuerdo con los criterios de clasificación de ICD-10):

- Extractos secos metanólicos (80% v/v): 300-600 mg de 1 a 3 veces al día. Duración del tratamiento 4 semanas.

Y para tratamientos cortos de los síntomas relacionados con depresión leve:

- Extracto seco metanólico (50-68%): 612 mg una vez al día o de 250 a 650 mg 2 o 3 veces al día (500-1200 mg/día)

Como *uso tradicional* lo indica, por vía oral, para mejorar los síntomas de agotamiento mental de tipo temporal y para el malestar gastrointestinal leve. En aplicación tópica en forma de extracto seco obtenido por extracción con aceite vegetal, tinturas (1:10 y 1:5 en etanol al 45-50%) o droga fresca, para el tratamiento sintomático de inflamaciones leves de la piel como las quemaduras del sol, así como coadyuvante en la cicatrización de heridas menores.

ESCOP añade la forma de infusión: 2-4 g droga/día.

En niños de 6 a 12 años, únicamente bajo control facultativo, se aconseja la mitad de la dosis de los adultos.

Al no haber suficientes datos no se recomienda su empleo durante el embarazo y lactancia sin control médico.

Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales, dermatitis alérgica, fatiga, inquietud. Puede inducir fototoxicidad. Aunque demostrada a dosis superiores a las recomendadas (1800 mg, durante 15 días), por precaución se debe evitar la exposición a la luz UV.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos. Uso concomitante con ciclosporina, tacrolimus, ampranavir, indinavir y otros inhibidores de proteasa, irinotecan y warfarina.

Interacciones: mucho se ha publicado sobre las interacciones de los extractos de hipérico con diversos fármacos. El hipérico, probablemente debido a la presencia de hiperforina, incrementa la actividad de diversos enzimas metabólicos como CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y

la expresión de la glicoproteína P. Hoy día se sabe que la hiperforina se fija con alta afinidad a un receptor nuclear humano, el receptor X de pregnano (PXR), factor de transcripción expresado selectivamente en el hígado e intestino cuya función es la activación de proteínas implicadas en la detoxificación. La activación de dicho receptor induce la expresión de diversos enzimas de metabolización del cit P450, entre ellos CYP3A4, y de conjugación como la glicoproteína P.

Según algunos autores esta actividad solo ocurre a elevadas dosis de hiperforina (>10 mg/día) mientras que si la cantidad de hiperforina administrada es inferior a 4 mg/día, no se observan efectos sobre los enzimas del cit P450, incluso en tratamientos de larga duración. Sin embargo, también influye la susceptibilidad genética individual, comprobándose que a dosis terapéuticas (Extracto SJW: 300 mg tres veces al día, durante 14 días) puede disminuir las

concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos, como ocurre con zolpidem.

Por tanto y por precaución, se debe controlar el uso con fármacos en cuyo metabolismo interviene esas isoenzimas (amitriptilina, fexofenadina, benzodiazepinas, metadona, simvastatina, digoxina, finasterida, anticonceptivos orales, ketamina, etc.) ya que podrían reducirse sus concentraciones plasmáticas. La disminución de las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos orales, además de poder incrementar el sangrado intermenstrual, puede reducir la eficacia anticonceptiva.

La actividad enzimática se recupera una semana después de haber sido interrumpido el tratamiento con hipérico.

Por su mecanismo de acción, si se combina con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina, nefazodona), buspirona o triptanes puede incrementar la actividad serotoninérgica.

Bibliografía

- **Clewell A, Barnes M, Endres JR, et al.** Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and *Hypericum perforatum* on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2012, **11**(2): 209-15.
- **ESCOPE Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Thieme 2003.
- **Fiebich BL, Knörle R, Appel K, et al.** Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): *In vitro* and *in vivo* evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models. *Fitoterapia* 2011, **82**(3): 474-80.
- **Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z.** Pharmacokinetic herb-drug interactions (part2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med* 2012, **78**(13): 1490-514.
- **Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T.** Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther* 2011, **36**(6): 711-5.
- **Kasper S, Volz HP, Möller HJ, et al.** Continuation and long-term maintenance treatment with *Hypericum* extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression-a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008, **18**(11): 803-13.
- **Kasper S, Caraci F, Forti B, et al.** Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010, **20**(11): 747-65.
- **Meinke MC, Schanzer S, Haag SF, et al.** *In vivo* photoprotective and anti-inflammatory effect of hyperforin is associated with high antioxidant activity *in vitro* and *ex vivo*. *Eur J Pharm Biopharm* 2012, **81**(2): 346-50.
- **Najafzadeh P, Hashemian F, Mansouri P, et al.** The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol* 2012, **53**(2): 131-5.
- **Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M.** Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, **33**(1): 118-27.
- **Röder C, Schaefer M, Leucht S.** Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004, **72**(6): 330-43.
- **Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, et al.** Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21**(12): 841-60.
- **Sarris J, Fava M, Schweitzer I, Mischoulon D.** St John's wort (*Hypericum perforatum*) versus sertraline and placebo in major depressive disorder: continuation data from a 26-week RCT. *Pharmacopsychiatry* 2012, **45**(7): 275-8.
- **Singer A, Schmidt M, Hauke W, Stade K.** Duration of response after treatment of mild to moderate depression with *Hypericum* extract STW 3-VI, citalopram and placebo: a reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2011, **18**(8-9): 739-42.
- **Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA, Wohlmut H.** The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2006, **62**(5): 512-26.

Gestión de suturas quirúrgicas en el servicio de Farmacia

Ana María Valle Díaz de la Guardia,
José Cabeza Barrera¹.
Sección coordinada por la Vocalía Nacional
de Farmacéuticos de Hospital

INTRODUCCIÓN

La gestión de los productos sanitarios en los Servicios de Farmacia supone un valor añadido a la práctica diaria del farmacéutico de hospital. Se entiende por gestión integral de los productos sanitarios a la participación activa en todos los procesos de gestión de estos, de una forma compartida, en las áreas de selección, adquisición, recepción, almacenamiento, conservación, dispensación, distribución, control, seguimiento y trazabilidad, considerando siempre: la seguridad para el paciente y el profesional y la eficiencia económica (mínimo stock y mejor relación calidad/coste).

Aunque no suele formar parte de las actividades habituales de un Servicio de Farmacia, cada vez son más los que, ya sea por asumir la responsabilidad, optimizar recursos o por convencimiento de las ventajas que ello puede suponer, gestionan los productos sanitarios y participan activamente en su uso racional en el hospital. Son varias las actividades en las que el farmacéutico puede intervenir en relación con los productos sanitarios: selección y adquisición de productos según criterios de seguridad y eficiencia, almacenamiento y dispensación de dichos productos, creación de sistemas de vigilancia e información al resto de profesionales sanitarios... etc. Cada hospital debe llegar a un sistema propio de gestión de los productos sanitarios, dentro de la legislación establecida, debiendo incluir la participación del farmacéutico. Aunque no es necesaria una gestión integral, es recomendable su intervención en los productos sanitarios relacionados con la administración de

medicamentos, por la repercusión que conlleva en la eficacia y seguridad de los mismos. Aspectos como la participación activa en la notificación de incidentes con productos sanitarios o la participación en la red de alertas sobre productos sanitarios son una realidad en todos los Servicios de Farmacia actuales, independientemente de su mayor o menor implicación con el producto sanitario.

No hay que olvidar que el uso racional del producto sanitario es una responsabilidad multidisciplinar, cada vez más orientada a obtener el máximo beneficio para el paciente. El conocimiento técnico de los productos sanitarios y sus riesgos potenciales es una necesidad cada vez más evidente en el ejercicio profesional. Este abordaje multidisciplinar debe implicar el trabajo de farmacéuticos, médicos, enfermeros, técnicos y otros profesionales sanitarios.

En relación a los productos sanitarios, se podrían plantear como objetivos del Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria los siguientes:

- Coordinar la adquisición de productos sanitarios del hospital a efectos de asegurar la eficiencia de la misma.
- Fijar criterios clínicos objetivos que permitan evaluar y seleccionar los productos más adecuados a sus indicaciones terapéuticas.
- Establecer un sistema eficaz y seguro de conservación, distribución y dispensación de productos sanitarios.
- Impulsar un servicio de información de productos sanitarios para todo el personal del hospital.
- Participar en la vigilancia de productos sanitarios, preferiblemente como Responsable de Vigilancia.
- Promover el uso racional de los productos sanitarios y conseguir la participación activa en la atención farmacéutica de los productos sanitarios.

¹ Unidad de Gestión Clínica Provincial de Farmacia de Granada. Hospital Universitario San Cecilio.

- Facilitar la actividad asistencial, docente y de investigación en el campo de los productos sanitarios realizada por los farmacéuticos de hospital y elaborar documentos y procedimientos de consenso para la evaluación, selección y utilización de productos sanitarios en los hospitales.

Concretamente, el material de sutura es uno de los tipos de productos sanitarios que puede ser fácilmente gestionado desde el Servicio de Farmacia. Para ello, es imprescindible poseer los conocimientos básicos sobre este producto sanitario. Los avances tecnológicos experimentados en el campo de nuevos materiales han permitido disponer de nuevas técnicas de sutura que utilizan productos más seguros, resistentes e ino cuos. Se dispone, por tanto, de un amplio arsenal de materiales de sutura quirúrgica, diseñados para diversos usos quirúrgicos y dermatológicos.

Este trabajo describe el procedimiento de gestión de las suturas quirúrgicas en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se trata de un hospital de especialidades del Servicio Andaluz de Salud, fundado en 1952 y con un total de 547 camas. Como indicador asistencial, podemos destacar que en el Área Quirúrgica se realizaron durante el año 2011 un total de 19.295 intervenciones quirúrgicas, de las cuales 3.356 fueron intervenciones urgentes. Estos datos pueden orientar acerca del consumo anual de suturas quirúrgicas en este hospital.

El Servicio de Farmacia del Hospital San Cecilio no gestiona las suturas de forma integral, sino que la ejecución de dicha actividad se comparte actualmente con el Área de Suministros y los Supervisores de Enfermería de los Servicios de Cirugía General y de Traumatología.

ADQUISICIÓN

La adquisición de suturas quirúrgicas en el Hospital San Cecilio se realiza de forma centralizada a través de una Plataforma de Gestión Logística formalmente constituida el 28 de Diciembre del 2010: la Plataforma Provincial de Logística Integral Granada-Jaén Sur. Esta PPLI está integrada por los siguientes centros:



- Área de Gestión Sanitaria Sur de Granada
- Distrito Sanitario Jaén Sur
- Distrito Sanitario Granada Nordeste
- Distrito Sanitario Metropolitano
- Distrito Sanitario Granada
- Centro Regional de Transfusión Sanguínea
- Hospital Comarcal de Baza
- Hospital Universitario San Cecilio
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Desde su creación, asume para todos los centros las funciones vinculadas con la contratación administrativa, las compras, los aspectos relacionados con la gestión de almacén, la distribución logística y las distintas fases contables del gasto. Esto implica que sólo existe una unidad presupuestaria provincial y por lo tanto todos los pedidos a proveedor se realizan desde la PPLI, siendo el almacén central situado en el Polígono Juncaril el único para toda la Plataforma. La gestión de las facturas y los pagos de los pedidos se centralizan también en la PPLI, en la Central de Compras.

Concretamente, las suturas se adquieren bajo criterios técnico-legales y valorando aspectos económicos y de seguridad, eficacia, efectividad y utilidad. Actualmente, a igualdad de características de calidad, se ha optado por adquirir aquellas suturas cuyos proveedores ofrezcan mejor precio. En la PPLI Granada-Jaén Sur, los principales laboratorios fabricantes de suturas son B. Braun Surgical S.A., Covidien Spain S.L. y Johnson&Johnson S.A.

La forma de adquirir todos los productos que se van a utilizar en esta PPLI (tanto medicamentos como productos sanitarios, material de oficina, productos de nutrición... etc) es a través de la aplicación informática SIGLO (Sistema Integral de Gestión Logística del Servicio Andaluz de Salud).

Para acceder a SIGLO, es necesario poseer un usuario y contraseña de la Intranet del SAS.



Cada sutura lleva asociado un código denominado Genérico de Centro (GC). Este código único ha sido adjudicado por los Servicios Centrales del SAS al realizar una clasificación de cada producto, según sus características. Para hacer un pedido de suturas a través de SIGLO, es necesario conocer el GC de la sutura en cuestión. Concretamente, las suturas se encuadran dentro de la clasificación:

Suministros – Productos de Consumo – Productos de Consumo Sanitario y análogos – Material Sanitario Fungible (SU.PC.SANI.01.12 SUTURAS). En SIGLO están incluidos los siguientes tipos de suturas:

- Sutura sintética monofilar de absorción lenta
- Suturas sintéticas monofilar de absorción rápida
- Suturas naturales no absorbibles sin aguja
- Suturas naturales no absorbibles con aguja
- Suturas sintéticas trenzadas de absorción rápida
- Suturas sintéticas absorbibles trenzadas
- Suturas sintéticas absorbibles monofilares
- Suturas sintéticas no absorbibles trenzadas
- Suturas sintéticas no absorbibles monofilares
- Suturas sintéticas especiales y parches
- Suturas metálicas
- Suturas oftálmicas

Dentro de cada tipo, se clasifican en función de otros atributos como el grosor del hilo o la longitud de la aguja. Algunos ejemplos son los siguientes:

- C04722: SEDA TRENZADA. AG. CILINDRICA-Curva de la aguja:1/2; Grosor del hilo: 3/0; Longitud del hilo: [0-100]; Longitud de la aguja:[17-17]
- C32133: SEDA TRENZADA. AG. TRIANGULAR RECTA-Curva de la aguja: recta; Grosor del hilo:0; Longitud del hilo: [0-100]; Longitud de la aguja:[60-60]

- C31059: SEDA TRENZADA 1 AG. TRIANGULAR RECTA-Curva de la aguja: recta; Grosor del hilo:1; Longitud del hilo:[0-100]; Longitud de la aguja:[60-60]

Al cambiar el grosor del hilo, el GC también cambia.

- B41090: SINT. ABSORBIBLE MONOFILAR. AG.TRIANGULAR-Curva de la aguja: 3/8; Grosor del hilo: 4/0; Longitud del hilo: [0-100]; Longitud de la aguja:[16-16]
- B41097: SINT. IRREABSORBIBLE TRENZADA 2 AG.CILINDRICAS-Curva de la aguja: 1/2; Grosor del hilo: 3/0; Longitud del hilo:[0-100]; Longitud de la aguja:[16-16]

Actualmente, existen 432 suturas (con sus correspondientes GCs) asociadas a la PPLI de Granada-Jaén Sur. Cada GC lleva asociada una oferta de un proveedor, de manera que al realizar un pedido de un GC se pide una sutura concreta, de un proveedor concreto y al precio que se haya establecido para la PPLI.

El sistema de adquisición se realiza desde el Almacén Principal (almacén del Polígono Juncaril). El personal administrativo realiza el pedido de la sutura al proveedor a través de SIGLO, utilizando su usuario y contraseña. El proceso se lleva a cabo siguiendo el sistema de Reposición de Mínimos, en el que se hacen pedidos de aquellas suturas con existencias por debajo del stock mínimo establecido. La cantidad a pedir será la que cubra las necesidades sin superar el stock máximo establecido para esa sutura.

El proveedor recibe el pedido, lo procesa y lo envía al Almacén Principal. Los pedidos de suturas suelen tardar 48 horas desde que se generan hasta que se reciben en el almacén.

A modo de ejemplo, citar que desde Enero a Junio de 2012 se han realizado 574 pedidos de suturas en toda la PPLI Granada-Jaén Sur, lo que ha supuesto un gasto aproximado de un millón de euros.

ALMACENAJE Y DISTRIBUCIÓN

Una vez recibido el pedido en el Almacén Principal, el siguiente paso es registrar la mer-

cancía y darle entrada a la cantidad recibida. El personal administrativo gestiona las entradas de pedidos a través de SIGLO. Al recibir el pedido de las suturas, se genera un orden de trabajo para almacenar el producto en el lugar adecuado. Las suturas quirúrgicas son almacenadas en una ubicación concreta, clasificadas por tipo de sutura y por proveedor y siempre ordenadas según la caducidad (aquellas con una fecha de caducidad más temprana se priorizan a la hora de la distribución). Al quedar almacenadas, las suturas deben quedar debidamente identificadas con el lote, fecha de caducidad y referencia. Así, en caso de alerta, se asegurará su correcta identificación y retirada.

Para un adecuado control de stocks, es necesario establecer el stock máximo y mínimo para cada tipo de sutura. Esto es de gran utilidad al realizar los pedidos. Para calcular estos datos, se suele recurrir a historiales de consumo previos. Puesto que se trata de abastecer a todos los centros que forman la PPLI Granada-Jaén Sur, el control de stocks debe ser muy exhaustivo para evitar desabastecimientos.

Respecto al control de caducidades, es importante tener en cuenta que estos productos sanitarios son artículos de gran salida y sufren una gran renovación casi diaria en el almacén. La realización del control de caducidades se lleva a cabo cada 3 meses, tanto en el Almacén Principal como en cada una de las ubicaciones del centro. Para ello, se designa a un responsable de dicho control. El procedimiento establece que las suturas detectadas como caducadas deben devolverse al proveedor, aunque el envase esté abierto.

Los Supervisores de Enfermería del Bloque Quirúrgico (Servicio de Cirugía General y Servicio de Traumatología) son los responsables de gestionar la distribución de las suturas quirúrgicas en el Hospital Universitario San Cecilio. Realizan, en función de las necesidades del trabajo diario, un pedido interno de suturas al Almacén Principal. Este pedido se genera según el stock habitual del botiquín de cada Supervisor. Se ha establecido un stock mínimo y máximo de cada tipo de sutura para facilitar la gestión.

El pedido interno generado por los Supervisores a través de SIGLO es recibido por el Al-

macén Principal. Pasará por diferentes estados hasta que es enviado al hospital:

- Pendiente de procesar por Almacén
- En preparación
- Pendiente de Distribución
- En distribución
- Recepcionado

El personal administrativo del Almacén Principal recibe el pedido interno y lo procesa. A su vez, el personal operario prepara la cantidad y el tipo de sutura solicitada y lo transporta al muelle del Hospital San Cecilio. Una vez allí, los encargados lo reciben y lo envían al Servicio que corresponda. Todas las fases del proceso quedan registradas informáticamente, de modo que la trazabilidad del pedido está asegurada. Cada Supervisor almacena sus suturas en función del espacio disponible en la sala accesoria al quirófano. Siempre se tiene en cuenta la caducidad a la hora de ordenar las suturas y suelen colocarse en un lugar visible, fresco y seco.

SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA

El sistema de vigilancia de productos sanitarios se refiere a la notificación de los incidentes adversos ocurridos con productos sanitarios, a su registro y a la adopción de las medidas necesarias para la protección de la salud y a la transmisión de estas medidas a los agentes interesados.

Como objetivos de dicha vigilancia, podemos destacar mejorar la protección de la salud y su seguridad, evitando la repetición de incidentes adversos, mediante la recogida, evaluación y difusión de la información sobre dichos incidentes y de las medidas correctivas adoptadas.

Cada centro designa a un Responsable de la Vigilancia de los productos sanitarios, el cual tiene como funciones las establecidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS):

- Supervisar el cumplimiento de la legislación sobre vigilancia.
- Informar al resto de profesionales sanitarios acerca del procedimiento estable-

cido de notificación a las autoridades sanitarias de incidentes adversos graves o potencialmente graves asociados con la utilización de productos sanitarios.

- Actuar como interlocutor del centro con las autoridades sanitarias, en materia de vigilancia de productos sanitarios.
- Facilitar a las autoridades sanitarias la documentación que le sea requerida para la investigación de los incidentes adversos notificados.
- Garantizar la difusión de las notas informativas/alertas de productos sanitarios emitidas por la AEMPS a los profesionales sanitarios implicados de su centro y supervisar, en su caso, la aplicación de las actuaciones establecidas en la misma.

En las últimas Recomendaciones para la Vigilancia de los Productos Sanitarios publicadas por la AEMPS se recoge un algoritmo de vigilancia muy completo y los formularios necesarios en caso de incidente o alerta. Este algoritmo describe el circuito que deben seguir los profesionales sanitarios, el Responsable de Vigilancia, el proveedor, la AEMPS y la administración autonómica, que en el caso de Andalucía es el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV).

En el caso del Hospital San Cecilio, el Responsable de la Vigilancia recibe personalmente las alertas de seguridad del CAFV. Estas notificaciones identifican en qué con-

siste la alerta, a qué producto se refiere, la información proporcionada por el proveedor de dicho producto y qué centros de Andalucía están afectados. El Responsable informa de estas alertas a los profesionales sanitarios correspondientes, supervisa la actuación que proceda respecto a la notificación y archiva toda la documentación al respecto (fecha de la alerta, profesionales a los que se notifica y procedimiento llevado a cabo).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La creación de una Plataforma Provincial de Gestión Logística ha supuesto un gran cambio en el sistema de adquisición de las suturas y ha proporcionado más seguridad y eficacia en el almacenaje y la distribución de estos productos sanitarios.

La gestión de las suturas quirúrgicas en el Hospital Universitario San Cecilio se lleva a cabo de forma multidisciplinar, aunque sigue siendo necesario ampliar la participación del farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria y que esta intervención sea reconocida tanto por los pacientes como por los profesionales sanitarios y gerentes de hospitales, así como por la administración sanitaria. El farmacéutico hospitalario está altamente cualificado para esta labor, y esta participación activa en la gestión de los productos sanitarios puede considerarse como una gran oportunidad laboral y de desarrollo profesional.

Bibliografía

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, BOE de 6 de noviembre, por el que se regulan los productos sanitarios.
- Selva J, Márquez JF, Jover A. Atención farmacéutica a través de los productos sanitarios. *Panorama Actual del Medicamento*. 2010; 34(330): 104-111.
- Gamundi MC, Gaspar M. Influencia del producto sanitario sobre el medicamento y su efecto. *El Farmacéutico Hospitalario*. 2011; 197: 25-32.
- Caro I, Molina MA. Material de sutura en la farmacia hospitalaria. *El Farmacéutico Hospitalario*. 2012; 199: 5-17.
- Documento de *Recomendaciones para la Vigilancia de los Productos Sanitarios por los centros/hospitales y los profesionales sanitarios*, de Septiembre 2012 (adaptado por el Grupo de Trabajo de Productos Sanitarios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, a partir del documento de la AEMPS: "Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios". AEMPS/CTI-PS, Octubre de 2010.
- Gaspar Carreño M. La farmacia hospitalaria y los productos sanitarios. Disponible en: <http://farmaciahospitalaria publicacion-medica.com/noticia/farmacia-hospitalaria-y-productos-sanitarios>
- Página web de la AEMPS (www.aemps.gob.es)

Plan Nacional de Formación Continuada

CUESTIONES PARA RECORDAR

El **ión calcio (Ca²⁺)** es un elemento ubicuo implicado en la regulación de múltiples procesos orgánicos. Interviene como transmisor de señales a través de la membrana y juega un papel muy importante en la regulación de funciones orgánicas tan variadas como la contracción-excitación muscular, la agregación plaquetaria, la secreción ácida gástrica, etc.

Los **canales de calcio dependientes del voltaje** son la vía de entrada de calcio más importante en las células excitables. Se han llegado a identificar varios canales de calcio dependientes del voltaje (L, N, P/Q, R y T). Los **canales de tipo L**, participan en el tono vascular y en la contractilidad cardíaca. Estos canales están presentes en los miocitos cardíacos y en el músculo liso vascular y no vascular. Su bloqueo impide la despolarización inducida por la entrada de calcio en las células musculares del sistema cardiovascular, lo cual da lugar a una disminución de la presión arterial, una disminución de la contractilidad cardíaca (y, por tanto, del consumo de oxígeno) y a un efecto antiarrítmico.

Los bloqueantes de este tipo de canales, a los que denominamos **calcioantagonistas (CA)** o **bloqueantes de los canales del calcio**, se utilizan mayoritariamente para el tratamiento de la hipertensión, de la angina de pecho y de determinados tipos de arritmias cardíacas. Este bloqueo del flujo de entrada de Ca²⁺ a través de los cana-

les de tipo L es de tipo uso-dependiente (cuantas más veces se abra el canal, más probable es que sea bloqueado) y voltaje-dependiente (el canal es bloqueado con mayor eficiencia en presencia de potenciales más despolarizados). A pesar de su heterogeneidad estructural y funcional, todos los CA comparten el mismo mecanismo, aunque muestran propiedades farmacológicas diferentes.

El **verapamilo** (fenilalquilamina) tiene propiedades cardiodepresoras y moderada acción vasodilatadora, reduce la fuerza de contracción cardíaca, deprime la automaticidad del nodo sinusal y ralentiza la conducción atrioventricular. Las dihidropiridinas (**amlodipino, barnidipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino**) tienen efectos vasodilatadores periféricos potentes, afectando mínimamente, a las dosis habituales, a la conducción o a la contracción cardíaca. Por último, el **diltiazem** manifiesta propiedades más parecidas a las fenilalquilaminas (verapamilo) que a las dihidropiridinas.

En la actualidad, los CA se consideran como **tratamiento** de primera elección de la **hipertensión arterial** (en pacientes ancianos, asma/EPOC, angina de pecho, enfermedad arterial periférica, vasculopatías periféricas, raza negra, hipertrofia cardíaca), bien solos o asociados a otros fármacos.

	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

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

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

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 4.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso (2ª Ed)</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 1/2013	16/7/2013
<i>Curso 5.- Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos</i>		1/2013	16/7/2013
<i>Curso 5.- Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos (2ª Ed)</i>	5/3/13-3/6/13	Disponible <i>on line</i> 7/2013	16/1/2014
<i>Curso 6.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino</i>		7/2013	16/1/2014

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA		(*) Créditos asignados
PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA		
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		13,8
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, RENALES Y HEMATOLÓGICOS		13,8

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

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
AUTOINFLAMMATION 2013: 7TH INTERNATIONAL CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF SYSTEMIC AUTO-INFLAMMATORY DISEASES <i>www.autoinflammation2013.com</i>	22-26 de mayo de 2013		Lausana Suiza		
DRUG DISCOVERY & THERAPY WORLD CONGRESS 2013 <i>http://www.ddtwc.com/</i>	3-6 de junio de 2013		Boston Estados Unidos		tel +1-857-2398855 hasinahabib@eurekaconference.com
CONGRES INTERNATIONAL SFSTP 2013 MONTPELLIER: CONGRESO MEDICAMENTOS GENÉRICOS, FRANCIA <i>http://www.portalferias.com/congres-international-sfstp-2013-montpellier_16019.htm</i>	12-13 de junio de 2013		Montpellier Francia		
DISSOLUTION TESTING FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY <i>http://www.rpharms.com/courses/dissolution-testing.asp</i>	19-21 de junio de 2013	The Royal Pharmaceutical Society	Londres Reino Unido		Tel: 0845 257 2570 support@rpharms.com
THE 5TH WORLD CONFERENCE ON DRUG ABSORPTION, TRANSPORT AND DELIVERY (WCDATD 2013) <i>http://www.eufeps.org/document/con_wcdadt2013.html</i>	24-26 de junio de 2013	European Federation for Pharmaceutical Sciences	Upsala Suecia		Tel: +46 8 50582041 conferences@eufeps.org
EVIDENCE BASED: PHARMACOTHERAPY UPDATE <i>www.congresos-medicos.com/congreso/evidence-based-pharmacotherapy-update-6415</i>	25-27 de julio de 2013		San Diego Estados Unidos		
A MULTI-DISCIPLINARY APPROACH TO INFECTIOUS DISEASES <i>http://www.medical-credits.com/index.html</i>	28-31 de agosto de 2013		Valencia		FAX : +32 16 438402 Info@medical-credits.com
WORLD CONGRESS OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES 2013 FIP WORLD CONGRESS 2013 <i>www.fip.org</i>	31 de agosto-5 de septiembre de 2013	FIP	Holanda		Tf: +31 (0) 70 302 19 82 Fax: +31 (0) 70 302 19 98 congress@fip.org
EXPO FARMACIENTIFICA 2013 <i>www.marketcomunicaciones.com</i>	10-11 de septiembre de 2013		Asunción Paraguay		
XXVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA <i>www.sefc-cadiz2013.com</i>	17-18 de octubre de 2013	SEFC	Cádiz		Tel: +34 91 330 07 57 Fax: +34 91 420 39 52 sefc_cadiz2013@viajeseci.es
CONGRESO SOCIEDAD ESPAÑOLA FARMACIA HOSPITALARIA 2013 <i>www.sefh58congreso.com/index.php/es/</i>	22-25 de octubre de 2013	SEFH	Málaga		Tel: (34) 963 734 690 Fax: (34) 963 337 930 congresos@provalentia.com

Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia

libro
on line



- Capítulo 1. Farmacología y terapéutica bucodental
- Capítulo 2. Antiulcerosos
- Capítulo 3. Antieméticos, antidiarreicos y laxantes
- Capítulo 4. Antidiabéticos
- Capítulo 5. Levotiroxina y fármacos antitiroideos
- Capítulo 6. Hormonas del eje hipotálamo, hipófisis y suprarrenales y fármacos que los modifican
- Capítulo 7. Vitaminas y minerales
- Capítulo 8. Terapéutica de la úlcera gastroduodenal y otras patologías del tracto digestivo superior
- Capítulo 9. Terapéutica del vómito, la diarrea y el estreñimiento. Síndrome del intestino irritable. Trastornos biliares
- Capítulo 10. Terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal
- Capítulo 11. Terapéutica de la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria
- Capítulo 12. Metabolopatías congénitas
- Capítulo 13. Tratamiento de la diabetes mellitus
- Capítulo 14. Terapéutica de los trastornos que afectan al eje hipotálamo, hipófisis y suprarrenales
- Capítulo 15. Terapéutica farmacológica de los trastornos tiroideos
- Capítulo 16. Tratamiento del síndrome metabólico y otras patologías dislipémicas
- Capítulo 17. Aspectos galénicos de los medicamentos indicados en trastornos digestivos, metabólicos y endocrinos

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

Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino

Curso 6

Y además...

2ª edición on line
Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos

Curso 5

Comienzo de los cursos
julio de 2013

Plazo de inscripción:
del 5 de marzo hasta
el 3 de junio de 2013

Boletín de inscripción on line

en  portalharma.com
organización farmacéutica colegial

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

Información

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

Para más
información

 portalharma.com
organización farmacéutica colegial