366
Panorama Actual Med. 2013;
37 (Septiembre): 705-848

# Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Enfermedad diverticular

Belatacept (Nulojix®), en trasplante renal

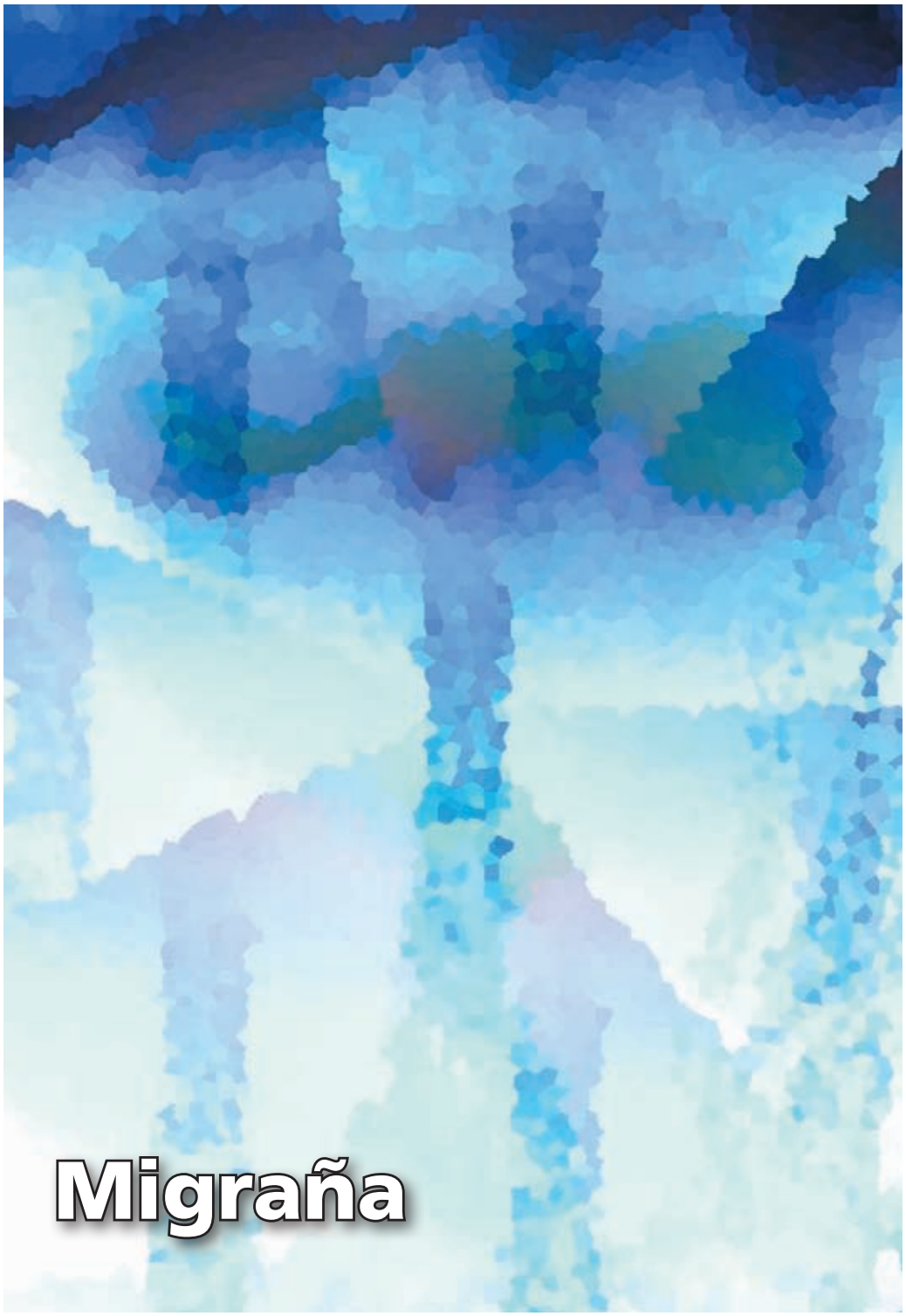
Aflibercept (Zaltrap®), en cáncer colorrectal

Mebutamato de ingenol (Picato®), en queratosis actínica

Suspensión de comercialización del ketoconazol oral

Metoclopramida: restricciones de uso

AINE y riesgos cardiovasculares



# Bot PLUS 2.0 2013

Colección Consejo

## 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**

## 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

## 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

## 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

## 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)

Atención al Colegiado
902 460 902
914 312 689

Para más información
www.portalfarma.com

NÚM. 366 • SEPTIEMBRE 2013

DIRECTOR
Luis Amaro Cendón

REDACCIÓN
Santiago Cuéllar ***(Coordinador)***
Antonio Blanes
Blanca Dauder
Luis M. Díez
Iván Espada
Cristina Fernández
Daniel Fernández
Buensuceso Fernández del Pozo
Blanca Gutiérrez-Colomer
Carmen López-Antuñano
Inés Madurga
Laura Martín
Carmen Megía
María Motero
Manuel Núñez
M. Carmen Parrondo
Elisa Ruiz
Raquel Varas

EDITA
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España
Villanueva, 11 - 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** ..... 706

**REVISIÓN**
– *Migraña* ..... 707
– *Enfermedad diverticular* ..... 724

**NUEVOS FÁRMACOS**
**Medicamentos con nuevos principios activos autorizados por EMA/AEMPS** ..... 732
**Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España**
– *Belatacept (Nulojix®), en prevención del rechazo en trasplante renal* ..... 737
– *Aflibercept (Zaltrap®), en cáncer colorrectal.* ..... 745
– *Mebutato de ingenol (Picato®), en queratosis actínica* ..... 751
**Nuevos principios activos en desarrollo en el mundo**
– *Nuevos principios activos* ..... 758
– *Nuevas terapias avanzadas* ..... 759
– *Nuevos medicamentos huérfanos* ..... 761
**Nuevos medicamentos en España**
– *Estadísticas* ..... 769
– *Altas, bajas y modificaciones* ..... 770
– *Nuevas indicaciones terapéuticas* ..... 782
– *Alertas de la AEMPS* ..... 794

**FARMACOVIGILANCIA**
– *Ketoconazol oral: suspensión de comercialización* ..... 798
– *Metoclopramida: restricciones de uso* ..... 799
– *Hierro (IV): reacciones de hipersensibilidad* ..... 801
– *Cremas hidratantes: reacciones dermatológicas* ..... 802

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA**
– *10ª Acción centrada en pacientes con trastornos gastrointestinales: servicios de dispensación e indicación farmacéutica (IV)* ..... 805

**ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE**
– *Dolores osteomusculares y articulares agudos (2)* ..... 811

**ACTUALIDAD FARMACOTERAPEUTICA**

**Aparato Cardiovascular**
– *Isquemia miocárdica: un antidepresivo para la isquemia miocárdica asociada al estrés* ..... 820

**Terapia Antiinfecciosa Sistémica**
– *Infecciones bacterianas: vacuna antineumocócica conjugada (PCV7)* ..... 820

**Terapia Antineoplásica y Agentes Inmunomoduladores**
– *Cáncer de mama: ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de pescado* ..... 821

**Sistema Musculoesquelético**
– *AINE: riesgo cardiovascular y artritis reumatoide* ..... 822
– *AINE:… y más sobre riesgos cardiovasculares* ..... 822

**Sistema Nervioso**
– *Esquizofrenia: revisión de la eficacia y seguridad de los antipsicóticos* ..... 823
– *Trastorno de estrés postraumático: prazosina* ..... 824
– *Tendencias suicidas: litio* ..... 824

**Aparato Respiratorio**
– *EPOC: no todas las combinaciones a dosis fija en inhalación son iguales* ..... 825

**FARMACOECONOMÍA**
– *Eficiencia de una intervención farmacéutica en depresión* ..... 826
– *Coste efectividad de la profilaxis frente al virus sincitial respiratorio* ..... 827
– *Eficiencia de una intervención de enfermería en artritis* ..... 829

**ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO**
– *Internacional: Las patentes mantienen los precios elevados para los nuevos medicamentos contra el VIH* ..... 830
– *Unión Europea: Investigado el régimen alemán de ayudas a las farmacéuticas en dificultades* ..... 830
– *Estados Unidos: Promoción de medicamentos en Internet, una estrategia para engañar* ..... 831
– *Argentina: Denuncian las publicidades de medicamentos con famosos* ..... 832
– *España: Deterioro cognitivo asociado al VIH* ..... 833

**PLANTAS MEDICINALES**
– *Otras plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (II): azafrán, manzanilla y escutelaria* ..... 834

**ACTUALIDAD EN PRODUCTOS SANITARIOS**
– *Estudio de infusores elastoméricos utilizados en quimioterapia* ..... 839

**FORMACIÓN CONTINUADA** ..... 846

**CONGRESOS Y CURSOS** ..... 848

# monodosis

• **Mejor todo que solo una parte.** Uno de los problemas más acuciantes en las Unidades de Cuidados Intensivos es el riesgo de infección de los pacientes en estado crítico por parte de bacterias multirresistentes, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Para prevenir dichas infecciones se utilizan dos estrategias antibióticas que, básicamente, consisten en actuar selectivamente frente a determinados microorganismos previamente definidos o bien realizar una profilaxis antimicrobiana global, pero hasta ahora no se tenía constancia de cuál de ellas es la mejor. Por este motivo se ha llevado un ensayo pragmático, aleatorizado por grupos. Varios hospitales fueron asignados aleatoriamente a uno de tres estrategias, con todas las unidades de cuidados intensivos para adultos en un hospital asignado a la misma estrategia. El Grupo 1 utilizó un examen aplicado al SARM y el aislamiento correspondiente, el grupo 2 la descolonización dirigida (es decir, la detección, el aislamiento y la descolonización de portadores de SARM), y grupo 3 la descolonización universal (es decir, ninguna investigación, y la descolonización de todos los pacientes), totalizando 43 hospitales (incluyendo 74 unidades de cuidados intensivos y 74.256 pacientes durante el período de intervención). Durante el período de intervención en comparación con el período de referencia, los cocientes de riesgo para SARM fueron de 0,92 para la detección y el aislamiento (3,2 vs 3,4 aislamientos por 1000 días), 0,75 para la descolonización dirigida (3,2 vs. 4,3) y 0,63 para la descolonización universal (2,1 vs 3,4; p= 0,01 para la prueba de todos los grupos en igualdad de condiciones). En la intervención en comparación con los períodos de referencia, los cocientes de riesgo para la infección del torrente sanguíneo con cualquier patógeno fueron 0,99 (4,1 vs a 4,2 infecciones por cada 1000 días), 0,78 (3,7 vs 4,8), y 0.56 (3,6 vs 6,1), respectivamente (P <0,001); es decir, la descolonización universal resultó en una reducción significativamente mayor en la tasa de las infecciones del torrente sanguíneo que cualquiera de descolonización o la detección y aislamiento de destino, impidiéndose una infección del torrente sanguíneo por cada 54 pacientes que se sometieron a la descolonización.

– **Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al R; CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program.** Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(24): 2255-65. doi: 10.1056/NEJMoa1207290.

• **Diabetes: solo perdiendo peso no se reduce el riesgo cardiovascular.** Aunque algunos estudios a corto plazo sugieren que la reducción de peso en pacientes con diabetes de tipo 2 y con sobrepeso u obesidad, produce una disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, no se tiene constancia de que tal práctica tenga los mismos efectos a largo plazo. Por ello, un grupo de investigadores de Estados Unidos han llevado a cabo un estudio sobre 5.145 pacientes con estas características, asignándolos a una intervención intensiva de estilo de vida promoviendo la pérdida de peso mediante la reducción de la ingesta de calorías y aumentar la actividad física (grupo de intervención) o recibiendo apoyo y educación sobre la diabetes (grupo control). El resultado primario fue una variable compuesta por la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares, infarto no fatal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina, todo ello durante un máximo de seguimiento de 13,5 años. Aunque el estudio fue detenido antes de tiempo (9,6 años), los resultados mostraron una pérdida de peso mayor en el grupo de intervención que en el grupo de control durante todo el estudio (8,6% frente a 0,7% en 1 año; 6,0% frente a 3,5% al final del estudio). Asimismo, la intervención intensiva también produjo una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada y en otras variables metabólicas; sin embargo, la variable primaria, de morbimortalidad cardiovascular, no fue significativamente diferente: 1,83 y 1,92 eventos por 100 años-persona, respectivamente; con una tasa de riesgo en el grupo de intervención de 0,95 ($CI_{95\%}$ 0,83 a 1,09; P= 0,51).

– **Look AHEAD Research Group.** Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914.

• **Suplementos de soja: no previenen la recidiva del cáncer de próstata.** Algunos datos parecían sugerir que el consumo de soja podría reducir el riesgo o la recurrencia del cáncer de próstata, motivo por el cual se ha llevado a cabo recientemente un estudio clínico para determinar si el consumo diario de suplementos con proteínas de soja durante dos años era capaz de disminuir la tasa de recidiva o retrasos como recurrencia del cáncer de próstata tras una prostatectomía radical. El ensayo estudió a 177 hombres con alto riesgo de recurrencia, comenzándoles a administrar el suplemento proteico de soja (o el placebo correspondiente) 4 meses después de la cirugía y continuó durante un máximo de 2 años, con mediciones del antígeno prostático específico (PSA) realizadas a intervalos de 2 meses en el primer año y cada 3 meses a partir de entonces. El ensayo fue suspendido antes de tiempo al observarse una falta de efecto del tratamiento en un análisis intermedio planificado, mostrando que el 27,2% en el grupo de intervención y el 29,5% en el grupo placebo desarrollaron recidiva bioquímica (definida como un aumento del PSA ≥ 0,07 ng/ml). En este sentido, el índice de riesgo resultante para el tratamiento con suplemento de soja fue 0,96 ($IC_{95\%}$ 0,53 a 1,72), estadísticamente no significativo.

– **Bosland MC, Kato I, Zeleniuch-Jacquotte A, et al.** Effect of soy protein isolate supplementation on biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a randomized trial. *JAMA*. 2013; 310(2): 170-8. doi: 10.1001/jama.2013.7842.

# Migraña

El **dolor de cabeza** o **cefalea** hace referencia genéricamente al dolor localizado en la cabeza, incluida la cara. La migraña es la forma de cefalea más común y se caracteriza por la existencia de crisis de cefalea recurrentes y eventualmente muy intensas, generalmente localizadas en uno de los hemisferios longitudinales de la cabeza y que en bastantes ocasiones va acompañada de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al ruido, pudiendo ser agravada por la actividad física.

## EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

Pocos síntomas como la cefalea han sido experimentados tan universalmente por las personas adultas, al menos en alguna ocasión. En concreto, se ha estimado que tres de cada cuatro (74%) personas (79% en mujeres) experimentan dolores de cabeza en algún momento de su vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia mundial de la cefalea (al menos una crisis en el último año) en los adultos es de un 47%. Entre la mitad y las tres cuartas partes de los adultos de 18 a 65 años han sufrido una cefalea en el último año, y más del 10% de este grupo ha padecido migraña[1].

La migraña representa algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea y ocupa el tercer lugar entre las patologías más prevalentes y el séptimo como causa específica de discapacidad a escala mundial[2]. En particular, dentro de la población general española la migraña tiene una prevalencia* que oscila entre un 7% para los varones y un 16% para las mujeres; unas tasas que se mantienen más o menos estables desde hace décadas (un 12% para la población general).

La cefalea que se presenta 15 días o más cada mes afecta de un 1,7% a un 4% de la población adulta del mundo. A pesar de las variaciones regionales, las cefaleas son un problema mundial que afecta a personas de todas las edades, razas, niveles de ingresos y zonas geográficas. Las cefaleas y, con especial relevancia, la migraña inducen un grado moderado a grave de incapacidad en prácticamente un 50% de las personas que las padecen, provocando un elevado índice de absentismo laboral y una notable pérdida de su productividad. En este sentido, las pérdidas derivadas del absentismo laboral y los gastos sanitarios ocasionados por la cefalea en Europa se estiman en torno a los 175.000 millones de euros anuales. Este descomunal impacto socioeconómico se debe, entre otros motivos, a que la mayoría de las cefaleas producen sus síntomas más discapacitantes durante la vida productiva de las personas, especialmente, entre los 25 y los 55 años. En España, los pacientes migrañosos pierden una media de 7,6 días de trabajo al año (9,4 días al año para las mujeres) como consecuencia de su cefalea.

## CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS CEFALEAS

La actual clasificación de las cefaleas de 2013 definida por la *Internacional Headache Society* (ICS), incluye a más de 300 tipos, que se agrupan en tres grandes apartados: cefaleas primarias, cefaleas secundarias y neuropatías craneales dolorosas (incluyendo otros dolores faciales y otras cefaleas)[3].

- Entre las **cefaleas primarias** se distinguen la migraña, la cefalea de tipo tensional, las cefalalgias autonómicas trigeminales y otras cefaleas no causadas por lesiones del sistema nervioso.
- Las **cefaleas secundarias** se producen como consecuencia de enfermedades o trastornos que afectan al cerebro: traumas o lesiones en la cabeza o cuello, alteraciones vasculares craneales o cervicales, alteraciones intracraneales no vasculares, abuso o retirada de sustancias, infecciones y alteraciones de la homeostasis. Asimismo, se incluyen en este grupo a las ce-

* La **prevalencia** indica la proporción de individuos de una población que presentan una característica o un evento determinado en un momento específico (puntual, generalmente en el momento actual) o en un período determinado (anual, semanal, toda la vida, etc.). Por tanto, la prevalencia puntual indica un "corte transversal" (una "foto" instantánea de la población en un momento específico), mientras que la prevalencia de periodo expresa un valor que expresa el porcentaje de esa población que padece o padecerá previsiblemente dicho evento, siendo una proyección "longitudinal". Cuando no se indica expresamente, el término suele referirse a la **prevalencia puntual** en el momento más cercano del que se dispone de datos epidemiológicos.

faleas y dolores faciales atribuidos a trastornos del cráneo, cuello, ojos, nariz, oídos, senos, dientes, boca u otras estructuras faciales o cervicales, así como las cefaleas atribuidas a trastornos psiquiátricos. Aunque forman un amplio grupo, representan menos del 5% de todos los cuadros de dolor de cabeza.

- Finalmente, en el último grupo se incluyen a las **neuropatías craneales dolorosas**, **otros dolores faciales y otras cefaleas no clasificables en los dos primeros grupos**. Suelen estar relacionadas con la irritación o compresión de los nervios que inervan la cabeza (pares craneales o algunas de sus ramas), la cara o el cuello, como la *neuralgia del trigémino*. Esta última se caracteriza por dolores faciales de breve duración, carácter lancinante e intensidad insoportable, a modo de descarga eléctrica, que se desencadenan con estímulos mínimos, como los movimientos masticatorios al comer o rozar la cara con la mano.

## Cefaleas primarias

El diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de cefalea primaria se realiza fundamentalmente a través de la descripción de los síntomas clínicos por parte del paciente, sin que exista por el momento ningún marcador biológico o exploraciones de imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, que permitan diferenciar los diferentes tipos de cefaleas primarias entre sí. Afortunadamente, casi nunca se requiere la realización de exploraciones complementarias para el diagnóstico de las cefaleas primarias cuando los pacientes cumplen los criterios diagnósticos de consenso, como los establecidos por la ICS.

La **migraña** es la más importante de todas las cefaleas primarias en la práctica clínica. Se caracteriza por dolores de cabeza muy intensos, de varias horas de duración, que suelen localizarse en la mitad de la cabeza, que se describen generalmente como un latido o pulsación y pueden acompañarse de náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y el ruido. Se distinguen seis tipos fundamentales: *sin aura, con aura, crónica, complicaciones de la migraña, migraña probable y síndromes episódicos asociados a migraña*.

Por su parte, las **cefaleas de tipo tensional** pueden ser *episódicas (frecuentes o infrecuentes), crónicas y probables.* Se caracterizan por dolores de cabeza de intensidad menor que los de la migraña pero también de varias horas o días de duración, que suelen afectar a toda la cabeza y que se describen generalmente como una sensación opresiva constante. Pueden ir acompañados, en algunos casos, de náuseas (raramente de vómitos) y de una ligera hipersensibilidad a la luz y al ruido. Al igual que ocurre con la migraña, es más frecuente en las mujeres que en los varones. Asimismo, se trata de una forma de cefalea muy común, con una prevalencia en la población general a lo largo de la vida de entre un 30% y un 80%, y también con un elevado impacto socioeconómico. Una de sus manifestaciones características – que da nombre al grupo – es la tensión de los músculos que se insertan en el cráneo, fácilmente distinguible mediante una simple palpación y girando levemente la cabeza.

Las **cefalalgias autonómicas trigeminales** incluyen la *cefalea en racimo*, la *hemicránea paroxística,* los *ataques de cefalea neuralgiformes unilaterales de corta duración,* la *hemicránea continua* y la *cefalalgia autonómica trigeminal probable.* Todas ellas se caracterizan por estar lateralizadas y presentar manifestaciones típicamente parasimpáticas en el mismo lado en que se localiza el dolor (ipsilaterales). Entre ellas, la **cefalea en racimos** es la más reconocida y se caracteriza por múltiples episodios de cefalea de gran intensidad pero de corta duración (entre 15 y 180 minutos) y unos síntomas acompañantes característicos (conjuntivitis, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudación facial, miosis, edema palpebral, etc.). Típicamente, las crisis de dolor son nocturnas y despiertan al paciente de madrugada, aunque pueden aparecer hasta ocho veces al día. Se denomina cefalea en racimos porque las crisis se presentan agrupadas y en determinadas épocas del año, que duran habitualmente entre 4 y 12 semanas, permaneciendo posteriormente el resto del año asintomático. Los pacientes suelen presentar crisis una vez al año, preferentemente en primavera o en otoño. La forma crónica, en la que el dolor se mantiene de forma ininterrumpida durante casi todo el año, ocurre en aproximadamente un 10% de los casos. Otras formas primarias de cefalea son las *asociadas a tos, ejercicio físico, actividad sexual, tormentas, frío, presión, cefalea punzante, numular, hípnica,* etc.

## Migraña

### Migraña sin aura

Conocida también como *migraña común* o *hemicránea simple*, consiste en una cefalea recurrente que se manifiesta en ataques que duran entre 4 y 72 horas. Tienen una localización unilateral y son de carácter pulsante, de intensidad moderada a in-

tensa y tienden a ser agravados por la actividad física cotidiana, frecuentemente asociados a náuseas, fotofobia y/o fonofobia. Para cumplir con el criterio diagnóstico, deben haberse producido al menos cinco crisis.

La cefalea en niños y adolescentes es más frecuentemente bilateral que en los adultos. En general, tienden a tener una localización frontotemporal y la localización occipital podría sugerir otros diagnósticos[4]. Por otro lado, algunos pacientes tienen una localización facial del dolor (*migraña facial*), pero se cuestiona que estos constituyan un auténtico subgrupo. La migraña sin aura tiene una clara relación menstrual en la mujer.

## Migraña con aura

Denominada también *migraña clásica*, presenta una cefalea con características similares a la anterior, pero en este caso se produce lo que se denomina *aura,* caracterizado por un conjunto de síntomas que duran entre cinco minutos y una hora, que se resuelven espontáneamente y generalmente preceden a la crisis de dolor. Los más frecuentes (en más del 90% de los casos) son los trastornos visuales, como la visión borrosa y la aparición de luces o líneas brillantes o zigzagueantes en el campo visual, o bien un escotoma (un estrechamiento del campo visual); algunos pacientes notan dificultades para hablar y confusión, así como hormigueo en diferentes partes del cuerpo[5]. En los niños, las manifestaciones neurológicas pueden ser bilaterales.

Muchos pacientes que experimentan crisis de migraña con aura también pueden padecerlos sin aura. Por otro lado, hay algunos *síntomas premonitorios* que preceden en algunas horas (o incluso un día) a los síntomas característicos de la migraña, con o sin aura. Entre ellos, frecuentemente combinados, aparecen fatiga, dificultad para concentrarse, rigidez de cuello, hipersensibilidad a la luz, náuseas, bostezos y palidez.

Aquellas formas de migraña con aura en las que ésta tiene un desarrollo gradual y no se asocia a síntomas de debilidad motriz, se las denomina *migraña con aura típica*[6] y en ella el aura va acompañada o seguida en la hora siguiente por la cefalea, aunque algunos pacientes pueden no tener ningún dolor. En cualquier caso, cuando se experimenta un aura por primera vez pasados los 40 años de edad, el origen de la cefalea podría ser diferente de la migraña (ictus, etc.).

Una forma particular de aura es la *troncoencefálica* (basilar), cuyos síntomas tienen un claro origen anatómico-funcional en el tronco encefálico y en la que no hay afectación motriz. Los síntomas más comunes son disartria†, vértigo, tinnitus, hipoacusia, diplopía y ataxia‡. Además, puede haber síntomas característicos del aura típica[7].

La presencia de síntomas reversibles de debilidad motriz (a veces, difíciles de distinguir de la pérdida sensorial), junto con el resto de síntomas propios de la migraña con aura, determina lo que se denomina *migraña hemipléjica*[8], de la que existen dos formas, una forma familiar y otra esporádica. La forma familiar se asocia a diversas mutaciones genéticas: del gen CACNA1A (presente en el cromosoma 19, codifica un tipo determinado de canales de calcio), del gen ATP1A2 (cromosoma 1, codifica una $K^+/Na^+$-ATPasa) o del gen SCN1A (cromosoma 2, codifica un tipo específico de canal de sodio). Esta forma familiar puede ser confundida como alguna forma de epilepsia; además, en la mitad de los pacientes con formas familiares se produce una ataxia cerebelar progresiva crónica de forma independiente a los ataques de migraña.

Por su parte, la prevalencia de las formas esporádicas (no familiares) de migraña hemipléjica es similar a las familiares y sus características patológicas son idénticas, salvo en la inexistencia de un patrón genético§.

Una forma también especial de las migrañas con aura es la *migraña retiniana*, caracterizada por la aparición repetida de crisis visuales en uno de los ojos, consistentes en centelleo, escotoma o ceguera asociados al ataque de migraña. Se trata de una forma muy infrecuente que solo en casos excepcionales se ha relacionado con la pérdida permanente de la visión del ojo[9].

## Migraña crónica

Se define como tal a la cefalea que persiste durante al menos 15 días de cada mes, durante más de tres meses, siempre que mantenga las características de la migraña durante al menos 8 días al mes[10]. Aunque aparentemente ésta es una definición clínica muy precisa, en la práctica no lo es tanto, dado que la principal causa de los síntomas que sugieren una migraña crónica se encuentra en el abuso de fármacos analgésicos, una forma de cefalea que no está relacionada etiopatogénicamente con la migraña.

† Alteración de la articulación de las palabras.

‡ Descoordinación de los movimientos de las extremidades y partes del cuerpo.

§ Algunos pacientes con cuadros esporádicos también presentan algunas de las mutaciones genéticas encontradas en la forma familiar.

De hecho, un 50% de los pacientes aparentemente con migraña crónica revierten a formas episódicas de migraña (con o sin aura) tras suspender el uso de los fármacos, lo que indica claramente que se trataba de pacientes incorrectamente diagnosticados de migraña crónica.

La migraña episódica puede convertirse en crónica. La tasa de progresión de migraña episódica a crónica es del 2,5% anual. Por otro lado, entre los pacientes con formas crónicas, aproximadamente un 25% evoluciona después de 2 años hacia una forma episódica o la cefalea desaparece. Entre los factores de riesgo modificables que predisponen al desarrollo de migraña crónica destacan el número de crisis de migraña (más de 10 días de cefalea al mes aumentan el riesgo de cronificación), el estrés, los trastornos de sueño (insomnio y apneas de sueño), la obesidad, la depresión y el abuso de analgésicos o cafeína. En particular, los sujetos con sobrepeso (índice de masa corporal – IMC – entre 25 y 29 kg/m$^2$) tienen 3 veces más probabilidades de desarrollar una migraña crónica, mientras que en los obesos (IMC ≥ 30 kg/m$^2$) el riesgo de cronificación es 5 veces mayor.

## Complicaciones de la migraña

Agrupa a un conjunto de síndromes que se relacionan con la migraña, pero no encajan en las formas clínicas definidas de ésta. La más relevante es el *estatus migrañoso*, consistente en una crisis debilitante de migraña (con o sin aura) que dura más de 72 horas[11]. Por su parte, el *aura persistente sin infarto* implica la persistencia del aura durante una semana o más, sin que exista evidencia clínica o radiológica de infarto cerebral[12]; en estos casos, los síntomas suelen ser bilaterales y pueden persistir incluso durante varios años. Cuando uno o más síntomas del aura migrañosa se asocian con una lesión cerebral isquémica confirmada se habla de *infarto migrañoso*[13], que ocurre principalmente en mujeres jóvenes. No debe confundirse el infarto migrañoso con el incremento de riesgo (al doble) de accidente cerebrovascular que presentan los pacientes con migraña con aura, pero no en aquellos con migraña sin aura.

Finalmente, las *convulsiones provocadas por el aura migrañosa* es otra forma clínica[14] en la que se produce una crisis epiléptica durante o, como mucho, una hora después de una crisis de migraña con aura. Aunque se ha observado que las cefaleas de tipo migraña son muy frecuentes durante el periodo recuperación tras una crisis de epilepsia de tipo gran mal (periodo *postictal*), a veces la relación se invierte y es la migraña con aura la que precede o coexiste con la crisis epiléptica. Se trata de un fenómeno muy raro, al que se ha denominado *migralepsia.*

## Migraña probable

Se incluye en este diagnóstico a aquellos casos que anteriormente eran denominados como *trastornos migrañosos*, es decir, cuadros clínicos compatibles con alguna forma de migraña, pero en la que falta algún elemento esencial para cumplir plenamente con el diagnóstico de migraña.

## Síndromes episódicos posiblemente asociados a migraña

Se trata de otro grupo heterogéneo de síndromes, más comunes durante la adolescencia que en la edad adulta, que aparecen en pacientes con migraña (con o sin aura)[15]. Entre ellos cabe citarse a los *trastornos gastrointestinales recurrentes*, caracterizados por crisis recurrente de dolor y/o molestias abdominales, náuseas o vómitos, etc., que ocurren de forma crónica pero infrecuente (cinco crisis son las consideradas para establecer el diagnóstico) y que son asociados con migraña, siempre que no existan otras posibles causas. El *síndrome de vómitos cíclicos* implica la existencia de ataques recurrentes episódicos (al menos cuatro veces por hora y que puede durar entre 1 hora y 10 días) de intensa náusea y vómitos, con una frecuencia predecible y con una resolución completa tras cada crisis, separada con la siguiente al menos por una semana. La *migraña abdominal* es una alteración idiopática típicamente infantil en la que se produce crisis recurrentes de dolor abdominal, asociado con síntomas vasomotores, náuseas y vómitos, sin que haya cefalea, persistiendo entre 2 y 72 h. La mayoría de estos niños acabarán desarrollando formas clásicas de migraña durante su vida adulta.

El *vértigo paroxístico benigno* implica la aparición de breves ataques recurrentes de vértigo, que aparecen de forma espontánea e, igualmente, se resuelven sin intervención y sin que se produzca la pérdida de conciencia del paciente[16]. Conceptualmente guarda cierta relación con la *tortícolis paroxística benigna*, consistente en episodios recurrentes (cada mes, aproximadamente) en los que el paciente experimenta una inclinación involuntaria de la cabeza hacia un lado, a veces con una ligera rotación, que remite forma espontánea. Se trata de un fenómeno que solo se produce en niños menores de un año[17].

## ETIOPATOGENIA DE LA MIGRAÑA

Aunque el cerebro carece de receptores del dolor y, por tanto, "no duele", la cefalea constituye la forma más común en que el dolor es experimentado por el ser humano. Esta aparente contradicción se resuelve si se tiene en cuenta que el resto – quitando al cerebro – de las estructuras que forman la cabeza (piel, músculos, vasos sanguíneos, huesos, nervios, ojos, cavidades nasales, senos paranasales y boca) disponen de muchos más receptores para el dolor que otras partes del cuerpo. El motivo de ello parece ser, precisamente, proteger al cerebro y a otras estructuras faciales, como los ojos, los oídos, la nariz o la boca. Las estructuras extracraneales sensibles al dolor (piel, mucosas, músculos, vasos sanguíneos extracraneales y periostio) y las intracraneales (duramadre y vasos sanguíneos intracraneales) reciben inervación del nervio trigémino (V par craneal) y fibras procedentes de las dos primeras ramas cervicales. Además, las fibras parasimpáticas y simpáticas también contribuyen a la inervación de las estructuras intracraneales. El estímulo doloroso se transmite hacia el núcleo espinal del trigémino a nivel del tronco del encéfalo y, posteriormente, hacia el tálamo y el córtex cerebral. La activación del reflejo trigémino autonómico en el tronco encefálico facilita la activación de las fibras parasimpáticas (que discurren por el nervio facial o VII par craneal) que causan la sintomatología autonómica de los pacientes (enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, etc.).

Aunque no se conocen en detalle las causas de la migraña, aproximadamente un 70% de las personas que la sufren tiene antecedentes familiares, lo que habla a favor de una causa genética global del trastorno. Además, existen algunas formas específicamente familiares de migraña (como la migraña hemipléjica familiar).

Sobre esta predisposición general genética son capaces de influir diversos factores desencadenantes de las crisis, tanto de tipo interno (hormonales y psicológicos, principalmente) como externos (ambientales y otros relacionados con el estilo de vida). La **influencia hormonal** se relaciona sobre todo con la fase de descenso de los niveles de estrógenos durante el ciclo menstrual (previa a la menstruación); por ello, muchas mujeres aquejadas de migraña durante toda su vida fértil dejan de padecerla con el advenimiento de la menopausia. En cuanto a los **factores psicológicos** potencialmente implicados y susceptibles de actuar como elementos desencadenantes de una crisis de migraña, se ha identificado a los estados de **estrés** y en particular a su cese, como principal causa desencadenante; asimismo, una duración anormal del sueño (tanto por exceso como por defecto) se ha relacionado con el desencadenamiento de las crisis.

Entre los **factores ambientales** relacionados con la migraña se han citado más frecuentemente a los cambios bruscos de la presión atmosférica, en particular cuando ésta cae bruscamente antes de una tormenta. Entre los factores relativos al estilo de vida se deben citar a los **alimentos y bebidas ricos en tiramina**[¶] (aguacate, caviar y sucedáneos, chocolate, embutidos, extracto de levadura, habas, hígado, higos secos, pescado seco y en escabeche, plátanos, quesos curados y semicurados, café, cerveza, vinos rosados y tintos y, en particular, Jerez y Chianti). Asimismo, el alcohol y la cafeína (en cantidades elevadas) pueden actuar por sí mismos como desencadenantes. Por último, algunos **fármacos** han sido relacionados con el desencadenamiento de crisis de migraña, en particular los **vasodilatadores**.

La evolución de una crisis migrañosa sigue una compleja serie de acontecimientos que comienzan por una activación de un **generador central**, situado en el rafe dorsal del tronco encefálico o en el núcleo caudal del trigémino, de forma contralateral al lado en el que se localiza el dolor, activado por óxido nítrico (NO). A continuación, se produce una estimulación del sistema trigeminovascular, originando vasodilatación meníngea, que a su vez produce, por un lado, la activación de las terminales nerviosas sensoriales trigeminales, que transmiten impulsos dolorosos al *núcleo caudalis* del tronco encefálico, mientras que por otro da lugar a una liberación de péptidos vasoactivos, que producen vasodilatación e inflamación neurogénica, entre los que cabe citar al *péptido regulador del gen de la calcitonina* (CGRP) y al *péptido intestinal vasoactivo* (VIP).

Posteriormente, se produce una especie de relevo o estación intermedia de los impulsos dolorosos, entre los nervios sensoriales periféricos activados y las neuronas sensoriales de segundo orden en el complejo trigeminocervical, con sensibilización e intensificación del dolor migrañoso, mediante el cual el ataque progresa y aumenta la sensibilidad para la convergencia de estímulos extracraneales (piel, órganos sensoriales), produciéndose un estado final de hiperexcitación.

El **aura** de la migraña se produce por la disminución en la actividad de las neuronas de diferentes

[¶] La tiramina es un precursor fisiológico de la noradrenalina y además, por sí misma, tiene potentes efectos vasoactivos.

partes de la corteza cerebral (especialmente, a nivel occipital), un complejo fenómeno conocido como *depresión cortical propagada* (se define como una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga a una velocidad de 3,5 mm/minuto y que disminuye la actividad eléctrica neuronal). La depresión cortical propagada provoca cambios a nivel vascular con un aumento del flujo sanguíneo inicial seguido de una hipoperfusión mantenida que acompaña a la reducción de la actividad eléctrica neuronal y que da lugar a los síntomas característicos del aura. Por otro lado, se han detectado alteraciones estructurales en la región de la corteza visual (donde se inicia la sintomatología del aura) y el tronco encefálico (que corresponde con el generador de la migraña) que explicarían por qué esas regiones no funcionan correctamente[18].

El núcleo caudal del trigémino gestiona las señales dolorosas hacia centros superiores del tálamo y de la corteza (responsables de la experiencia de dolor, fotofobia, fonofobia, etc.) y hacia los núcleos adyacentes del tronco encefálico, como del tracto solitario que inicia las náuseas, vómitos y los trastornos del sistema nervioso autónomo. Una parte de estas actividades está mediada por la **serotonina** (5-HT) al actuar sobre receptores de tipo 5-$HT_{1B}$ y 5-$HT_7$:

- **Efectos vasoconstrictores** por activación de receptores 5-$HT_{1B}$ situados en el músculo liso de los vasos meníngeos y, en menor medida, en los vasos coronarios.
- **Efectos vasodilatadores** por activación de receptores 5-$HT_{1B}$ y 5-$HT_7$ localizados en el endotelio de los vasos meníngeos y coronarios.

La presencia de receptores vasodilatadores 5-$HT_{1B}$ sugiere que la iniciación del dolor podría deberse a su activación, lo que explicaría algunas respuestas paradójicas observadas al usar algunos fármacos (triptanes o derivados ergotamínicos) que, a veces, empeoran la cefalea. La activación preferencial de los receptores endoteliales 5-$HT_{1B}$ y 5-$HT_7$ podría ser la causa de la recurrencia de la migraña, ya que al disminuir las concentraciones plasmáticas de agonistas 5-$HT_{1B/1D}$, se reduce la vasoconstricción ligada al efecto sobre el músculo liso y predominaría el efecto vasodilatador mantenido de los receptores endoteliales, facilitando el retorno de la migraña. Se han localizado también receptores 5-$HT_{1B}$ en el ganglio del trigémino.

Por su parte, los receptores inhibidores 5-$HT_{1D}$ del núcleo caudal del trigémino se proyectan periféricamente a los vasos durales, modulando la liberación de neurotransmisores, inhibiendo la actividad de los nervios trigeminales y normalizando el calibre de los vasos. También interrumpen las señales nociceptivas que desde el ganglio del trigémino se transmiten a las neuronas de segundo orden del tronco encefálico, que inician la dilatación de los vasos periféricos y posiblemente la inflamación neurogénica y la sensibilización de las terminales nerviosas sensoriales. Los receptores 5-$HT_{1D}$ están también localizados en el núcleo del tracto solitario y pueden inhibir las náuseas y vómitos centrales.

Finalmente, los receptores inhibitorios trigeminales 5-$HT_{1F}$ tienen localizaciones y funciones semejantes a los 5-$HT_{1D}$; sin embargo, tienen además una mayor distribución por el resto del cerebro, aunque su significado no está suficientemente elucidado.

En definitiva, la migraña se asocia con hiperactividad cerebral, siendo la depresión cortical propagada muy probablemente la causa del aura. El dolor migrañoso parece estar relacionado específicamente con la activación del tronco encefálico, complejo trigeminal, vasodilatación meníngea y sensibilización y posterior activación del tronco encefálico. En este sentido, la distribución anatómica, las implicaciones fisiológicas y la experiencia farmacológica en relación con diversos subtipos de receptores serotonérgicos (5-HT) apoyan firmemente la hipótesis de un origen trigeminovascular de la migraña.

## TERAPÉUTICA

El objetivo del tratamiento de la cefalea es conseguir que el paciente pueda continuar sus actividades con normalidad y mejorar así su calidad de vida. Se basa en tres pilares fundamentales[19]:

- Identificación y, si es posible, supresión o modificación de los factores desencadenantes.
- Control de los síntomas y de la discapacidad, reduciendo la intensidad y acortando la duración de las crisis.
- Prevención de la recurrencia de las crisis

### Control de los factores desencadenantes

Se trata de influir sobre todos aquellos factores desencadenantes que son susceptibles de modificación o supresión. Ello pasa por limitar la **influencia hormonal** en los cuadros de migraña específicamente relacionados con el ciclo menstrual. Esto no es nada fácil, ya que la evidencia clínica sugiere que el uso de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes con migraña episódica puede transformar su patrón en la migraña crónica. Las terapias hormonales no

son tratamientos de primera línea, pero pueden ser una opción, aunque dadas las muchas etapas hormonales durante la vida de una mujer con la migraña, los tratamientos pueden variar en función del estadio y el estado hormonal[20]. Algunos estudios sugieren que la combinación de valerato de estradiol y dienogest (*Climoden®, Mevaren®, Qlaira®*) podrían ser beneficiosas en este tipo de pacientes[21].

En cuanto a los **factores psicológicos** potencialmente implicados y susceptibles de actuar como elementos desencadenantes de una crisis de migraña, se ha identificado a los estados de **estrés** y en particular a su cese, como principal causa desencadenante; asimismo, una duración anormal del sueño (tanto por exceso como por defecto) se ha relacionado con el desencadenamiento de las crisis.

Es aconsejable realizar algunos cambios en el estilo de vida, tales como fijarse un horario fijo para las comidas, evitando el ayuno prolongado, y dormir durante un número suficiente de horas, sin tampoco excederlo. El estrés es probablemente el principal desencadenante de las migrañas y debe reducirse, motivo por el cual debe actuarse en consecuencia, modificando hábitos y, en caso preciso, recurriendo a ayuda psicológica.

En la dieta deben evitarse los alimentos y bebidas ricos en tiramina. Asimismo, el alcohol y la cafeína solo deberían ser empleadas en cantidades moderadas. Los pacientes bajo tratamiento con agentes vasodilatadores (antagonistas del calcio, nitratos, etc.) pueden verse perjiudicados. Sin embargo, hay datos contradictorios sobre esta cuestión y, de hecho, algunos agentes vasodilatadores son empleados en la prevención de la migraña.  En cualquier caso, su uso debería ser estrechamente vigilado.

Como se ha indicado, entre los factores de riesgo más relevantes para la cronificación de la migraña se encuentra la obesidad, que se asocia con frecuencia a la aparición de apneas del sueño (que pueden empeorar también la cefalea). Por tanto, uno de los objetivos a considerar es normalizar el peso en aquellos con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 kg/m$^2$). Si el paciente presenta apneas del sueño, además de recomendarle perder peso, puede beneficiarse del empleo de **dispositivos con presión positiva continua en la vía aérea** (CPAP, *continuous positive airway pressure*).

## Tratamiento sintomático de la migraña

El conocimiento de la fisiopatología de las cefaleas primarias ha evolucionado extraordinariamente en los últimos años, aportando no sólo una mejor comprensión de los procesos, sino nuevas vías de tratamiento. Habida cuenta de que los síntomas y la discapacidad acompañantes de la crisis de migraña, varían tanto en intensidad como en perfil en un mismo paciente, no parece razonable insistir siempre el mismo tratamiento.

El tratamiento sintomático de las crisis de migraña debe realizarse en todos los pacientes y tiene como objetivo la supresión rápida y de forma completa del dolor y la sintomatología acompañante. El tratamiento sintomático puede realizarse con analgésicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos –AINE–, opiáceos), fármacos específicos (ergóticos o triptanes) y fármacos coadyuvantes (como los antieméticos). Como se aprecia en la figura, son múltiples las dianas farmacológicas sobre las que es posible actuar[22].

En general, se recomienda el uso de triptanes en pacientes con crisis de migraña moderadas o graves y también en las crisis leves que no respondan a los analgésicos convencionales, siempre que no exista contraindicación para su uso. En la actualidad, los ergóticos no se recomiendan en los pacientes migrañosos *de novo* (de reciente diagnóstico), fundamentalmente por la menor eficacia respecto a los triptanes y su perfil de efectos adversos.

### Paracetamol y antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)

Los AINE constituyen el primer escalón en el tratamiento farmacológico de las cefaleas y son una buena elección en el tratamiento de la migraña asociada a la menstruación. Todos ellos inhiben la síntesis de prostaglandinas y la inflamación neurogénica del sistema trigeminovascular y no parecen existir diferencias sustanciales entre los distintos AINE sobre su eficacia como antimigrañosos. Puesto que carece de acción antiinflamatoria, el paracetamol se considera algo menos eficaz que los AINE en el tratamiento de la migraña.

### Derivados ergóticos

Los fármacos ergóticos son eficaces en el tratamiento de las crisis de migraña. En España sólo se dispone de ergóticos por vía oral o rectal. En España están comercializadas *Cafergot®* y *Hemicraneal®*, que combinan **ergotamina** (1 mg) con cafeína (100 mg) y, en el caso de *Hemicraneal®*, con paracetamol (300 mg).

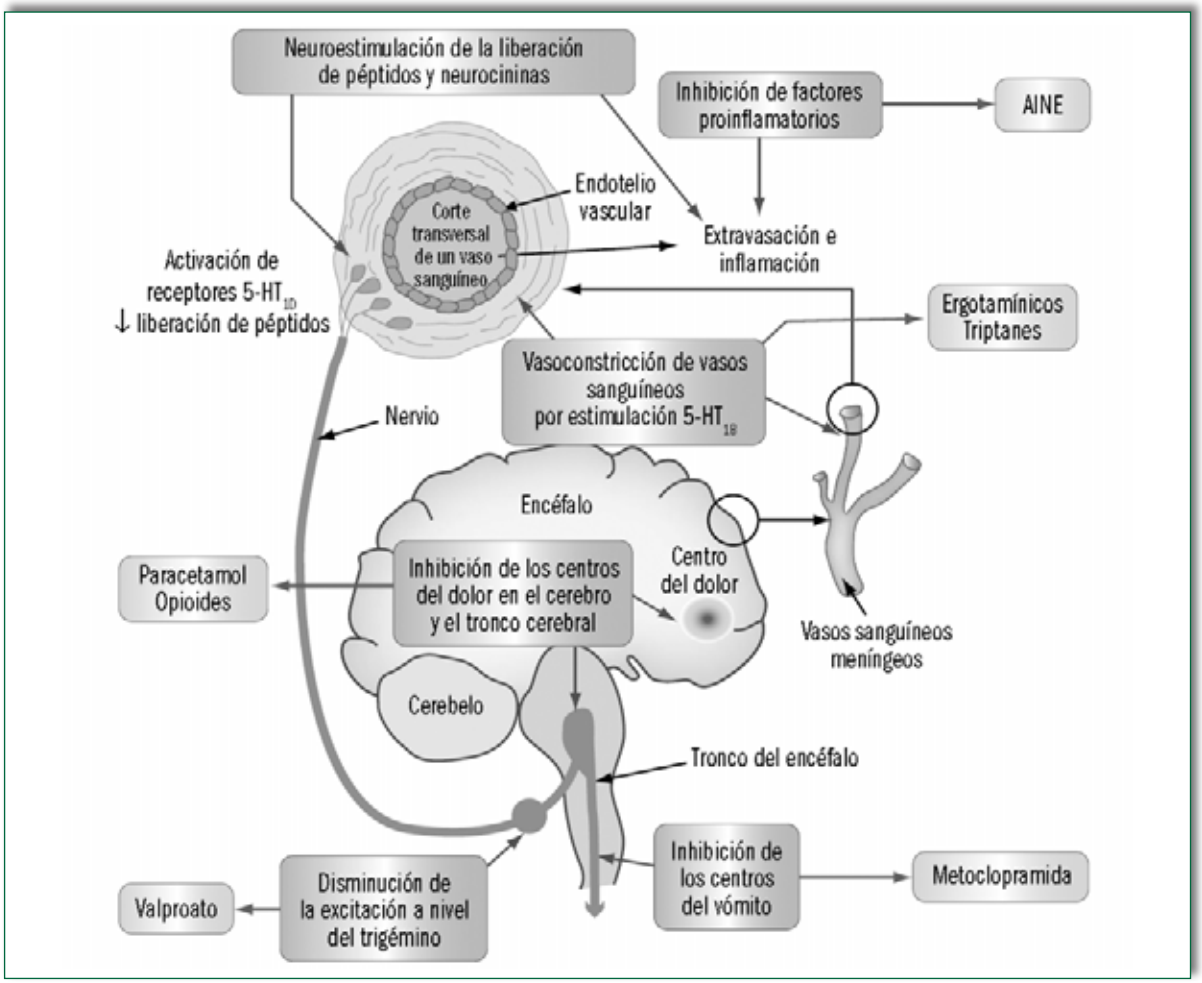
El mecanismo antimigrañoso de la ergotamina es complejo. Es uno de los alcaloides presentes en

el cornezuelo del centeno – un hongo parásito, *Claviceps purpurea*– y su estructura química presenta cierta similitud con varios neurotransmisores, como la dopamina, la adrenalina y, en especial, la serotonina, actuando de formas diversas –aunque mayoritariamente como agonista– sobre varios receptores de tales neurotransmisores en diversas localizaciones neurales. Los efectos antimigrañosos parecen deberse a la vasoconstricción de las arterias que rodean el cerebro mediante la unión al receptor 5-HT1$_B$ presente en ellas, y por inhibición de la capacidad de transmisión nerviosa del V par craneal (trigémino), implicado en la transmisión de las señales dolorosas procedentes de la cavidad craneal, gracias a los receptores 5-HT$_{1D}$. La acción sobre el receptor $D_2$ de dopamina y el receptor 5-HT$_{1A}$ puede provocar efectos indeseables (especialmente, vómitos).

Respetando sus contraindicaciones, que no son pocas, la ergotamina es eficaz en buen número de casos que no responden a los analgésicos convencionales. La efectividad puede ser del orden del 50%. Para algunos autores[23], los derivados ergóticos tienen interés solo en aquellos pacientes con crisis prolongadas o infrecuentes, prefiriéndose en general los triptanes para la mayoría.

La cafeína potencia el efecto antimigrañoso de la ergotamina, al acelerar e incrementar su absorción, pero otras combinaciones tienen un valor mucho más dudoso. El inconveniente principal es la toxicidad (ergotismo). No se recomienda exceder los 10-12 mg a la semana ni repetir tratamientos con un intervalo inferior a los 3 días.

La absorción oral es bastante irregular. La rectal es mucho mejor y los supositorios (*Hemicraneal*®) pueden dar resultados en casos que no responden al tratamiento por vía oral. La vía sublingual, la parenteral o la inhalación son también efectivas, pero no hay medicamentos comercializados en nuestro país para estas vías.



La administración previa de metoclopramida puede mejorar la absorción oral y contribuye al alivio de los vómitos que se presentan a veces como efecto secundario. Éstos se deben al estímulo del centro quimiorreceptor y, por tanto, se producen también con los preparados de ergotamina por vía rectal.

La **dihidroergotamina** es menos potente que la ergotamina, lo que significa que es menos eficaz, pero también que tiene menos efectos adversos. En otros países tiene bastante aceptación por vía parenteral o intranasal, pero en España sólo está disponible por vía oral en *Tonopan*® (0,5 mg, asociada a 40 mg de cafeína y 175 mg de propifenazona).

Los derivados ergóticos, por su efecto vasoconstrictor, no deben usarse en personas con antecedentes de enfermedad vascular y nunca deben combinarse con los triptanes. Entre sus efectos secundarios destaca que pueden inducir náuseas y vómitos. En los últimos años y con la introducción de los triptanes, se ha reducido su uso por los efectos secundarios y su tendencia a favorecer la aparición de cefalea por abuso de medicación.

## Triptanes: agonistas de los receptores 5-HT$_{1B/1D}$

Los triptanes resultan más eficaces que los ergóticos y presentan menos efectos adversos. Son agonistas selectivos de los receptores serotonérgicos 5-HT$_{1B/1D}$ de los vasos sanguíneos cerebrales, y provocan una vasoconstricción que revierte la vasodilatación responsable del dolor inducido por la migraña. Constituyen un grupo químicamente muy homogéneo, con una manifiesta relación estructural con la serotonina, cuyo primer representante fue el sumatriptán. Todos los triptanes, excepto este último (menos lipófilo y, por tanto, con menos penetración a nivel central), actúan, además del nivel de los terminales perivasculares trigéminos, sobre el propio núcleo caudal del trigémino, disminuyendo la excitabilidad de las células que lo integran, lo que contribuye a controlar las náuseas y vómitos que acompañan a la cefalea.

Se les considera como **tratamiento de primera elección en las crisis de migraña** de intensidad moderada a intensa, dependiendo su grado de eficacia del momento en que se admistren (cuanto más precozmente, mejor). La vía oral no se considera adecuada en los pacientes que ya estén experimentando vómitos y en los pacientes con aura no es aconsejable administrarlos hasta que aparezca la cefalea. Sin embargo, debe evitarse su uso por pacientes con problemas vasculares (cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica); tampoco se recomiendan en algunos subtipos de migraña como la migraña basilar y con aura prolongada.

El sumatriptán es el único que se puede administrar en inyección por vía subcutánea (*Imigran*®, EFG). La combinación de una eficacia relativamente alta, un bajo índice de efectos adversos y la rapidez con que se consigue el alivio del ataque, con independencia de la fase en que se encuentre, han convertido a la inyección SC de sumatriptán en el **tratamiento favorito en urgencias**. Sin embargo, no debe administrarse a pacientes tratados con ergotamina o dihidroergotamina, por los efectos tóxicos aditivos. Por vía oral (*Imigran*®, EFG), la acción es algo más lenta y el índice de respuesta es inferior. Su principal inconveniente es que en un 40% de los casos el ataque se reproduce a las 24- 48 horas (aunque responde a una segunda dosis). Por su parte, las soluciones para pulverización nasal (*Imigran*®) se presentan como un líquido acondicionado en viales de vidrio, con un pulverizador nasal monodosis que libera 10 mg de sumatriptán en 0,1 ml de una solución tamponada acuosa. Una vez administrado en su forma nasal, se absorbe rápidamente, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 1,5 horas en adultos. La biodisponibilidad media por vía nasal, respecto a la administración por vía subcutánea, es del 16% aproximadamente, debido en parte a un metabolismo presistémico y hepático[24].

Los llamados "triptanes de segunda generación", que siguieron al sumatriptán, presentan mejores condiciones farmacocinéticas por vía oral que éste. Su biodisponibilidad es mayor (45-75%), los niveles plasmáticos terapéuticos son alcanzados más rápidamente (30-60 min) y las semividas de eliminación son también mayores. Los perfiles farmacológicos básicos son similares a los del sumatriptán, excepto en que presentan una mayor actividad sobre los receptores 5-HT$_{1B/1D}$, así como una más elevada lipofilia y penetración cerebral. De esta manera, adicionalmente a la vasoconstricción y a la inhibición periférica de las terminales perivasculares trigéminas, estos nuevos "triptanes" actúan directamente atenuando la excitabilidad de las células dentro del núcleo trigémino. Por lo que se refiere a su potencia para contraer las arterias coronarias, es similar a la del sumatriptán.

El **zolmitriptán** se presenta en comprimidos bucodispersables, comprimidos recubiertos con película y espray nasal. Los comprimidos bucodispersables (*Zomig Flas*®, EFG) están formulados a base de excipientes de rápida disgregación y disolución (crospovidona, celulosa microcristalina, manitol), con el fin de que no se requiera la ingestión de líquido, ya que se disuelven en la lengua y se tragan con la

saliva. Esta formulación puede ser empleada en situaciones en las que no se disponga de líquidos o para evitar las náuseas y vómitos que pueden acompañar a la ingestión de comprimidos con líquidos. Las formas bucodispersables han demostrado ser bioequivalentes a los comprimidos convencionales.

El **rizatriptán** se encuentra comercializado (*Maxalt®*) en liofilizados orales (*liotabs*) y comprimidos. Los liofilizados orales contienen en su formulación glicina, dando lugar a estructuras consistentes y porosas. Además, este excipiente tiene la ventaja de acelerar la disgregación en la formulación, ofreciendo a ésta una naturaleza humectante excelente; por ello, no es preciso tomarlos con agua. A diferencia de los comprimidos, pueden utilizarse en situaciones en las que no se disponga de líquidos, o para evitar las náuseas y vómitos que pueden acompañar a la ingestión de los comprimidos con líquidos. Con los liofilizados se consigue una prolongación del efecto terapéutico, ya que el Tmáx después de la administración del rizatriptán en la formulación en liofilizados orales se prolonga 30-60 minutos en comparación con el comprimido; sin embargo, la administración de comprimidos de rizatriptán con alimentos da lugar a un retraso en el Tmáx de, aproximadamente, una hora. No se ha estudiado el efecto de los alimentos sobre la absorción del liofilizado oral, pero el retraso en la absorción podría ser mayor.

En un metaanálisis realizado a partir de 53 ensayos clínicos controlados que incluían a un total de más de 24.000 pacientes migrañosos, se concluyó que todos los triptanes empleados son eficaces y razonablemente bien tolerados[25]. De los datos obtenidos, puede deducirse que todos los triptanes orales son más efectivos que el placebo y que la falta de respuesta de forma persistente a un triptán es rara (entre un 79 y un 89% de los pacientes responde al menos a 1 de 3 ataques tratados con triptanes, en términos absolutos). El sumatriptán de 50 mg obtiene resultados prácticamente superponibles a los del sumatriptán 100 mg, pero con mejor tolerabilidad. Por su parte, el rizatriptán 10 mg es el único que supera al sumatriptán 100 mg en todos los indicadores de eficacia.

El **almotriptán** (*Almogran®, Amignul®*) 12,5 mg se aproxima o supera al sumatriptán 100 mg en eficacia y tiene una tolerabilidad comparable a la del placebo. El **eletriptán** (*Relert®, Relpax®*) obtiene resultados en parámetros de eficacia similares a los del almotriptán y el rizatriptán, siendo peor tolerada la dosis de 80 mg. El triptán con mayor rapidez de acción por vía oral es el rizatriptán 10 mg y en cuanto a duración del efecto, el eletriptán y el almotriptán aparecen en primer lugar, aunque el triptán de mayor semivida es el **frovatriptán** (*Forvey®, Perlic®*), con 26 h, no incluido en el metaanálisis.

El **naratriptán** (*Naramig®,* EFG) en dosis de 2,5 mg se caracteriza por una muy buena tolerancia, si bien su eficacia es menor a la del sumatriptán 100 mg en todos los parámetros estudiados, por lo que se ha sugerido que podría ser una buena opción en crisis de migraña leves-moderadas que no responden a AINE, o si éstos están contraindicados. Con todo, es importante tener en cuenta que la respuesta individual de cada paciente es imprevisible y hay muchos pacientes que no responden a uno o más triptanes y sí lo hacen a otro u otros, por lo que encontrar el mejor tratamiento para un paciente concreto requiere a veces probar varios fármacos.

En cuanto al frovatriptán, se ha registrado una tasa de ausencia de dolor a las 2 horas de aproximadamente un 10% y de alivio del dolor a las 2 horas de un 24%. Las tasas a las 4 horas suben hasta un máximo de un 26 y un 36%, respectivamente. La tolerabilidad del frovatriptán sería próxima a la del placebo. Por otro lado, el frovatriptán 2,5 mg en dosis única diaria durante 6 días ha demostrado ser útil en el tratamiento preventivo intermitente de la migraña menstrual o preferentemente relacionada con la menstruación.

En definitiva, parece que no existen diferencias en cuanto a seguridad y contraindicaciones entre los diferentes triptanes, aunque sí existen diferencias significativas en cuanto a tolerabilidad. En este sentido, aparentemente el frovatriptán, el naratriptán y el almotriptán se toleran mejor que el resto.

En cuanto a eficacia, el rizatriptán, seguido del eletriptán 80 mg y el almotriptán, son los que obtienen mejores resultados. El rizatriptán y el eletriptán 80 mg son los triptanes que tienen menor Tmáx, lo que explica una mayor rapidez de acción. El frovatriptán y el naratriptán tienen una semivida más prolongada, lo que explica una mayor duración de su efecto y, por tanto, una menor tasa de recurrencias, seguidos del eletriptán y, en menor medida, del almotriptán. El frovatriptán, el naratriptán y el almotriptán tienen la menor tasa de efectos adversos y de interacciones con otros fármacos.

Un aspecto que ha sido objeto de debate es el efecto de la edad sobre la respuesta al placebo, dentro de los ensayos clínicos con triptanes en pacientes con migraña. En este sentido, se llevó a cabo un estudio[26] para examinar el efecto de la edad en los porcentajes de respuesta con placebo en ensayos en los que participaban pacientes con migrañas moderadas/graves tratados con rizatriptán 5 mg (n = 1.819), rizatriptán 10 mg (n = 2.046) o placebo

(n = 1.322) para su análisis retrospectivo. Los pacientes con mayor edad tuvieron unos porcentajes de respuesta menores a placebo que pacientes más jóvenes, la *odds ratio* estimada (mayores frente a jóvenes) para un incremento de edad de 10 años fue de 0,83 para el alivio del dolor ($CI_{95\%}$ 0,75 a 0,93) y de 0,81 para la remisión del dolor ($CI_{95\%}$ 0,68 a 0,97). La proporción de respuesta frente a la edad fue fija para rizatriptán 5 mg y ligeramente aumentada para rizatriptán 10 mg. La interacción tratamiento-edad fue significativa para el alivio del dolor (P < 0,001) y remisión del dolor (P = 0,001). En definitiva, la edad parece ser un importante indicador del porcentaje de respuesta en ensayos de rizatriptán, con una probabilidad menor de respuesta a placebo y mayor a rizatriptán en pacientes ancianos.

Los efectos adversos de los triptanes son, en general, predecibles y transitorios. Son comunes para todos ellos un conjunto de eventos, conocidos como sensaciones triptánicas, consistentes en parestesias, sensación de calor/frío en la cabeza, el cuello, el pecho o las extremidades; mareo, enrojecimiento y dolor/rigidez cervical. Otro efecto característico del grupo son los efectos torácicos que se manifiestan como opresión o dolor, irradiado o no al cuello y/o a los miembros, junto con otras sensaciones como disnea, palpitaciones y ansiedad. Se desconoce su mecanismo, aunque se han atribuido a la contracción de musculatura estriada o lisa (músculos intercostales, esófago, bronquios, vasos sanguíneos). Otros efectos son de naturaleza neurológica, como la astenia y la somnolencia; son raros pesadillas, confusión, agitación, vértigo, ataxia, temblor y trastornos del pensamiento. Se han descrito otros efectos adversos, como hipo- o hipertensión, taquicardia, náuseas, etc.

La incidencia de efectos adversos cardiovasculares graves (por vasoconstricción coronaria) con estos fármacos se estima actualmente en uno por cada millón de dosis administradas. La mayor parte de los casos descritos han acontecido en personas con alguna contraindicación para su uso. Actualmente, se consideran fármacos muy seguros, siempre y cuando no se empleen en personas con antecedentes de enfermedad vascular en sentido amplio (coronaria, cerebral, mesentérica o periférica) y de hipertensión arterial mal controlada. Tampoco es prudente usar triptanes en mayores de 65 años.

En relación con la capacidad para inducir cefalea de rebote y cefalea crónica por abuso, en general se considera que son menos frecuentes y más fáciles de tratar que las producidas por otros fármacos, en especial los ergotamínicos. La posibilidad de este tipo de cefalea es menor con aquellos triptanes que son menos lipofílicos (naratriptán, almotriptán y sumatriptán) y que, por tanto, tienen menor capacidad

| | Dosis oral | Alivio del dolor (2 h)[a] | Ausencia de dolor (2 h) | Respuesta completa[b] | Consistencia[c] | Tolerabilidad[d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sumatriptán | 25 mg | - | - | - | - | + |
| | 50 mg | - | - | - | - | + |
| Zolmitriptán | 2,5 mg | + | - | - | - | - |
| | 5 mg | + | + | | | - |
| Naratriptán | 2,5 mg | - | - | - | - | + |
| Rizatriptán | 5 mg | + | - | | | + |
| | 10 mg | + | + | + | + | - |
| Almotriptán | 12,5 mg | - | + | + | - | + |
| Eletriptán | 20 mg | - | - | | | - |
| | 40 mg | - | - | - | - | - |
| | 50 mg | + | + | + | - | - |

[a] Alivio y ausencia de dolor a las 2 horas: se expresa en porcentaje de ganancia terapéutica, obtenida después de restar el porcentaje de mejoría experimentado con placebo

[b] Respuesta completa o ausencia mantenida de dolor: incluye ausencia de dolor a las 2 horas y no recurrencia entre 2 y 24 horas postratamiento, o no necesidad de medicación de rescate (analgesia) entre 2 y 24 horas postratamiento

[c] Consistencia: misma respuesta en ataques sucesivos (2 y 3)

Comparación[22] de los diferentes triptanes vs. sumatriptán 100 mg oral.

para atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos a nivel central, los cuales podrían justificar esta complicación.

## Otros fármacos

Los **analgésicos opiáceos** no se utilizan generalmente en la cefalea, excepto cuando el dolor es intratable de otro modo, ya que pueden inducir la aparición de náuseas y vómitos, además de sedación, mareos y estreñimiento. En caso de considerarse necesario su uso, no se recomienda que sea de forma continuada porque no actúan sobre los mecanismos que general el dolor en la migraña, además existe riesgo de adicción y la abstinencia de este tipo de fármacos puede inducir también cefalea. Otros fármacos que pueden utilizarse para las crisis de migraña son la **clorpromazina** y los **corticoesteroides,** muy útiles cuando las crisis son de duración muy prolongada: estado migrañoso.

## Tratamiento preventivo de la migraña

Cuando los ataques de migraña son frecuentes (más de 3 veces al mes), duran demasiado tiempo, no responden adecuadamente a la **medicación paliativa** utilizada para las crisis de dolor o no se tolera ésta, se utiliza el **tratamiento preventivo**. Éste puede ayudar a prevenir, conjuntamente con la terapia sintomática apropiada cuando aparezca algún ataque aislado, el desarrollo de graves complicaciones de la migraña y, en especial, el estatus migrañoso. Además, es especialmente importante para evitar el desarrollo de los cuadros de abuso de analgésicos (u otros medicamentos empleados habitualmente en el tratamiento de las crisis), que acabarían provocando una cefalea persistente de muy difícil tratamiento.

Como indicación general, el tratamiento preventivo se recomienda en monoterapia. Para poder saber si funciona o no, es necesario mantenerlo durante al menos dos meses y, en el caso de que sea así, debería mantenerse durante al menos seis meses, aunque algunos especialistas consideran que sería mejor mantenerlo durante un año como mínimo. En aquellos casos en los que la monoterapia preventiva fracasa, se suele recurrir a combinar a dos tipos de fármacos, siempre que tengan mecanismos de acción diferentes.

En general, cuando se produce una mejoría de la cefalea (después de entre 6 y 12 meses de tratamiento), se podrá reducir progresivamente la dosis hasta suspender el fármaco preventivo. En algunos casos, es necesario mantener dosis bajas del fármaco por la reaparición de la cefalea cada vez que se intenta suspender.

El tratamiento preventivo debe ser seleccionado dependiendo del tipo de cefalea y las características de cada paciente. En general, los **betabloqueantes** (propranolol, metoprolol, atenolol) se usan en los pacientes migrañosos que además sean hipertensos y tengan mucho estrés. Los **antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, imipramina) se utilizan en pacientes con migraña y depresión, que presenten insomnio o en los que se asocie migraña y cefalea tensional; también se han utilizado ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina) y venlafaxina. Se los suele emplear conjuntamente con los betabloqueantes

Los antiepilépticos topiramato, valproato y gabapentina se utilizan en pacientes con migraña con o sin aura, en el aura migrañosa sin cefalea y en la migraña troncoencefálica, aunque solo el **topiramato** tiene autorizada esta indicación. Se emplea especialmente en pacientes que asocien migraña y epilepsia, o determinadas enfermedades psiquiátricas (trastorno bipolar). Los calcioantagonistas**,** como la **flunarizina** (*Flerudin®, Flurpax®, Sibelium®*), son los preferidos en los pacientes con migraña e hipertensión que no puedan tomar betabloqueantes o en sujetos con migraña con aura de larga duración o migraña basilar. Los **AINE** se utilizan especialmente en la migraña menstrual, iniciándose el tratamiento en los días previos a la menstruación.

La **toxina botulínica** de tipo A se ha venido utilizando durante años en la prevención de la migraña, especialmente en aquellos cuadros en los que se detectan cuadros espasmódicos en los músculos de la cabeza y cuello. Sin embargo, hay estudios[27] que llegan a la conclusión de que las inyecciones repetidas de bajas dosis de botulínica no son más efectivas que las de placebo, aunque posiblemente los grupos específicos de pacientes tratados, así como el régimen administrado (en cuanto a repetición de inyecciones, zonas de aplicación, etc.) podrían haber tenido que ver con esta falta de eficacia. De hecho, Botox® está indicado oficialmente para el alivio de los síntomas en los adultos que cumplen los criterios de migraña crónica (cefaleas en 9-15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña.

En cuadros refractarios a otros tratamientos, se realizan bloqueos locales mediante la administración de **corticosteroides** y **anestésicos locales** en determinados puntos dolorosos que pueden desencadenar las crisis de dolor de migraña, como son la re-

gión troclear (ángulo superointerno de la órbita) o la región del nervio occipital mayor (punto de *Arnold*).

## Tratamiento quirúrgico y otras técnicas

La **neuroestimulación**, colocando un electrodo en el nervio occipital mayor, podría resultar útil en los pacientes con migraña crónica refractaria, pero por el momento solo tiene un carácter experimental. En este sentido, un dispositivo manual que administra un impulso magnético en la cabeza podría ofrecer alivio para algunos pacientes de migraña[28]. Dicho dispositivo utiliza estimulación magnética simple y podría prevenir el aura al interrumpir el sistema eléctrico cerebral. Los datos clínicos muestran que el 39% de los pacientes que emplearon el dispositivo verdadero no reportaron dolor tras dos horas, frente al 22% de los que usaron el aparato simulado.

Hay revisiones[29] que sugieren que la **acupuntura** es al menos tan efectiva, o incluso más, que los tratamientos farmacológicos empleados en la profilaxis de la migraña y, además, produce menos efectos adversos. De hecho, muchos expertos la consideran una opción plenamente válida.

## Situaciones especiales

### Migraña menstrual

Durante la fase fértil de la mujer – entre la menarquia y la menopausia – más de la mitad de las mujeres con migraña manifiestan una relación evidente con el ciclo menstrual y, más específicamente, con los días menstruales. En general, las migrañas asociadas con la menstruación son más graves y debilitantes que las migrañas se producen en otros momentos del ciclo menstrual. Al igual que con otras formas de migraña, los **triptanes** han demostrado eficacia en el uso como terapia abortiva de la migraña menstrual. Para las mujeres que experimentan un aumento de la frecuencia de las migrañas durante la menstruación, estos dolores de cabeza pueden ser tratados con profilaxis intermitente. Las **terapias hormonales** pueden provocar un aumento de dolores de cabeza cuando se suspende la terapia, pero algunas han demostrado una disminución general en la frecuencia de cefalea. La profilaxis intermitente con **naproxeno** también ha mostrado beneficio y puede considerarse un tratamiento seguro.

La mayoría de los estudios que han analizado el uso de triptanes en la profilaxis intermitente de la migraña menstrual, examinaron el efecto de una terapia comenzada 2 días antes del inicio previsto de la menstruación o de la migraña menstrual, siguiendo un ciclo de 6-7 días al mes. En general, han demostrado una buena eficacia para la disminución de días con cefalea y debilidad asociados a la migraña, con una buena tolerabilidad. Los triptanes no parecen asociarse con el riesgo de dolor de cabeza de rebote, aunque éste puede aumentar si se utilizan durante más de 10 días al mes, en lugar de los 6-7 días indicados[30].

### Migraña durante el embarazo

En dos de cada tres embarazadas migrañosas se aprecia una mejora significativa de las migrañas, lo que permite que la mayoría de las mujeres migrañosas que se quedan embarazadas puedan evitar la toma de analgésicos y medicación preventiva. En estas pacientes, el tratamiento debe basarse en evitar los desencadenantes de la cefalea y tratar de acostarse y dormir durante el ataque.

Sin embargo, en el tercio restante de embarazadas, las crisis de migraña pueden persistir o, en un 10% de los casos, incluso empeorar, lo que hace necesario tomar algún medicamento cuando la cefalea se hace especialmente intensa y se acompaña de vómitos que podrían llegar a provocar deshidratación o pérdida de peso. En estos casos, el fármaco más utilizado para el dolor durante el embarazo es el **paracetamol** (dosis de 1 g para cada crisis de migraña), que excepcionalmente puede administrarse combinado con **codeína** en caso de que la cefalea persista. Los **AINE** (ibuprofeno, naproxeno, etc.) pueden utilizarse durante el embarazo, pero deben evitarse en el tercer trimestre, especialmente al final. Los triptanes no deben utilizarse durante el embarazo, ya que aunque no se haya demostrado que causen daño al feto en seres humanos, sí hay datos de embriotoxicidad y fetotoxicidad en animales de experimentación. En lo referente a los medicamentos ergóticos, estos están absolutamente contraindicados porque provocan malformaciones fetales y alteran la circulación placentaria. El tratamiento de las náuseas y vómitos puede hacerse con **doxilamina**. Los fármacos más utilizados como preventivos durante el embarazo son los **betabloqueantes**.

Durante la lactancia suele persistir el efecto observado durante el embarazo. Si fue beneficioso, lo más probable es que durante el periodo de lactación materna se mantenga este "efecto preventivo" y, por el contrario, si persistió o se agravó, tal condición tenderá a mantenerse durante la lactancia. En este

caso, los fármacos recomendables son los mismos que los indicados durante los dos últimos trimestres del embarazo.

### Migraña en la infancia y adolescencia

Afortunadamente, la prevalencia de la migraña es baja durante la infancia y la adolescencia, e incluso cuando se producen crisis, éstas sueles ser más leves y responden mejor a tratamientos con analgésicos que en el caso de los adultos. El único triptán que ha sido autorizado para su uso en adolescentes el **sumatriptán** (12-18 años) en forma de espray nasal; el resto solo ha sido autorizado para adultos (a partir de 18 años).

En cuanto al tratamiento preventivo, existen muchas dudas sobre su eficacia en niños y adolescentes. Un reciente meta-análisis[31] solo ha podido encontrar evidencia científica de eficacia – y aun así, moderada – para el **topiramato** y la **trazodona**. Por el contrario, no pudo documentar ninguna eficacia mayor que la del placebo para otros fármacos, tales como clonidina, flunarizina, pizotifeno, propranolol o ácido valproico.

### Migraña en ancianos

El **paracetamol** se considera el fármaco más seguro para el tratamiento sintomático de la migraña en los ancianos. El uso de inhibidores selectivos de $5\text{-HT}_{1B/1D}$ no se recomienda, incluso en la ausencia de riesgo cardiovascular o cerebrovascular, y el uso de AINE debe limitarse debido a los posibles efectos adversos gastrointestinales.

Entre los tratamientos profilácticos cabe citarse a antidepresivos, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y antiepilépticos. La selección de uno u otro debe ser dictada por las comorbilidades del paciente. Los betabloqueantes son apropiados en pacientes con hipertensión, pero están contraindicados en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica. El uso de antidepresivos en dosis bajas es, en general, bien tolerado por las personas de edad avanzada y son igualmente eficaces, en general, que en los adultos jóvenes; este enfoque es preferible en los pacientes con trastornos concomitantes del estado de ánimo. Sin embargo, el prostatismo, el glaucoma o las enfermedades del corazón hacen más difícil el uso de antidepresivos tricíclicos. Menos datos de eficacia en las personas mayores están disponibles para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que tienenun mejor perfil de tolerabilidad en los ancianos.

Los antagonistas del calcio están contraindicados en pacientes con hipotensión, insuficiencia cardiaca, bloqueo auriculoventricular, enfermedad de Parkinson o depresión (flunarizina), y en los que recibieron betabloqueantes e IMAO (verapamilo). El uso de medicamentos antiepilépticos debe limitarse a la migraña con alta frecuencia de los ataques y refractariedad a otros tratamientos. Entre las estrategias más modernas y prometedoras se puede citar a los IECA (enalaprilo, etc.) y a los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II: losartán, etc.), debido a su eficacia y buena tolerabilidad, particularmente en aquellos con hipertensión[32].

## EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Aunque la relevancia del consejo sanitario y del adecuado encauzamiento de los pacientes con migraña hacia la consulta del neurólogo parecen evidentes, sin embargo la realidad observada en la práctica cotidiana difiere lamentablemente de los conceptos teóricos. En este sentido, y con el fin de conocer el perfil de los pacientes con migraña que acuden por primera vez a una consulta de neurología en España, así como las actitudes diagnósticas y terapéuticas adoptadas por los neurólogos con respecto a ellos, se llevó a cabo un estudio transversal y multicéntrico, realizado en consultas de neurología de todo el territorio nacional[33]. Participaron en este estudio (PRIMERA) 168 neurólogos que reclutaron un total de 851 pacientes (74,6% mujeres; edad media: 34,0 ± 10,7 años). Los resultados mostraron que el 66,5% de los pacientes consultó por consejo médico y el 33,5% restante lo hizo por iniciativa propia; sólo el 55,9% de ellos tenía un diagnóstico previo de migraña. Los principales motivos de consulta fueron la ineficacia del tratamiento sintomático (25%) y el incremento en la frecuencia o de la intensidad de las crisis (23,4%). Aunque el 70,3% de los pacientes mostraron niveles elevados de discapacidad por la migraña, sólo el 17,4% utilizaba tratamiento específico y únicamente el 13,3% tratamiento preventivo. En definitiva, este estudio vino a confirmar que la migraña es una entidad infradiagnosticada e infratratada en nuestro medio, por lo que siguen siendo precisas intervenciones de tipo educativo y formativo específicas para esta patología.

La importancia de una inadecuada automedicación pueden ser ilustrada por otro estudio observacional, en este caso realizado en farmacias comunitarias de Bélgica, que tenía como objetivo a investigar las características del dolor de cabeza y el uso de medicación de las personas con dolor de cabeza que solicitaban automedicación[34]. Los participantes (n= 1205) completaron tres cuestionarios: uno para evaluar su medicación habitual para el dolor de cabeza y el diagnóstico médico previo, otro para establecer el tipo de migraña (*ID Migraine Screener*, ID-M) y un cuestionario de Evaluación de Discapacidad por Migraña (*Migraine Disability Assessment*).

Los resultados mostraron que el 44% de la población de estudio (n= 528) no tenía diagnóstico médico previo de su dolor de cabeza, aunque 225 de ellos (225/528; 42,6%) mostraron valores positivos en la ID-M. Los fármacos más comúnmente utilizados para el dolor de cabeza agudo fueron paracetamol (62% de la población de estudio), AINE (39%), y la combinación de analgésicos (36%). Sólo el 12% de los pacientes diagnosticados de migraña por el médico utilizaban medicación profiláctica de migraña y el 25% utilizaba triptanes. Alrededor del 24% de la muestra (n= 292) mostraron un abuso crónico del tratamiento, tanto con la combinación de analgésicos (n= 166), de analgésicos en solitario (n= 130), de triptanos (n= 19), medicamentos ergóticos (n= 6) y opioides (n= 5). Solo el 14,5% había sido asesorado sobre limitar la frecuencia de consumo de los tratamientos para el dolor de cabeza agudo. En definitiva, este estudio ilustra un claro infradiagnóstico de la migraña, la baja utilización de los medicamentos indicados para la profilaxis de la migraña y de los triptanes, y la alta prevalencia del abuso de medicamentos entre los sujetos que buscan la automedicación para la cefalea.

Según los autores de este último estudio, los farmacéuticos comunitarios tienen una posición estratégica en la educación y la derivación de estos pacientes con cefalea de automedicarse. Por ello, puede resultar iluminador otro estudio realizado en farmacias del norte de Alemania, con el fin de determinar la utilidad de los procedimientos de seguimiento farmacoterapéutico, en el ámbito de la Atención Farmacéutica, mediante una intervención prospectiva, controlada con asignación aleatoria[35]. Un total de 112 farmacias (el 26% de todas las farmacias de la región donde se realizó el estudio) reclutaron 410 pacientes con cefalea que se asignaron aleatoriamente a los grupos de intervención o de control. Se entrevistó telefónicamente a los pacientes antes de la intervención y al cabo de 4 meses, estableciéndose como criterios de evaluación primarios el número de días con cefalea, el número y la intensidad de los ataques, la autoeficacia** y la percepción la calidad de vida relacionada con la salud.

Para ello, cada farmacia trató a una media de 4,6 pacientes (9 h de tiempo total dedicado); 201 pacientes recibieron Atención Farmacéutica (grupo intervención) mientras que 209 pacientes recibieron los consejos habituales (grupo control). Aunque el número de ataques y la intensidad del dolor en las cefaleas tratadas no cambiaron significativamente entre la primera y la segunda entrevista en ninguno de los dos grupos, se encontró una mejora estadísticamente significativa en la salud mental y la autoeficacia en el grupo intervención. La intensidad del dolor en las cefaleas no tratadas y el número de días sin cefalea disminuyeron en ambos grupos. La mayoría de los participantes describieron esta intervención como útil y efectiva y el 90% recomendaría la Atención Farmacéutica a otros pacientes con cefalea. En definitiva, los autores de este estudio concluyeron que el aumento de la autoeficacia y la mejora de la salud mental inducida por la Atención Farmacéutica pueden jugar un papel decisivo en la mejora del tratamiento farmacológico de los pacientes con cefalea y migraña.

¿Qué hacer ante una persona que acude a la farmacia solicitando un medicamento para un "dolor de cabeza insoportable que me aparece de vez en cuando"? Lo primero que debe indicársele a dicha persona es que la cefalea requiere un adecuado diagnóstico médico y un tratamiento muy preciso. Pueden ser indicios de migraña cuando el dolor tiene una localización unilateral, presenta un carácter pulsátil, es de gran intensidad y empeora con el movimiento o el ejercicio físico, especialmente si va acompañado de náuseas y/o vómitos, fotofobia y fonofobia.

Aunque siempre es recomendable remitir el paciente al médico en estos casos, lo es especialmente y con urgencia cuando se dan una serie de manifestaciones o circunstancias relacionadas con la cefalea:

- Comienzo súbito y gran intensidad
- Aparece por vez primer por encima de los 55 años de edad
- Va acompañada de fiebre o rigidez de cuello, de debilidad o pérdida de sensibilidad (especialmente si afecta a la mitad del cuerpo), cambios de personalidad o dificultad para caminar.
- Aumenta progresivamente en frecuencia o intensidad, o no responde adecuadamente a los analgésicos convencionales.

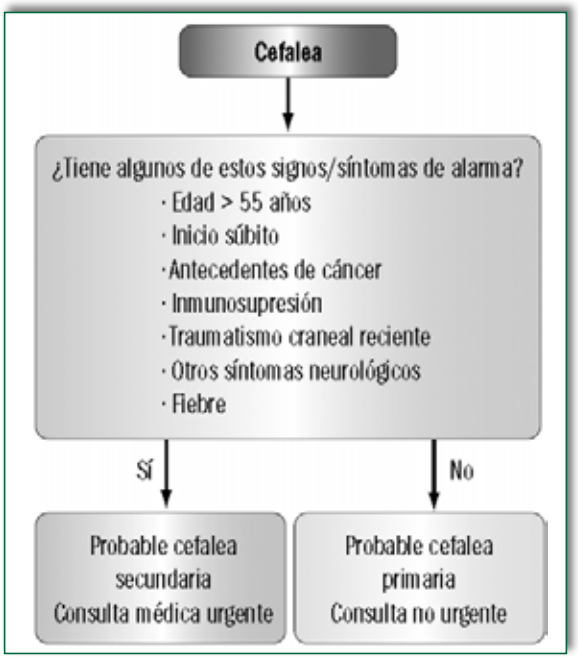
** Definida como la convicción personal de que uno puede realizar con éxito cierta conducta requerida en una situación dada.

– Tras un accidente o un traumatismo craneal
– Se manifiesta diariamente o no desaparece
– De aparición reciente en personas con antecedentes de cáncer o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo
– En caso de presencia de aura, si ésta dura más de una hora.

Una vez establecidos el diagnóstico médico y el tratamiento paliativo (y, si procede, el preventivo), es muy importante trasladar al paciente una serie de mensajes sencillos pero muy relevantes. El primero de ellos es que debe evitar los elementos que habitualmente actúan en él como desencadenantes de las crisis de migraña y evitar la automedicación; de hecho, el consumo indiscriminado de analgésicos podría cronificar el dolor de cabeza.

Como ya se ha indicado, sobre la predisposición general genética particular de cada individuo son capaces de influir diversos factores desencadenantes de las crisis, tanto de tipo interno (hormonales y psicológicos, principalmente) como externos (ambientales y otros relacionados con el estilo de vida). La **influencia hormonal** se relaciona sobre todo con la fase de descenso de los niveles de estrógenos durante el ciclo menstrual (previa a la menstruación); por ello, muchas mujeres aquejadas de migraña durante toda su vida fértil dejan de padecerla con el advenimiento de la menopausia. En cuanto a los **factores psicológicos** potencialmente implicados y susceptibles de actuar como elementos desencadenantes de una crisis de migraña, se ha identificado a los estados de **estrés** y en particular a su cese, como principal causa desencadenante; asimismo, una duración anormal del sueño (tanto por exceso como por defecto) se ha relacionado con el desencadenamiento de las crisis.

Entre los **factores ambientales** relacionados con la migraña se han citado más frecuentemente a los cambios bruscos de la presión atmosférica, en particular cuando ésta cae intensamente antes de una tormenta. Entre los factores relativos al estilo de vida se deben citar a los **alimentos y bebidas ricos en tiramina** (aguacate, caviar y sucedáneos, chocolate, embutidos, extracto de levadura, habas, hígado, higos secos, pescado seco y en escabeche, plátanos, quesos curados y semicurados, café, cerveza, vinos rosados y tintos y, en particular, Jerez y Chianti). Asimismo, el **alcohol** y la **cafeína** (en cantidades elevadas) pueden actuar por sí mismos como desencadenantes. Por último, algunos **fármacos** han sido relacionados con el desencadenamiento de crisis de migraña, en particular los **vasodilatadores** y sin perder de vista a los vasoconstrictores utilizados




como **descongestivos.** En este sentido, el seguimiento farmacoterapéutico del farmacéutico resulta de gran trascendencia.

La cefalea por abuso de analgésicos es frecuente y se trata de una entidad patológica bien conocida. El consumo excesivo y continuado de fármacos analgésicos puede inducir el empeoramiento de cualquier cefalea primaria (pero sobre todo ocurre en la migraña y en la cefalea tensional) y la aparición de dolor a diario, generalmente continuo y que afecta a toda la cabeza, el cual desaparece tras la supresión de los analgésicos. En la actualidad, el criterio para considerar que un paciente abusa de los medicamentos para la cefalea se sitúa en el consumo de medicamentos ergóticos, triptanes y opioides durante más de 10 días cada mes o bien analgésicos no opioides o combinaciones durante más de 15 días cada mes.

En los pacientes en los que se sospecha una cefalea por abuso de fármacos se recomienda la supresión brusca de los analgésicos, aunque tal medida suele provocar en la mayoría de los pacientes un empeoramiento de la cefalea, náuseas o vómitos, trastornos del sueño y ansiedad, aunque generalmente durante menos de 7 días. Para este proceso, es importante acudir al médico para establecer el plan terapéutico, ya que puede requerirse el empleo de algunos fármacos para paliar los síntomas de la supresión brusca (amitriptilina, antipsicóticos, corticosteroides, etc.). En algunos pacientes puede ser recomendable realizar la deshabituación de los analgésicos en régimen de ingreso hospitalario.

## Bibliografía


[1] **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Cefaleas; notas descriptivas. Octubre 2012. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/index.html

[2] **Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al.** Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.

[3] **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification od Headache Disorders, 3er edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808. DOI: 10.1177/0333102413485658 cep.sagepub.com

[4] **Arruda MA, Guidetti V, Galli F, et al.** Primary headaches in childhood – A population-based study. *Caphalalgia* 2010; 30: 1056-64.

[5] **Salhofer-Polanyi S, Frantal S, Brannath W, et al.** Prospective analysis of factors related to migraine aura – The PAMINA Study. *Headache* 2012; 52: 1236–45.

[6] **Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J.** Implications of clinical subtypes of migraine with aura. *Headache* 2006; 46: 286–97.

[7] **Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J.** Basilar-type migraine: Clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology* 2006; 66: 880–6.

[8] **Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, et al.** Coexisting typical migraine in familial hemiplegic migraine. *Neurology* 2010; 74: 594–600.

[9] **Grosberg BM, Solomon S, Friedman DI, Lipton RB.** Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia* 2006; 26: 1275–86.

[10] **Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al.** Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012; 52: 1456–70.

[11] **Perucca P, Terzaghi M, Manni R.** Status epilepticus migrainosus: Clinical, electrophysiologic, and imaging characteristics. *Neurology* 2010; 75: 373–4.

[12] **Wang YF, Fuh JL, Chen WT, Wang SJ.** The visual aura rating scale as an outcome predictor for persistent visual aura without infarction. *Cephalalgia* 2008; 28: 1298–304.

[13] **Bono G, Minonzio G, Mauri M and Clerici AM.** Complications of migraine: Migrainous infarction. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28: 233–42.

[14] **Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, et al.** Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and'ictal epileptic headache': A proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain* 2011; 12: 289–94.

[15] **Drossman DA, Dumitrascu DL.** Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006; 15: 237–41.

[16] **Drigo P, Carli G, Laverda AM.** Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev (Netherlands)* 2001; 23: 38–41.

[17] **Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J.** The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: Report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2009; 24: 155–60.

[18] **Irimia Sieira P, Martínez-Vila E.** Terapéutica de la migraña y de otras cefaleas. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 109-22.

[19] **Grupo de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología.** Migraña. En: *Actitud diagnóstica y terapéutica en la cefalea. Recomendaciones 2006.* Ergon; Madrid, 2006.; pp. 19-53.

[20] **Brandes JL.** Migraine in women. *Continuum (Minneap Minn).* 2012; 18(4): 835-52. doi: 10.1212/01.CON.0000418646.70149.71.

[21] **Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, Tassorelli C, Spinillo A.** Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013 Feb 28. doi:pii: S0010-7824(13)00045-0.10.1016/j.contraception.2013.02.001.

[22] **Cuéllar Rodríguez S.** Fármacos analgésicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso.* Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 1-80.

[23] **Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H,Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ.** Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*. 2000; 123 (Pt 1): 9-18.

[24] **Rabasco Álvarez AM, González Rodríguez ML.** Aspectos galénicos de los medicamentos que actúan en el sistema nervioso central. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 437-76.

[25] **Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB.** Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002; 22(8): 633-58.

[26] **Ho TW, Fan X, Rodgers A et al.** Age effects on placebo response rates in clinical trials of acute agents for migraine: pooled analysis of rizatriptan trials in adults. *Cephalalgia.* 2009; 29(7):711-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01788.x.

[27] **Elkind AH, O´carroll P, Blumenfeld A, et all.** A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type a for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006; 7(10): 688-96.

[28] **Lipton R, Dodick D, Silberstein S, et al.** Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(4):373-80. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70054-5

[29] **Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR.** Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001218. doi: 10.1002/14651858.CD001218.pub2.

[30] **Sullivan E, Bushnell C.** Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14(5): 376-84. doi: 10.1007/s11916-010-0138-2.

[31] **El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL.** Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(3): 250-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.508.

[32] **Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P.** Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging*. 2006; 23(6): 461-89.

[33] **Mateos V, Porta-Etessam J, Armengol-Bertolín S, Larios C, García M; en representación de los investigadores del estudio PRIMERA.** Situación de partida y abordaje asistencial de la migraña en las consultas de neurología de España. Estudio PRIMERA. *Rev Neurol* 2012; 55: 577-84.

[34] **Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel LM, Van Tongelen I, De Bolle L, Remon JP, Boussery K.** Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012; 19(8): 1093-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03681.x.

[35] **Hoffmann W, Herzog B, Mühlig S, Kayser H, Fabian R, Thomsen M, Cramer M, Fiß T, Gresselmeyer D, y Janhsen K.** Pharmaceutical Care for Migraine and Headache Patients: A Community-Based, Randomized Intervention. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(12): 1804-13. doi:10.1345/aph.1K635

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 724-731

# Enfermedad diverticular

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

La enfermedad diverticular del colon se caracteriza por la presencia de divertículos . Estos representan una anomalía generalmente adquirida de la pared intestinal, consistente en la herniación de la mucosa y submucosa a través de la capa muscular circular del intestino, por lo que en realidad se trata de "falsos divertículos". Los verdaderos divertículos, en los que protruyen todas las capas de la pared intestinal, son de origen congénito, mucho menos frecuentes y pueden localizarse a lo largo de todo el intestino tanto delgado como grueso.

El término "diverticulosis" define únicamente la anomalía estructural que supone la presencia de divertículos y el de "enfermedad diverticular" se reserva para denominar los distintos síndromes clínicos asociados a la diverticulosis.

La enfermedad diverticular del colon es una entidad descrita podríamos decir , recientemente; observándose un aumento manifiesto en el siglo XX. En 1700, Littre describió por primera vez la enfermedad diverticular adquirida del colon como saculaciones del colon. En 1899, Graser introdujo el término "peridiverticulitis", que sugería que la patogenia de los divertículos era la herniación de la mucosa a través de la zona de penetración de los vasa recta. En 1908, Telling comunicó 80 casos de diverticulitis del colon sigmoide. En 1917, Telling y Gruner publicaron su descripción clásica de la enfermedad diverticular complicada.

## EPIDEMIOLOGIA Y ETIPATOGENIA

La incidencia real de la enfermedad diverticular se desconoce, ya que en la mayoría de los pacientes no ocasiona síntomas, aunque se ha observado un notable aumento de casos a lo largo de las últimas décadas.

Se trata de una afectación cuya prevalencia aumenta con la edad, de tal forma que en personas menores de 40 años es muy infrecuente, y a medida que aumenta la edad se incrementa el número de casos hasta observar su aparición en el 50-60% de pacientes mayores de 80 años.

Es una patología mucho más frecuente en países desarrollados y en poblaciones urbanas. El aumento de casos se debe fundamentalmente a la disminución de ingesta de fibra, el incremento de productos refinados en la dieta occidental y a una mayor precisión diagnóstica en pacientes asintomáticos.

Se ha relacionado la diverticulosis con otros factores como el consumo de alcohol, tabaco y/o café, presencia de diabetes y/o toma de anticonceptivos orales, así como su posible relación con el cáncer.

No se han observado diferencias epidemiológicas entre ambos sexos aunque la aparición de diverticulitis por debajo de 65 años se da con más frecuencia en varones.

### Etiopatogenia

La patogenia de la enfermedad diverticular es multifactorial. En el desarrollo de esta patología se han propuesto fundamentalmente factores anatómicos relacionados con la pared colónica y su motilidad , y factores dietéticos como una baja ingesta de fibra dietética.

### Factores anatómicos

La presión intraluminal del colon es la fuerza que podría desencadenar la herniación, esto explicaría que la localización predominante de los divertículos se localice en el sigma, ya que esta es la porción del intestino grueso que mayor presión intraluminal soporta. En otras ocasiones la pérdida de resistencia parietal parece ser otro elemento clave que facilitaría la herniación de las capas mucosa y submucosa. Esto sucede en enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Marfán y de Ehler-Danlos.

Debido al envejecimiento, se producen cambios en la composición del colágeno y elastina en las capas del intestino que podrían debilitar su estructura y movilidad favoreciendo la aparición de divertículos.

### Factores dietéticos

La dieta baja en fibra origina una disminución del volumen fecal y un retraso en el tránsito co-

lónico que contribuyen al aumento de la presión intraluminal generada en las haustras, facilitando la aparición de los divertículos.

## APROXIMACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con diverticulosis van a permanecer asintomáticos. Aproximadamente entre un 5% y un 15% de los casos presentará hemorragia digestiva baja y entre un 5% y un 25% diverticulitis o alguna de sus complicaciones. La diverticulosis suele ser un hallazgo casual durante la realización de una exploración colónica por otro motivo. En estos casos no está justificado realizar otros procedimientos diagnósticos, aunque actualmente se recomienda la ingesta de fibra insoluble procedente de frutas y vegetales con el objeto de disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad diverticular.

### Enfermedad diverticular colónica no complicada

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal que mejora con la defecación o el ventoseo, localizado en hipogastrio y fosa ilíaca izquierda. Otros síntomas que pueden aparecer son la alteración del hábito intestinal, distensión abdominal o presencia de moco en las heces. Estas manifestaciones pueden presentarse como un episodio aislado o con carácter recurrente. La presencia de síntomas obliga a la exploración del colon para descartar otras patologías, sobre todo si se tiene en cuenta que la diverticulosis afecta preferentemente a pacientes de edad avanzada.

### Diverticulosis cólica complicada

El 70% de los pacientes con divertículos no desarrollarán complicaciones, un 15-25% presentarán una diverticulitis aguda (DA) y entre un 5-10% una hemorragia diverticular.

### Diverticulitis aguda

La diverticulitis aguda se produce cuando acontece la perforación de un divertículo, ya sea microscópica o macroscópica. Se atribuye a la erosión de la pared diverticular por el aumento de la presión endoluminal y la impactación de restos fecales más sólidos. La inflamación y necrosis focales resultantes llevan a la perforación.

La presentación clínica de la diverticulitis aguda depende de la gravedad del proceso inflamatorio subyacente y de la aparición de complicaciones asociadas.

El dolor abdominal es el síntoma más común en los pacientes con diverticulitis aguda. El dolor se localiza habitualmente en el cuadrante inferior izquierdo por afectación del colon sigmoide. Sin embargo, también puede presentarse en el cuadrante inferior derecho, o manifestar dolor suprapúbico debido a la presencia de un colon sigmoide inflamado redundante o, de manera mucho menos frecuente, diverticulitis del colon derecho (ciego), que tiene una mayor incidencia en las poblaciones asiáticas.

Otras formas de presentación clínica son la aparición de dolor abdominal asociado a nauseas y vómitos, debido a una obstrucción intestinal o un íleo por la irritación peritoneal. Si los pacientes presentan complicaciones como perforación o peritonitis, a la clínica de dolor abdominal se puede acompañar inestabilidad hemodinámica, fiebre y/o shock.

La diverticulitis puede, además, estar asociada a cambios de hábitos intestinales apareciendo estreñimiento y/o diarrea. Así mismo, en un pequeño porcentaje, los pacientes pueden tener manifestaciones urinarias como urgencia miccional o disuria debido a la irritación de la vejiga a partir de un colon sigmoideo inflamado.

La diverticulitis puede adoptar dos formas clínicas dependiendo del tamaño de la perforación y de la capacidad del organismo para contenerla y limitarla:

1. **Diverticulitis simple o no complicada**. Es la forma más frecuente, supone el 75% de los episodios de diverticulitis. Se origina por una perforación diverticular que es limitada y contenida por la grasa pericólica y el mesenterio, conduciendo a una reacción inflamatoria leve peridiverticular (flemón) y, como máximo, al desarrollo de un pequeño absceso pericólico.
2. **Diverticulitis complicada**. Esta forma se produce en el 25% restante de los episodios de diverticulitis y supone un grado mayor de inflamación y perforación con el desarrollo de complicaciones (absceso, fístula, obstrucción o perforación libre).
   - Absceso: Representa la complicación más frecuente de la diverticulitis. Los síntomas

de un absceso diverticular son similares a la diverticulitis aguda. Un absceso diverticular se debe sospechar en pacientes con diverticulitis no complicada que no tienen ninguna mejoría del dolor abdominal, puede encontrarse a la palpación una masa firme abdominal, o fiebre persistente a pesar de varios días de tratamiento con antibióticos.

- Obstrucción: Durante un ataque de diverticulitis aguda, se puede encontrar una obstrucción colónica parcial, producida por un estrechamiento luminal relativo debido a la inflamación pericolónico o a la compresión por un absceso diverticular. Más raro es encontrarse con una obstrucción completa del colon. Dependiendo del grado y el sitio de la obstrucción, los pacientes pueden tener dolor abdominal, náuseas, vómitos, distensión abdominal, estreñimiento o constipación. Los pacientes con un íleo u obstrucción pueden tener distensión abdominal y timpanismo a la percusión debido a la presencia de asas intestinales dilatadas.
- Por otra parte, la obstrucción puede representar una secuela crónica de crisis recurrentes de DA, algunas veces subclínicas, que llevan al desarrollo de una masa fibrosa, con formación de bridas y adherencias, y a la estenosis del colon; este tipo de obstrucción plantea el diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma.
- Fístula: Debido a la inflamación de la diverticulitis aguda se puede originar una fístula entre el colon y las vísceras adyacentes. Los pacientes con una fístula colovesical, las más frecuentes, pueden tener neumaturia, fecaluria o disuria. Los pacientes con una fístula colovaginal pueden desarrollar vaginitis o emisión de heces y gases por la vagina.
- Perforación: La perforación con peritonitis generalizada puede resultar de la rotura de un absceso diverticular en la cavidad peritoneal o rotura libre de un divertículo inflamado con contaminación fecal del peritoneo. En estos pacientes el abdomen está distendido, doloroso a la palpación de manera difusa, con ruidos hidroaereos ausentes y signos de irritación peritoneal.

La *clasificación de Hinchey* establece cuatro estadios clínicos que reflejan el grado de perforación: absceso pericólico (estadio I), absceso a distancia (retroperitoneal o pélvico) (estadio II), peritonitis purulenta generalizada producida por la ruptura de un absceso (estadio III) y peritonitis fecal ocasionada por la perforación libre de un divertículo (estadio IV). El estadio III se designa también con el término "diverticulitis perforada".

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la EDC perforada incluyen el consumo de AINE y de analgésicos opiáceos, inmunosupresión (especialmente si es inducida por corticoides) y el tabaco.

### Hemorragia diverticular

Suele manifestarse como una hemorragia digestiva baja brusca e indolora en forma de hematoquecia y/o rectorragia. La mayoría de los casos cursan de forma autolimitada, aunque pueden presentarse ocasionalmente como una hemorragia grave, sobre todo en las originadas en colon derecho.

El diagnóstico y tratamiento de la hemorragia diverticular deben seguir los principios generales de cualquier hemorragia digestiva baja. La cirugía estaría indicada en caso de falta de control de la hemorragia. La posibilidad de resangrado tras un segundo episodio de hemorragia asciende hasta el 50%, por lo que en este caso también se recomienda la cirugía electiva.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

En la gran mayoría de los pacientes se llega al diagnóstico de forma casual , al realizar estudios complementarios por otra sintomatología abdominal.

En pacientes que debutan como una diverticulitis aguda, en un tanto por ciento muy alto solo con la historia clínica se puede orientar el diagnóstico. En la exploración física se puede encontrar un abdomen agudo con dolor localizado generalmente en el cuadrante inferior izquierdo. En más de la mitad de los casos, los pacientes han consultado por el mismo motivo en alguna otra ocasión.

La presencia de leucocitosis, aunque no es sensible o específica para la diverticulitis aguda,

puede apoyar el diagnóstico. Un análisis de orina puede revelar piuria estéril debido a la inflamación adyacente. La presencia de la flora del colon en cultivo de orina sugiere la presencia de una fístula colovesical.

Respecto al diagnóstico por la imagen:

1. En la radiografía de abdomen pueden aparecer signos de obstrucción intestinal o aire libre que aun no siendo específicos de diverticulitis, nos pueden orientar hacia el diagnóstico. Debe practicarse para descartar otras causas de abdomen agudo, así como la presencia de complicaciones (por ejemplo, neumoperitoneo).
2. La tomografía computarizada (TC) abdominopélvica es actualmente el método de imagen de elección por su seguridad y relación coste-eficacia. Los hallazgos sugestivos de diverticulitis aguda incluyen la presencia de engrosamiento de la pared intestinal localizada (> 4 mm), un aumento en la densidad de los tejidos blandos dentro de la grasa pericolónica secundaria a la inflamación , y la presencia de divertículos. La TC proporciona información pronóstica y es útil en el diagnóstico diferencial de la diverticulitis. Permite confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad y diagnosticar las complicaciones. La TC debe practicarse si existen dudas diagnósticas o cuando la diverticulitis sea grave y/o no responda al tratamiento médico.
3. La ecografía abdominal de alta resolución es una técnica alternativa a la TC para el diagnóstico de la diverticulitis, pero tiene los inconvenientes de su dependencia de la experiencia del explorador y de estar limitada por la interposición de gas intestinal. Ecograficamente se puede encontrar una reacción inflamatoria peridiverticular hipoecoica, un engrosamiento mural y formación de abscesos con o sin burbujas de gas.
4. Resonancia magnética: La ventaja que tiene esta técnica es que evita la radiación del paciente, aunque es una técnica que se reserva cuando existen dificultades para realizar un diagnóstico correcto. Los hallazgos sugestivos de diverticulitis aguda incluyen engrosamiento de la pared del colon, la presencia de divertículos pericolónicos, exudados y edema.
5. La colonoscopia no tiene ningún papel en el establecimiento del diagnóstico de la diverticulitis aguda y no debe realizarse en el contexto agudo debido al riesgo de perforación. Sin embargo, una colonoscopia por lo general se debe realizar al menos seis semanas después de la recuperación para descartar definitivamente la presencia de un cáncer colorrectal subyacente.
6. Enema opaco: Esta técnica no permite descartar otras causas de dolor abdominal y tiene una sensibilidad más baja en comparación con la TC abdominal. Al igual que la colonoscopia está contraindicada en la fase aguda de la diverticulitis por riesgo de perforación.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la diverticulitis aguda incluye otras causas de dolor abdominal bajo. La diverticulitis aguda se distingue de la mayoría de otras causas de dolor abdominal bajo en base a las características clínicas, examen físico, estudios de laboratorio y de imagen.

- ***Colitis isquémica*:** Como norma general, los pacientes con colitis isquémica debutan con un dolor abdominal súbito, hematoquecia o diarrea con sangre. Entre los factores de riesgo a destacar, están la edad tardía, hemodiálisis, hipertensión, diabetes mellitas, deshidratación o uso de laxantes. En las pruebas de imagen abdominal, se puede observar un engrosamiento segmentario de la pared intestinal, similar al que se encuentra en los pacientes con diverticulitis aguda, pero la inflamación pericolónica está ausente.
- ***Cáncer colorrectal (CRC):*** los pacientes con cáncer colorrectal y la diverticulitis aguda pueden presentar características similares. Normalmente los pacientes con CRC acuden por pérdida de peso, astenia, estreñimiento, melenas, ocasionalmente dolor abdominal o rectorragia.
- ***Apendicitis aguda:*** Los síntomas clásicos de apendicitis son el dolor en fosa iliaca derecha, anorexia, nauseas, vómitos y fiebre. Inicialmente el dolor es periumbilical y posteriormente se irradia a fosa iliaca derecha.
- ***Enfermedad inflamatoria intestinal**:* El síntoma predominante de estos pacientes es la diarrea en vez del dolor abdominal. Estos pacientes tienen una historia clínica

de dolor abdominal y diarrea prolongada en el tiempo.

- ***Colitis infecciosa**:* En estos pacientes se estudia los antecedentes de viajes recientes o el uso de antibióticos previos. La diarrea es el síntoma predominante con signos de deshidratación en mayor o menor medida.

### Evolución y pronóstico.

Alrededor del 75% de los pacientes con diverticulitis no presentan complicaciones asociadas. Después de la terapia conservadora tras un primer episodio de diverticulitis aguda, aproximadamente uno de cada tres pacientes permanecen asintomáticos.

Generalmente el 25% de los pacientes tienen episodios recurrentes de diverticulitis, pero esta recurrencia no se asocia a un mayor riesgo de complicaciones. Los ataques recurrentes de diverticulitis aguda o persistencia de la inflamación pueden dar lugar a fibrosis progresiva y cicatrización, originando una estenosis de la luz colónica.

Un pequeño grupo de pacientes puede desarrollar posteriormente una colitis segmentaria asociada a diverticulosis o colitis diverticular que se caracteriza por la aparición de un proceso inflamatorio que se asemeja al que acontece en la enfermedad inflamatoria intestinal.

En los pacientes con diverticulitis aguda, las tasas de mortalidad varían dependiendo de la presencia de complicaciones y comorbilidades del paciente

## APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

### *Enfermedad diverticular no* complicada

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad diverticular no complicada son inespecíficas, similares a las del síndrome del intestino irritable, por lo que los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, evitar su recurrencia y prevenir las complicaciones.

En este tipo de pacientes la recomendación terapéutica actual es consumir una dieta rica en fibra y acompañarse de una ingesta abundante de agua para evitar un empeoramiento transitorio de los síntomas. Se pueden usar fármacos anticolinérgicos y los espasmolíticos por su efecto miorrelajante en el colon.

Cada vez está adquiriendo más importancia los antibióticos y probióticos en la patogenia de este proceso por el sobrecrecimiento bacteriano que aparece en estos pacientes. Los resultados de varios ensayos han mostrado que su administración conjunta con fibra dietética produce una ganancia terapéutica importante. Del mismo modo, la rifaximina es eficaz, tanto para mejorar los síntomas como para disminuir las tasas de recurrencia, por lo que se recomienda su uso en pacientes con enfermedad diverticular no complicada.

Existen resultados preliminares que sugieren que mesalazina, un fármaco antiinflamatorio empleado en la enfermedad inflamatoria intestinal, cuya acción es fundamentalmente tópica a nivel del colon, podría mejorar la sintomatología asociada a la enfermedad diverticular no complicada.

### Diverticulosis complicada

Desde un punto de vista terapéutico, podemos considerar pacientes con diverticulitis complicada y pacientes con diverticulitis no complicada.

- Diverticulitis no complicada, que representan el 75 por ciento de los casos, se refiere a la diverticulitis sin las complicaciones relacionadas inflamatorias. La mayoría de estos pacientes responden a la terapia médica, aunque hasta el 30 % requiere intervención quirúrgica.
- La diverticulitis complicada supone la presencia de una perforación, obstrucción, un absceso, o una fístula. Aproximadamente el 25 % de los pacientes diagnosticados de diverticulitis por primera vez, se presentan con diverticulitis complicada. Casi todos estos pacientes requieren cirugía.

### Diverticulitis no complicada

Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, evitar su recurrencia y prevenir las complicaciones.

Desde el punto de vista terapéutico, en los pacientes con diverticulitis no complicada se deben valorar distintas cuestiones, como si es posible realizar el tratamiento de manera ambulatoria, la necesidad y selección de antibióticos, recomendaciones dietéticas, la probabilidad de recurrencia y la elección y el momento de la intervención

quirúrgica en aquellos que no responden adecuadamente.

Existen una serie de pacientes que se pueden tratar de manera ambulatoria. La decisión con respecto a si es necesario hospitalizar a un paciente con diverticulitis depende de varios factores, incluyendo la gravedad de la presentación, la capacidad de tolerar la ingesta oral, la presencia de enfermedades concomitantes, y el sistema de apoyo disponible. Los pacientes seleccionados para el tratamiento ambulatorio deben ser fiables y entender las indicaciones para buscar atención médica inmediata. Estos incluyen un aumento de la fiebre o el dolor abdominal o la imposibilidad de consumir suficientes líquidos. En general, los ancianos, inmunodeprimidos, personas con otras enfermedades importantes, y los que tienen fiebre o leucocitosis significativa deben ser hospitalizados.

Con respecto al uso de antibióticos, en pacientes con diverticulitis aguda no complicada, la elección de los mismos debe basarse en el supuesto de la existencia de bacterias habituales, que son principalmente bacilos gramnegativos y anaerobios Gram-negativos (en particular E. coli y B. fragilis). Las opciones razonables incluyen quinolonas con metronidazol, amoxicilina-ácido clavulánico o trimetoprim-sulfametoxazol con metronidazol. La selección puede estar influenciada por la historia de alergias o el uso anterior de los antibióticos del paciente. La duración del tratamiento debe oscilar entre diez a catorce días, dependiendo de la rapidez en la resolución de los síntomas.

Los pacientes que requieren hospitalización deben recibir de manera empírica antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa con actividad contra bacilos gramnegativos y anaerobios a la espera de los resultados del cultivo de cualquier absceso obtenido por aspiración percutánea o drenaje quirúrgico.

Los pacientes ambulatorios deben ser instruidos para consumir líquidos claros solamente. La mejoría clínica debe ser evidente después de dos a tres días, después de lo cual la dieta se puede ir aumentando progresivamente. Una vez concluida la fase aguda, estos pacientes deben consumir una dieta rica en fibra. La recomendación terapéutica actual es consumir 30-35 g diarios de fibra dietética mediante la utilización de una dieta que puede suplementarse con salvado de trigo o agentes formadores de masa fecal (por ejemplo, *Plantago ovata*); el consumo de esta cantidad de fibra debe ser alcanzado gradualmente e ir acompañado de una ingesta abundante de agua para evitar un empeoramiento transitorio de los síntomas

## Diverticulitis complicada

Las recomendaciones terapéuticas de la diverticulitis están basadas más en la experiencia clínica y el consenso que en los resultados de ensayos clínicos controlados.

Para los pacientes con diverticulitis complicada, el tratamiento inicial será dieta absoluta y administración intravenosa de fluidos y antibióticos de amplio espectro que principalmente cubran gramnegativos y anaerobios, utilizándolos de forma simple o combinada (amoxicilina/clavulánico; piperacilina/tazobactam; cefotaxima y metronidazol; ciprofloxacino y metronidazol; aminoglucósido y metronidazol; aztreonam y metronidazol o un carbapenem son las diversas opciones aceptables). La mejoría clínica en 2-4 días permite instaurar un tratamiento oral como en los pacientes con diverticulitis leve.

El tratamiento médico resolverá el 70-100% de los casos de diverticulitis no complicada, pero ante la falta de respuesta debemos descartar la presencia de complicaciones, replantear el diagnóstico y efectuar una consulta quirúrgica. Si no se observa una mejoría evidente en 2-3 días, debe reconsiderarse el diagnóstico o sospechar una complicación

## Tratamiento de las complicaciones:

- **Peritonitis:** Es una de las complicaciones que más mortalidad conlleva y requiere cirugía urgente tras una adecuada estabilización.
- **Obstrucción:** Sobre la base de observaciones empíricas, la obstrucción diverticular es rara vez completa, por lo general permite la preparación del intestino, si el cirujano lo prefiere. Puede producirse durante el episodio agudo por edema parietal o por compresión debida a abscesos. Suele responder al tratamiento médico. Cuando la obstrucción es incompleta, por compresión de un absceso o por estenosis secundaria a la inflamación, debe indicarse un tratamiento médico-conservador. Se realizará cirugía si no se resuelve con tratamiento médico o si no es posible excluir la presencia de un

cáncer. También requieren cirugía urgente los casos de obstrucción completa.

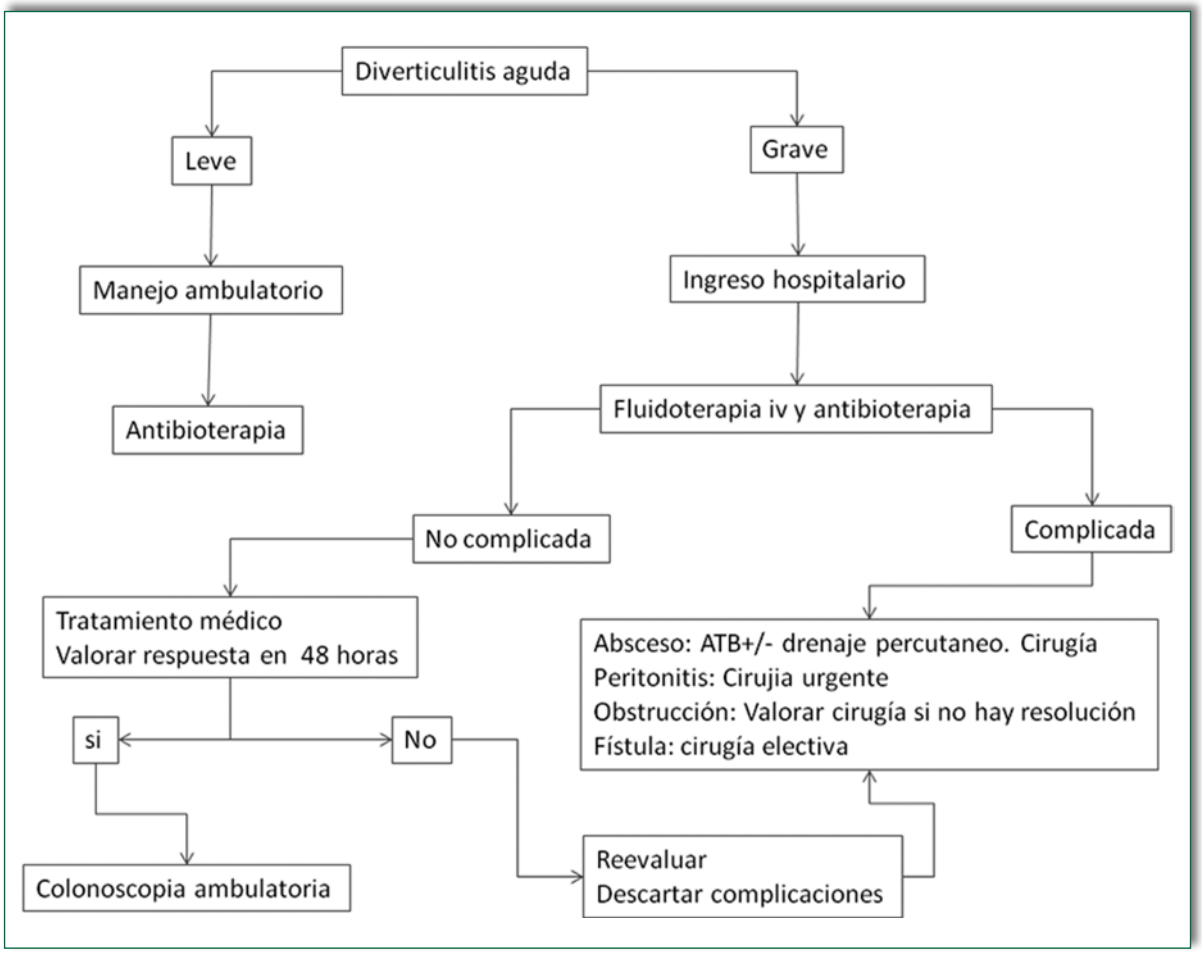
- **Absceso:** Dependiendo del tamaño del absceso se realiza tratamiento conservador o invasivo. Los abscesos menores de 2 cm suelen responder al tratamiento médico. Los de mayor tamaño, por lo general, se tratan inicialmente mediante drenaje percutáneo guiado por ecografía o TC. Si no responde al tratamiento anterior o no se puede realizar el drenaje percutáneo se recurre a la cirugía.
- **Fístulas**: Las fístulas más frecuentes son la colovesical (65%) y la colovaginal (25%). El tratamiento es quirúrgico en aquellos pacientes que no ser cierre espontáneamente la fístula trascurridos seis meses del episodio agudo. La opción terapéutica más aceptada es la cirugía electiva con resección del segmento afectado y anastomosis primaria.

## EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO TRAS EPISODIOS DE DIVERTICULITIS

El objetivo principal del seguimiento de los pacientes con diverticulitis incluye evitar nuevos episodios y conocer la extensión de la enfermedad. Se recomienda, tras la resolución del episodio agudo una dieta rica de fibra con el propósito de prevenir las recaídas, el uso de forma combinada de aminosalicitalos y/o probióticos.

El colon deberá ser explorado a las 2-6 semanas de finalizado el episodio agudo, con el objetivo de determinar la extensión de la enfermedad y descartar otras lesiones como pólipos o carcinoma, mediante una colonoscopia

Por último, tras un episodio de diverticulitis está indicada la *cirugía electiva* en algunas situaciones. La reiteración de los episodios de diverticulitis conlleva un aumento significativo de mor-




Algoritmo terapéutico de las diverticulitis agudas.

bilidad y mortalidad, por lo que se recomienda la cirugía electiva tras dos episodios confirmados de diverticulitis, siempre que uno de ellos haya requerido hospitalización.

Por otra parte, en los pacientes jóvenes (menores de 40 años), así como en aquellos inmunodeprimidos, la diverticulitis tiene un curso más agresivo. En estos pacientes la cirugía electiva se recomienda tras el primer episodio de diverticulitis. **O**tras indicaciones de la cirugía electiva incluyen la enfermedad sintomática recurrente que no responde al tratamiento médico y la presencia de complicaciones.

## CONCLUSIONES:

**1.- La enfermedad diverticular consiste en la herniación de la mucosa y submucosa a través de la capa muscular circular del intestino produciendo divertículos.**
**2.-La incidencia real de la enfermedad diverticular se desconoce, aunque se observa mayor número de casos a medida que envejece la población.**
**3.-En la gran mayoría de los pacientes el diagnóstico se realiza de una forma casual al solicitar estudios complementarios por otra sintomatología abdominal.**
**4.-En la enfermedad diverticular colónica no complicada el síntoma más frecuente es el dolor abdominal que mejora con la defecación o el ventoseo, localizado en hipogastrio y fosa ilíaca izquierda. Aunque los pacientes pueden debutar con otros síntomas gastrointestinales.**
**5.-Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad diverticular son las diverticulitis agudas y la hemorragia diverticular. Las diverticulitis agudas pueden evolucionar a abscesos, obstrucciones, fístulas y perforación.**
**6.-El diagnóstico de la enfermedad diverticular se basa en la historia clínica del paciente junto con el uso de técnicas complementarias adecuadas, sobre todo la tomografía computerizada abdominal.**
**7.-En la enfermedad diverticular colónica no complicada los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, evitar su recurrencia y prevenir las complicaciones.**
**8.-En la diverticulosis complicada y principalmente la diverticulitis aguda se recomienda el uso de antibioterapia de amplio espectro y dieta absoluta en los episodios agudos.**
**9.-El objetivo principal del seguimiento de los pacientes con diverticulitis incluye evitar nuevos episodios y conocer la extensión de la enfermedad. El colon deberá ser explorado a las 2-6 semanas de finalizado el episodio agudo, con el objetivo de determinar la extensión de la enfermedad y descartar otras lesiones como pólipos o carcinoma, mediante una colonoscopia.**

## Bibliografía


- **Lorente L, et al.** Tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda no complicada: impacto sobre los costes sanitarios. *Cir Esp*. 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.01.016
- **B. Castro, M. Rivero y P.L. Fernández Gil.** Divertículos intestinales. Enfermedad diverticular del colon. Diverticulitis. *Medicine*. 2012;11(7):389-94.
- **Hall J et al.** New paradigms in the management of diverticular disease. *Curr Probl Surg.* 2010 Sep;47(9):680-735.
- **E. González Monteroa, C. Rodríguez Ramosa y J.A. Girón González.** Divertículos intestinales. Diverticulitis *Medicine*. 2008;10(7):409-14
- **Comparato G, Fanigliulo L, Cavallaro LG, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, et al.** Prevention of complications and symptomatic recurrences in diverticular disease with mesalazine: a 12-month follow-up. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2934-41
- **P. Almela Notari, R. Añón Rodríguez, A. Escudero García y A. Benages Martínez.** Diverticulosis colónica. *Medicine* 2004; 9(4): 253-259.
- **M. Rodríguez,V. Artigas, M.Trías, J.V. Roig y R. Belda.** Enfermedad diverticular: revisión histórica y estado actual. *Cir Esp* 2001; 70: 253-260.

Panorama Actual Med 2013; 37 (365): 732-736

# 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] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pomalidomida** | Pomalidomida Celgene | Celgene | 05/08/2013 | L04AX | Mieloma múltiple (H) |
| **Lomitapida** | Lojuxta | Aageron | 31/07/2013 | C10AX | Hipercolesterolemia (E) |
| **Virus Ankara modificado** | Imvanex | Bavarian Nordic | 31/07/2013 | J07BX | Profilaxis de viruela |
| **Lipegfilgrastim** | Lonquex | Teva | 25/07/2013 | L03AA | Neutropenia |
| **Vismodegib** | Erivedge | Roche | 12/07/2013 | L01XX | Carcinoma de células basales (C) |
| **Ponatinib** | Iclusing | Ariad | 11/07/2013 | L01XE | Leucemia mieloide/linfoide (H) |
| **Condrocitos autólogos** | Maci | Genzyme | 27/03/2013 | M09AX | Fractura de cartílago |
| **Dextrometorfano/ Quinidina** | Nuedexta | Jenson | 24/06/2013 | N07XX | Afecto pseudomulbar en adultos |
| **Avanafilo** | Spedra | Vivus | 21/06/2013 | G04BE | Disfunción eréctil |
| **Enzalutamida** | Xtandi | Astellas | 21/06/2013 | L02BB | Cáncer de próstata |
| **Elvitegravid/ Cobicistat/ Emtricitabina/ Tenofovir** | Stribild | Gilead | 24/05/2013 | J05AR | VIH/SIDA |
| **Bosutinib** | Bosulif | Pfizer | 27/03/2013 | L01XE | Leucemia mieloide crónica (H) (C) |
| **Ocriplasmina** | 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 |
| **Colestilan** | BindRen | Mitsubishi | 21/01/2013 | V03AE | Hiperfosfatemia |
| **Insulina degludec** | Tresiba | Novo Nordisk | 21/01/2013 | A10AE | Diabetes mellitus |
| **Florbetapir ($^{18}$F)** | 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 |
| **Mirabegron** | Betmiga | Astellas | 20/12/2012 | G04BD | Incontinencia urinaria (urgencia) |
| **Bromelaína** | Nexobrid | Teva | 18/12/2012 | D03BA | Debridamiento de escaras (H) |
| **Linaclotida** | Constella | Almirall | 26/11/2012 | A03A | Síndrome del colon irritable |

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

| Principio activo | Medicamento | Laboratorio | Autorización | GT | Indicación autorizada[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dapagliflozina** | Forxiga | Bristol-Myers Squib/ AstraZeneca | 12/11/2012 | A10BX | Diabetes mellitus tipo 2 |
| **Alipogen Tiparvovec** | Glybera | UniQure | 25/10/2012 | C10AX | Deficiencia de lipoproteinasa 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) |
| **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 |
| **Cobre ($^{64}$Cu), 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 |
| **Ulipristal[2]** | 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** | Vyndaqel | Pfizer | 16/11/2011 | N07XX | Amiloidosis transtiretina (H) (E) |
| **Dexmedetomidina** | Dexdor | Orion | 16/09/2011 | N05CM | Sedación en UCI |
| **Everolimús[3]** | Votubia | Novartis | 02/09/2011 | L01XE | Astrocitoma (H) (C) |
| **Telavancina** | Vibativ | Astellas | 02/09/2011 | J01XA | Neumonía nosocomial |
| **Metiltioninio, cloruro** | Proveblue | Provepharm | 06/05/2011 | V03AB | Metahemoglobinemia |
| **Tegafur + Gimeracilo + Oteracilo** | Teysuno | 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 |

[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,

| Principio activo | Medicamento | Laboratorio | Autorización | GT | Indicación autorizada[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| **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

## 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Aclidinio, bromuro | *Eklira/Bretaris Genuair* | | | | | | ♣ | EPOC | Almirall | 360 |
| **Aflibercept** | ***Zaltrap*** | ⇑ | | | | | ♣♣ | **Cáncer colorrectal** | **Sanofi Aventis** | **366** |
| **Belatacept** | ***Nulojix*** | ⇑ | | | | | ♣♣♣ | **Prevención rechazo renal** | **Bristol Myers Squibb** | **366** |
| Condrocitos autólogos | *ChondroCelect* | ⇑ | | | | ⇑ | ♣♣♣ | Lesiones articulares | Tigenix | 363 |
| Cromo [$^{51}$Cr], edetato | *Cromo ($^{51}$Cr) EDTA GE Healthcare* | ⇑ | | | | | ♣♣ | *Diagnóstico renal* | Ge Healthcare | 365 |
| Erbio [$^{169}$Er], citrato | *Citrato de Erbio [$^{169}$Er] coloidal CIS Bio* | ⇑ | | | | | ♣♣ | *Oligoartritis* | CIS Bio | 365 |
| Fidaxomicina | *Dificlir* | ⇑ | ⇑ | | | | ♣♣ | Diarrea por C. *difficile* | Astellas | 360 |
| Gaxilosa | *LacTEST* | ⇑ | ⇑ | | ⇑ | | ♣♣ | Diagnóstico hipolactasia | Ferrer Internacional | 360 |
| Glicopirronio, bromuro | *Seebri Breezhaler* | | | | | | ♣ | EPOC | Novartis | 363 |
| **Ingenol, mebutato** | ***Picato*** | ⇑ | ⇑ | | | | ♣♣ | **Queratosis actínica** | **Leo** | **366** |
| Melatonina | *Circadin* | | ⇑ | ⇑ | | | ♣♣ | Insomnio | Juste | 362 |

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:

**MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA EN 2013 (cont.)**

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rilpivirina | *Edurant* | | | ⇑ | | | ♣♣ | Infección por VIH | Janssen Cilag | 361 |
| Somatorelina | *GHRH Ferring* | | | ⇑ | | | ♣♣ | 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 clínica públicamente disponible hasta ese momento,** lo que no prejuzga, en ningún caso, el potencial desarrollo de nuevas indicaciones clínicas ni la posible aparición de aspectos desfavorables (efectos adv ersos graves previamente desconocidos, interacciones, etc.).

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

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

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

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

El rigor de los datos contrastados mediante ensayos clínicos controlados (**evidencia clínica**) es determinante en la valoración de la innovación, mientras que las **potencialidades** solo pueden ser valoradas accesoriamente, como aspectos complementarios de esta valoración. En ningún caso, un medicamento es valorado con un nivel de **innovación importante** en función de sus ventajas potenciales, si no aporta otras ventajas demostradas clínicamente. Se analizan cinco aspectos de la innovación: **clínica, molecular, toxicológica, físico-química y económico-tecnológica.** Como ya se ha indicado, la fundamental y determinante es la novedad clínica.

## MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2013, POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

| Grupo terapéutico | Principio activo | Medicamento | Laboratorio |
|---|---|---|---|
| **A. Tracto alimentario y metabolismo** | Fidaxomicina | Dificlir | *Astellas* |
| **D. Terapia dermatológica** | Ingenol, mebutato | Picato | Leo |
| **J. Antiinfecciosos, uso sistémico** | Rilpivirina | Edurant | *Janssen Cilag* |
| **L. Antineoplásicos y terapia inmunomoduladora** | Aflibercept | Zaltrap | Sanofi Aventis |
| | Belatacept | Nulojix | Bristol Myers Squibb |
| **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** | Cromo [$^{51}$Cr], edetato | Cromo ($^{51}$Cr) EDTA GE Healthcare | *GE Healthcare* |
| | Erbio [$^{169}$Er], citrato | Citrato de Erbio [$^{169}$Er] coloidal CIS Bio | *CIS Bio* |
| | 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* |
| **Bristol Myers Squibb** | Belatacept | *Nulojix* |
| **CIS Bio** | Erbio [$^{169}$Er], citrato | *Citrato de Erbio ($^{169}$Er) coloidal CIS Bio* |
| **Ferrer Internacional** | Gaxilosa | *LacTEST* |
| **Ferring** | Somatorelina | *GHRH Ferring* |
| **GE Healthcare** | Cromo [$^{51}$Cr], edetato | *Cromo ($^{51}$Cr) EDTA GE Healthcare* |
| **Janssen Cilag** | Rilpivirina | *Edurant* |
| **Juste** | Melatonina | Circadin |
| **Leo** | Ingenol, mebutato | Picato |
| **Novartis** | Glicopirronio, bromuro | Seebri Breezhaler |
| **Sanofi Aventis** | Aflibercept | Cáncer colorrectal |
| **Tigenix** | Condrocitos autólogos | ChondroCelect |

# BELATACEPT

## NULOJIX® *(Bristol Myers Squibb)*

### PREVENCIÓN DEL RECHAZO EN TRASPLANTE RENAL

La insuficiencia renal terminal es un problema sanitario de primer orden, cuya incidencia está creciendo de forma notable, en torno al 8% anual. En esta situación, el trasplante renal es considerado como el tratamiento de elección, ya que mejora las tasas de supervivencia y la calidad de vida en mayor medida que la hemodiálisis. España se encuentra a la cabeza de esta actividad clínica, con una cifra de donaciones per cápita de las más altas del mundo (33,8 donantes cadavéricos por millón de habitantes), mientras que en el resto de Europa, la cifra media ronda los 14 donantes. Con las actuales técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores se consiguen altas tasas de éxito. Como ejemplo, cabe destacar la supervivencia media del trasplante renal en la Unión Europea, del 90% al año, siendo a los 5 años del 77% (donantes cadavéricos) y del 86% (donantes vivos). A los 10 años, la supervivencia manteniendo la funcionalidad del injerto es del 63% (*Barbarroja, 2011*).

Sin embargo, quedan por resolver dos importantes problemas. Por un lado, la elevada morbimortalidad asociada al tratamiento inmunosupresor de por vida para mantener dicho trasplante, manifestada tanto a nivel cardiovascular, como por infecciones oportunistas y por la aparición de tumores. Y por otro, la aparición de los rechazos agudo y crónico, que en muchos trasplantes conducen a la pérdida del injerto.

El **rechazo inmunológico** o *aloinmunidad* se produce por un exceso de inmunidad frente a tejidos extraños al individuo. Los linfocitos regulan estas complicaciones propias de los pacientes trasplantados a través de la tolerancia inmunológica, que puede ser central y periférica, produciéndose ambas tanto a nivel de los linfocitos T como a nivel de los linfocitos B. Los principales mecanismos de tolerancia son la eliminación (muerte celular por apoptosis), la anergia (inactivación funcional) y la supresión mediante linfocitos T reguladores. Los mecanismos efectores utilizados por el sistema inmunitario para rechazar los aloinjertos están mediados por linfocitos CD4 alorreactivos, linfocitos CD8 alorreactivos y aloanticuerpos, que provocan el rechazo por mecanismos diferentes. El rechazo de injertos se clasifica según sus características histopatológicas y la evolución temporal del mismo.

El **rechazo hiperagudo** se caracteriza por una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto que comienza al cabo de minutos a horas después de la anastomosis entre los vasos del receptor y los del injerto. Se debe a la existencia previa en la circulación del huésped de anticuerpos que se unen a los antígenos endoteliales del donante (*aloanticuerpos preformados*). La unión de estos aloanticuerpos al endotelio provoca una activación del complemento que origina una lesión en las células endoteliales y la exposición de las proteínas de la membrana basal subendotelial, lo que conlleva la activación de plaquetas. La estimulación de células endoteliales origina la secreción de formas de *factor de von Willebrand* de alto peso molecular que intervienen en la adhesión y agregación plaquetarias. Tanto las células endoteliales como las plaquetas experimentan una vesiculación de sus membranas que conduce a la salida de partículas lipídicas que favorecen la coagulación. Las células endoteliales pierden proteoglicanos de superficie, como el heparán-sulfato, y así éste no se puede unir a la antitrombina III en su función inhibidora de la coagulación. Estos procesos contribuyen a la **rápida trombosis intravascular y oclusión vascular**, lo que provoca una isquemia irreversible del órgano trasplantado por necrosis de la pared vascular.

Por su parte, el **rechazo agudo** es un proceso de lesión vascular y parenquimatosa en el que intervienen linfocitos T y anticuerpos, que suele iniciarse tras la primera semana del trasplante. Los linfocitos T son esenciales en este tipo de rechazo debido a su capacidad de respuesta frente a los aloantígenos (*moléculas CPH*) de las células endoteliales y parenquimatosas del injerto. Estos linfocitos T alorreactivos activados producen la lisis directa de las células del injerto lesionando, además del órgano de forma indirecta, mediante la liberación de citocinas que atraen y activan células inflamatorias. Puesto que las células endoteliales son

las primeras dianas para los linfocitos T, cuanta más vascularización tenga el órgano trasplantado, más posibilidades tiene de ser destruido por rechazo agudo, como en el caso del tejido renal. El hallazgo inicial es la *endotelitis microvascular*, seguida de *arteritis de la íntima* de las arterias de mediano calibre, que ya supone un signo de rechazo grave y que conduce a una insuficiencia aguda del órgano, si no se trata a tiempo. Por otro lado, también se produce una lesión de las células parenquimatosas con inflamación intersticial del órgano trasplantado. Las células implicadas en el rechazo agudo son los linfocitos T CD8 alorreactivos y los linfocitos T CD4 alorreactivos. Los linfocitos T CD8 alorreactivos reconocen y eliminan células del injerto de una forma altamente específica, siendo la forma predominante de producción de rechazo agudo. Por su parte, los linfocitos T CD4 alorreactivos influyen en el rechazo agudo a través de la secreción de citocinas e inducción de reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. Los aloanticuerpos intervienen cuando en el injerto hay antígenos de la pared vascular y se produce una reacción antígeno-anticuerpo mediada por la activación del complemento. A nivel histopatológico, existe una necrosis transmural de las paredes vasculares del injerto, distinta de la necrosis de pared vascular típica del rechazo hiperagudo.

Finalmente, el **rechazo crónico** se caracteriza por fibrosis y alteraciones vasculares con pérdida de la función del injerto tras un periodo prolongado después del trasplante, habitualmente entre 6 meses y 1 año. Actualmente, es la causa principal de la pérdida de los injertos. La fibrosis del rechazo crónico se debe a reacciones inmunitarias, a la secreción de citocinas profibróticas y/o supone una cicatrización tras la necrosis celular parenquimatosa tras un rechazo agudo. La causa más importante de rechazo crónico en órganos vascularizados es la oclusión arterial secundaria a la proliferación de células musculares lisas de la íntima, proceso conocido como arteriosclerosis acelerada (o arteriosclerosis del injerto), siendo típica de trasplantes cardiacos y renales. La proliferación de células musculares lisas de la íntima arterial se corresponde a una forma especial de hipersensibilidad retardada crónica a nivel del parénquima del órgano. Los linfocitos T alorreactivos se activan por aloantígenos de la pared vascular del injerto, lo que provoca que los macrófagos secreten factores de crecimiento de las células musculares lisas, como interferón gamma (IFN-γ). Parece ser que son más importantes los linfocitos T CD4 alorreactivos y los linfocitos B que los linfocitos T CD8 alorreactivos en la aparición de este tipo de rechazo. A nivel histopatológico, depende del órgano trasplantado; así, en un trasplante de riñón, el rechazo crónico se manifiesta con oclusión de la luz vascular por células musculares lisas y aparición de tejido conectivo en la íntima vascular (*nefroangiosclerosis*).

Son diversos los fármacos actualmente utilizados en la prevención del rechazo en trasplante de órganos sólidos. Los **corticosteroides** poseen un mecanismo de acción muy amplio como moléculas inmunosupresoras y antiinflamatorias. Inhiben la producción de citocinas de actividad reguladora y efectora por los linfocitos T y los monocitos. Se suelen administrar durante los primeros meses postrasplante en dosis progresivamente descendentes. Sus múltiples efectos secundarios y el hecho de que favorezcan la recidiva viral y tumoral ha hecho que se vaya abandonando o restringiendo su empleo. Con el descubrimiento y la aplicación de nuevos inmunosupresores de mecanismo de acción más específico, los corticosteroides sólo se emplean en las primeras semanas postrasplante.

Los **anticalcineurínicos** inhiben la activación de la calcineurina intracelular, que participa en la transducción de señal de inducción de la síntesis de IL-2. Los fármacos de este grupo son la ciclosporina y el tacrolimús. Son los más potentes y conforman el eje de la inmunosupresión en todas sus fases en algunos tipos de trasplante, como el hepático. Producen múltiples efectos secundarios (insuficiencia renal, hipertensión arterial, diarrea, diabetes, hiperlipemia, hirsutismo, alopecia, hiperplasia gingival, etc.) e interacciones con otros fármacos.

El **micofenolato de mofetilo** es un profármaco del ácido micofenólico, que bloquea la síntesis *de novo* de purinas, lo que afecta principalmente a la expansión clonal de los linfocitos T y linfocitos B. Es menos potente que los anticalcineurínicos, por lo que se emplea asociado a estos últimos o como monoterapia en el tratamiento a largo plazo si es necesario suspender los inhibidores de la calcineurina por sus efectos secundarios, principalmente nefrotóxicos. El micofenolato de mofetilo tiene efectos secundarios digestivos y medulares (provoca citopenias, a veces graves).

Los llamados **inhibidores de la mTOR**, como el sirolimús y el everolimús, inhiben la actividad de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (m-TOR) interfiriendo la señalización de activación inducida por la IL-2 en los linfocitos T. Son menos

nefrotóxicos que los inhibidores de la calcineurina y tienen, además del efecto inmunosupresor, actividad antifibrótica y antiproliferativa, por lo que se usan en los casos de indicación de trasplante por tumores o infecciones virales que puedan producir fibrosis del injerto.

Finalmente, los **anticuerpos anti-CD25,** daclizumab y basiliximab, son anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de IL-2 (CD25) e impiden la unión de IL-2, que desencadena la señal para la proliferación de los linfocitos T. Son potentes inmunosupresores y simplemente con dos únicas dosis disminuyen sensiblemente la incidencia de rechazo durante varias semanas.

En cuanto a las pautas de inmunosupresión no hay acuerdo unánime, aunque existe una tendencia a favor de combinar varios fármacos. Cada unidad clínica suele establecer su propio protocolo y muchos grupos de trasplante tienen su pauta particular, con resultados no muy diferentes en cuanto a supervivencia e incidencia de rechazo. Algunos grupos realizan una inducción inicial con anticuerpos monoclonales anti-CD25, aunque la mayoría inicia la inmunosupresión solamente con inhibidores de la calcineurina y esteroides, para ir disminuyendo y retirando estos últimos progresivamente. La inmunosupresión de mantenimiento suele consistir en el empleo de un anticalcineurínico en monoterapia o combinado con micofenolato de mofetilo o un inhibidor selectivo de la mTOR para permitir menores dosis. A largo plazo, se utilizan bajas dosis de los fármacos anticalcineurina o los alternativos. Hasta la fecha no se conoce en qué pacientes es posible llegar a suspender la inmunosupresión por haber adquirido tolerancia hacia el injerto.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El belatacept es una proteína de fusión soluble que actúa inhibiendo la coestimulación de los linfocitos T que expresan el receptor CD28 y, con ello, bloquea uno de los principales mecanismo inmunológicos de rechazo de injertos. Ha sido autorizado para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal, en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico.

El CD28 es un *cúmulo de diferenciación* (*cluster of differentation*, CD), una glucoproteína de la familia de las inmunoglobulinas, que actúa como receptor celular sobre la membrana de los linfocitos T. Actúa mediando en el proceso de adhesión de los linfocitos T inmaduros con las células presentadoras de antígenos foráneos. Para que se produzca la activación de dichos linfocitos T es precisa la actuación de dos estímulos bioquímicos: uno consistente en un antígeno específico y el otro es una señal coestimuladora. Una de las vías de coestimulación consiste en la presencia de moléculas CD80 y/o CD86 sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, capaces de activar los receptores CD28 de los linfocitos T. El CD28 actúa como el receptor de los ligandos CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), que están sobre las *células presentadoras de antígeno* (*antigen presenting cells;* APC). En su función como co-receptores de la membrana del linfocito T, un CD28 incrementa la estabilidad de la interacción entre el linfocito T4 y la célula presentadora de antígeno (APC) respectiva. Sobre la célula presentadora de antígeno que esté en interacción con el linfocito T, la unión del CD28 con sus ligandos CD80 y CD86 le induce a producir interleucinas, en especial interleucina-2 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6).

El belatacept se une de forma selectiva y con gran afinidad a las moléculas CD80/CD86 (B7), impidiendo la coestimulación de los linfocitos T. La consecuencia de ello, es una reducción de la proliferación de linfocitos T ante los antígenos presentes en el injerto.

## ASPECTOS MOLECULARES

El belatacept es una proteína de fusión soluble, formada por una secuencia de aminoácidos modificada a partir de la fracción extracelular del *antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos* (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4;* CTLA-4) humanos, unida a un fragmento modificado del dominio *Fc* (*fracción cristalizable o constante*) de la inmunoglobulina $G_1$ humana. Estructuralmente consiste en dos cadenas polipeptídicas con 357 aminoácidos y existe como un homodímero covalente que se encuentra unido mediante un puente disulfuro (-S-S-) intercatenario. Las cadenas polipeptídicas contienen oligosacáridos unidos tanto a átomos de nitrógeno (N) como de oxígeno (O); la molécula glucosilada tiene un peso molecular medio de 90.619 g/mol (daltons; D).

La secuencia genética codificadora de belatacept es muy similar a la del **abatacept** (Orencia®). De hecho, el fragmento de ADN codificante de la fracción proteica del belatacept fue generada mediante la mutagénesis del ADN codificante del abatacept durante el proceso de identificación de moléculas de mayor afinidad pero con menor tasa de disociación de los ligandos B7 (CD80/86). Las secuencias peptídicas del belatacept y del abatacept se diferencian en apenas dos aminoácidos, pero esta mínima diferencia estructural proporciona al belatacept una mayor afinidad hacia CD80 y CD86 y un incremento de 5-10 veces en la actividad inmunomoduladora *in vitro.*

El CTLA-4 es una proteína de transmembrana con carácter regulatorio que no es expresada sobre la superficie de los linfocitos T en reposo, pero sí cuando estos se encuentran activados. Tanto el CD28 como el CTLA-4 pueden unirse a las proteínas CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, que son las que directamente estimulan los linfocitos T. El CTLA-4 se une a las proteínas CD80/86 con mayor afinidad que el CD28, al que desplaza de tal unión; por su parte, el belatacept muestra una mayor afinidad hacia las proteínas CD80 y CD86 que el propio CTLA-4. En este sentido, se ha observado una tasa de saturación de los receptores CD86 en la superficie de las células presentadoras de antígenos de sangre periférica del 90% tras la administración inicial del belatacept, manteniéndose en un 86% durante el mes siguiente, en el 70% a los tres meses y 65% al año, siguiente la pauta establecida.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del belatacept en trasplante renal han sido adecuadamente contrastadas, principalmente mediante dos ensayos clínicos de fase 3, con extensiones posteriores. Se trata de dos estudios multicéntricos y multinacionales (incluyendo países de América, Europa, Asia y Oceanía), aleatorizados, parcialmente ciegos y controlados con un comparador activo (ciclosporina).

Los pacientes seleccionados eran mayores de edad y recibieron un trasplante renal *de novo*, procedente de un donante vivo o fallecido, siguiendo diferentes protocolos de donación. Todos ellos recibieron un tratamiento inmunosupresor de base consistente en basiliximab (20 mg, IV, los días 1 y 5, tras la intervención quirúrgica), metilprednisolona (día 1: 500 mg IV, día 2: 250 mg; seguido de tratamiento oral), micofenalato de mofetilo (1 g/12 h, IV). Asimismo, todos ellos fueron sometidos a un régimen profiláctico frente a *Pnumocystis carinii* durante 6 meses al menos, así como aquellos seronegativos para citovegalovirus (CMV) sometidos a trasplante con riñones procedentes de personas CMV-seropositivas, durante al menos tres meses.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir adicionalmente unos de los siguientes tres tratamientos:

- Belatacept en pauta elevada (B+): 10 mg/kg (IV) los días 1 y 5, así como las semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24; seguido de 5 mg/kg cada mes, hasta un máximo de 36 meses.
- Belatacept en pauta baja (B-): 10 mg/kg (IV) los días 1 y 5, así como las semanas 2, 4, 6, 8 y 12; seguido de 5 mg/kg cada mes, hasta un máximo de 36 meses.
- Ciclosporina (Cs): dosis ajustada para alcanzar una concentración plasmática de 150-300 ng/ml durante el primer mes; seguido de dosis ajustada para niveles plasmáticos de 100-250 ng/ml hasta completar 36 meses de tratamiento.

Como criterios de eficacia se emplearon tres variables co-primarias compuestas: porcentaje de pacientes con las siguientes características al final del primer año (12 meses) de tratamiento:

- Supervivencia de paciente y del injerto.
- Tasa de filtración glomerular (TFG) ≤60 ml/min/1,73 $m^2$ o reducción ≥10 ml/min/1,73 $m^2$ entre el mes 3 y el 12.
- Incidencia acumulada de rechazo agudo del riñón injertado.

Como variables secundarias se valoraron los valores medidos y calculados de la TFG al final del primer año y la prevalencia anual de nefropatía crónica en el riñón injertado.

El estudio BENEFIT (*Vincenti, 2010*) se llevó a cabo en un conjunto de 666 pacientes (de los que 530, un 80%, finalizaron el primer año de tratamiento), con una media de 45 años de edad (31-54), un 69% varones y un 61% de raza caucásica. El origen del 42% de los riñones trasplantados era

cadavérico. Los resultados obtenidos en este estudio fueron los siguientes:

- Supervivencia (12 primeros meses) de paciente y del injerto: 95,4% (belatacept, pauta elevada: B+), 96,5% (belatacept, pauta baja: B-) y 93,2% (ciclosporina). La diferencia entre belatacept (B+) y ciclosporina (Cs) fue de 2,7 ($CI_{97,3\%}$: -2,5 a 8,1) y de 3,7 ($CI_{97,3\%}$: -1,1 a 9,9) entre B- y Cs.
- Porcentaje de pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) ≤60 ml/min/1,73 m$^2$ al final del primer año o una reducción ≥10 ml/min/1,73 m$^2$ entre el mes 3 y el 12: 55,0% (B+), 54,2% (B-) y 77,9% (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de -22,9 ($CI_{97,3\%}$: -32,6 a -12,9) y de -23,7 ($CI_{97,3\%}$: -33,3 a -13,7) entre B- y Cs; p<0,0001 para ambas diferencias.
- Porcentaje de pacientes con un episodio de rechazo agudo durante el primer año: 21,9% (B+), 17,3% (B-) y 7,2% (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 14,7 ($CI_{97,3\%}$: 7,5 a 22,2) y de -10,0 ($CI_{97,3\%}$: 3,3 a 17,1) entre B- y Cs.
- Media de la TFG (ml/min/1,73 m$^2$) medida, al final del primer año: 65,0 (B+), 63,4 (B-) y 50,4 (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 14,6 ($CI_{97,3\%}$: 8,8 a 20,3) y de 12,9 ($CI_{97,3\%}$: 7,2 a 18,6) entre B- y Cs; p<0,0001 para ambas diferencias.
- Media de la TFG (ml/min/1,73 m$^2$) calculada, al final del primer año: 68,3 (B+), 68,1 (B-) y 53,6 (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 14,7 ($CI_{97,3\%}$: 10,5 a 18,9) y de 14,6 ($CI_{97,3\%}$: 10,4 a 18,8) entre B- y Cs; p<0,0001 para ambas diferencias.
- Prevalencia de la nefropatía crónica en el riñón injertado, a los 12 meses: 18,3% (B+), 23,9% (B-) y 32,4% (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de -14,2 ($CI_{97,3\%}$: -23,2 a -5,0) y de -8,5 ($CI_{97,3\%}$: -17,9 a 0,9) entre B- y Cs.

Un total de 471 pacientes de los 666 incluidos en este estudio participaron en una extensión de él, completando al menos tres años de tratamiento (*Vincenti, 2012*). Los resultados mostraron que la supervivencia de paciente y del injerto fue del 92% (B+), 92% (B-) y 89% (Cs), mientras que el valor medio de la TFG calculada fue de 65,4 ml/min/1,73 m$^2$ (B+), 65,8 (B-) y 44,4 (Cs). Entre los meses 3 y 36 la TFG calculada aumentó en un 1,0 ml/min/1,73 m$^2$ (B+) y 1,2 ml/min/1,73 m$^2$ (B-), frente a -2,0 ml/min/1,73 m$^2$ (Cs). Un 10% de los pacientes tratados con belatacept (ambas pautas) presentaron valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m$^2$, frente a un 20% de los tratados con ciclosporina.

Por su parte, el estudio BENEFIT-EXT (*Durrbach, 2010*) se llevó a cabo en un conjunto de 543 pacientes (de los que 390, un 72%, finalizaron el primer año de tratamiento), con una media de 56 años de edad, un 67% varones y un 76% de raza caucásica. El origen de los riñones trasplantados era cadavérico, utilizando un criterio ampliado de aceptación, permitiendo la utilización de riñones procedentes de cadáveres de personas con ≥60 años, o ≥50 años con al menos dos características de riesgo (haber padecido un accidente cerebrovascular, tener hipertensión y/o presentan niveles séricos de creatinina > 1,5 mg/dl.), o haber sufrido una parada cardiaca o tener un tiempo de isquemia fría (tiempo entre la extracción y el trasplante) ≥24 horas. Los resultados fueron:

- Supervivencia (12 primeros meses) de paciente y del injerto: 85,9% (B+), 88,6% (B-) y 85,3% (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 1,1 ($CI_{97,3\%}$: -7,9 a +9,4) y de 3,2 ($CI_{97,3\%}$: -5,0 a +11,4) entre B- y Cs.
- Porcentaje de pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) ≤60 ml/min/1,73 m$^2$ al final del primer año o una reducción ≥10 ml/min/1,73 m$^2$ entre el mes 3 y el 12: 70,5% (B+), 76,6% (B-) y 84,8% (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de -14,4 ($CI_{97,3\%}$: -24,0 a -4,7; p=0,0018) y de -8,5 ($CI_{97,3\%}$: -18,0 a +0,9; p=0,0616) entre B- y Cs.
- Porcentaje de pacientes con un episodio de rechazo agudo durante el primer año: 17,4% (B+), 17,7% (B-) y 14,1% (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 3,3 ($CI_{97,3\%}$: -5,2 a +11,8) y de 3,6 ($CI_{97,3\%}$: -5,0 a +12,3) entre B- y Cs.
- Media de la TFG (ml/min/1,73 m$^2$) medida, al final del primer año: 52,1 (B+), 49,6 (B-) y 45,2 (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 6,9 ($CI_{97,3\%}$: 1,1 a 12,7; p=0,0083) y de 4,3 ($CI_{97,3\%}$: -1,5 a +10,1; p=0,1039) entre B- y Cs.
- Media de la TFG (ml/min/1,73 m$^2$) calculada, al final del primer año: 50,1 (B+), 49,5 (B-) y 45,2 (Cs). La diferencia entre B+ y Cs fue de 7,4 ($CI_{97,3\%}$: 3,0 a 11,8) y de 6,8 ($CI_{97,3\%}$: 2,4 a 11,3) entre B- y Cs.
- Prevalencia de la nefropatía crónica en el riñón injertado, a los 12 meses: 44.8% (B+), 46,0% (B-) y 51,6% (Cs). La diferencia entre

B+ y Cs fue de -6,8 ($CI_{97,3\%}$: -18,2 a +4,7) y de -5,7 ($CI_{97,3\%}$: -17,2 a +6,0) entre B- y Cs.

Un grupo de 323 pacientes de los 543 de este estudio fueron incluidos en una extensión del mismo, completando al menos tres años de tratamiento (*Pestana, 2012*). Los resultados mostraron que la supervivencia de paciente y del injerto fue del 80% (B+), 82% (B-) y 80% (Cs), mientras que el valor medio de la TFG calculada fue de 42,7 ml/min/1,73 $m^2$ (B+), 42,2 (B-) y 31,5 (Cs). Un 30% (B+) y un 27% (B-) de los pacientes tratados con belatacept presentaron valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 $m^2$, frente a un 44% de los tratados con ciclosporina.

Desde el punto el punto de vista de la seguridad, los eventos secundarios más frecuentemente registrados fueron infección urinaria, infección por citomegalovirus, aumento de los niveles de creatinina en sangre, pielonefritis, diarrea, gastroenteritis, disfunción del riñón injertado, leucopenia, neumonía, carcinoma basocelular, anemia y deshidratación.

Después de tres años de tratamiento, la incidencia acumulada de cualquier forma de neoplasia fue del 8,6% (B+), 5,7% (B-) y 7,1% (Cs), de los cuales las formas de cáncer cutáneo (salvo melanoma) supusieron el 4,2% (B+), 1,5% (B-) y 3,6% (Cs). Se detectaron casos de **trastorno linfoproliferativo postrasplante** (TLPP), fundamentalmente como linfoma maligno, cuantificado en el 1,7% (B+), 1,1% (B-) y 0,4% (Cs) de los pacientes. El riesgo de TLPP parece ser mayor durante los primeros 18 meses y luego se reduce. Muchos de los linfomas tenían una localización neurológica y un pronóstico adverso; en casi todos los casos el origen celular eran los linfocitos B.

La incidencia general acumulada en tres años de infecciones e infestaciones fue similar con belatacept y ciclosporina (79-82% vs. 81%), incluyendo los eventos adversos graves (35% vs. 38%), sin diferencias tampoco en el tipo de infección, salvo en lo referencia a la tuberculosis, más frecuente con belatacept que con ciclosporina (1,3% vs. 0,2%). En pacientes sometidos a trasplante con criterio ampliado se produjeron más trombosis en el riñón injertado (4,3-5,1% vs. 2,2%) que en el resto (0,4-2,3% vs. 1,8%). Se detectaron anticuerpos específicos frente a belatacept en el 4,4% de los pacientes tratados con el fármaco, aunque solo un 0,7% presentaron anticuerpos neutralizantes.

En general, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el primer año de tratamiento fue inferior con belatacept que con ciclosporina. (53-54% vs. 72%). La mortalidad asociada a los eventos adversos durante los dos primeros años de tratamiento fue del 4,4% (B+), 3,4% (B-) y 5,9% (Cs), fundamentalmente por infecciones y complicaciones cardiacas.

## ASPECTOS INNOVADORES

El belatacept es una proteína de fusión soluble que actúa inhibiendo la coestimulación de los linfocitos T que expresan el receptor CD28 y, con ello, bloquea uno de los principales mecanismo inmunológicos de rechazo de injertos. Ha sido autorizado para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal, en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico. Está estrechamente relacionado con el abatacept (Orencia®), tanto estructural como biológicamente, aunque no comparten la indicación terapéutica (abatacept está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide).

El belatacept ha demostrado ser no inferior a la ciclosporina en trasplantes renales de alto y de bajo riesgo (en función del criterio más o menos estricto en la selección del donante y de las condiciones del riñón trasplantado) en relación a la tasa de supervivencia de pacientes con injerto en estado funcional a un año frente a ciclosporina (95-97% vs. 93% en trasplante con criterio estricto, 86-89% vs. 85% con criterio ampliado) y tres años (92% vs. 89% y 82-88% vs. 80%), sin que las diferencias alcanzasen significación estadística; tampoco se observaron diferencias significativas en la prevalencia durante el primer año de nefropatía crónica en el riñón trasplantado (18-24% vs. 32% y 45-46% vs. 52%), aunque sí una tendencia favorable hacia el belatacept.

En donde sí se apreció una diferencia estadísticamente significativa favorable al belatacept con relación a la ciclosporina fue en la variable coprimaria de la función del riñón injertado. Después de tres años de tratamiento, una mayor proporción de pacientes tratados con ciclosporina evolucionaron a una situación de insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 $m^2$). En este sentido, en los pacientes trasplantados utilizando un criterio restringido dicha proporción fue del 10% vs. 20%, mientras que en aquellos en los que se utilizó el criterio ampliado fue del 20% vs.

44%. Asimismo, la tasa de filtración glomerular calculada al cabo de un año fue de 68 vs. 50 ml/min/1,73 $m^2$ con criterio estricto y de 50 vs. 45 con criterio ampliado, y al cabo de tres años estos valores fueron de 65 vs. 44 (criterio restringido) y 42 vs. 32 (criterio ampliado).

El perfil de seguridad del belatacept es equiparable al de otros productos biológicos inmunosupresores, especialmente en lo que se refiere al riesgo de infecciones y tumores. Es relevante la detección de varios casos de trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPP), fundamentalmente como linfoma maligno, de forma más frecuente con belatacept que con ciclosporina (1,1-1,7% vs. 0,4%), un riesgo que parece ser mayor durante los primeros 18 meses y luego se reduce. Muchos de los linfomas tenían una localización neurológica y un pronóstico adverso y en casi todos los casos el origen celular eran los linfocitos B. La incidencia general acumulada en tres años de infecciones e infestaciones fue similar con belatacept y ciclosporina (79-82% vs. 81%), incluyendo los eventos adversos graves (35% vs. 38%), sin diferencias tampoco en el tipo de infección, salvo en lo referencia a la tuberculosis, más frecuente con belatacept que con ciclosporina (1,3% vs. 0,2%). En los pacientes sometidos a trasplante con criterio ampliado se produjeron más trombosis en el riñón injertado (4,3-5,1% vs. 2,2%) que en aquellos sometidos a trasplante con criterio estricto (0,4-2,3% vs. 1,8%). En general, la mortalidad asociada a los eventos adversos fue del 4,4% (B+), 3,4% (B-) y 5,9% (Cs), fundamentalmente por infecciones y complicaciones cardiacas. Se detectaron anticuerpos específicos frente a belatacept en el 4,4% de los pacientes tratados con el fármaco, aunque solo un 0,7% presentaron anticuerpos neutralizantes.

La necesidad de disponer de tratamientos que faciliten el trasplante renal es evidente. Aunque se dispone desde hace tiempo de fármacos inmunosupresores muy selectivos y eficaces, no es menos cierto que la ciclosporina – el referente de este grupo – presenta una notable nefrotoxicidad, lo que tiende a reducir sustancialmente la vida útil del riñón injertado, la calidad de vida del paciente y, con ello, sus propias expectativas vitales. No es de extrañar, por tanto, que se lleven investigando desde hace algunos años otras alternativas que, como el belatacept, podrían mejorar la supervivencia tanto del paciente como del riñón trasplantado. En este sentido, un meta-análisis (*Sharif, 2011*) realizado sobre 56 ensayos clínicos controlados (11.337 pacientes) relativos a estrategias terapéuticas encaminadas a reducir el uso de la ciclosporina (o de otros inhibidores de la calcineurina) en trasplante renal, mostró que el belatacept o el tofacitinib[1] (Xeljanz®), en combinación con micofenolato, reducen significativamente en un 39% el riesgo de pérdida del riñón injertado frente a ciclosporina (*odds ratio,* OR= 0,61; $CI_{95\%}$: 0,39 a 0,96; p= 0,03). En general, las estrategias "ahorradoras de ciclosporina" fueron asociadas con un menor deterioro funcional del riñón injertado (OR= 0,89; $CI_{95\%}$: 0,80-0,98; p= 0,02) y una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus en estos pacientes.

En definitiva, el belatacept[2] representa una nueva alternativa a la ciclosporina y al resto de inhibidores de la calcineurina, en la prevención del rechazo tras un trasplante renal, con una tasa de eficacia similar pero con efectos más favorables sobre el mantenimiento de la función del riñón injertado. Es destacable, asimismo, la eficacia demostrada en pacientes sometidos a trasplantes con riñones procedentes de donantes fallecidos que presentaban ciertos factores de riesgo (edad, patologías concomitantes, muerte cardiaca, etc.) o cuando el órgano extraído no fue inmediatamente implantado (tiempo de isquemia fría >24 h), lo que amplía – aunque no con el mismo nivel de eficacia – las posibilidades de trasplante para muchos pacientes. En este sentido, es importante no olvidar que la insuficiencia renal terminal es un problema sanitario de primer orden, cuya incidencia está creciendo de forma notable, en torno al 8% anual. En esta situación, el trasplante renal es considerado como el tratamiento de elección, ya que mejora las tasas de supervivencia y la calidad de vida en mayor medida que la hemodiálisis. Con todo, conviene no olvidar los riesgos ligados al nuevo medicamento – en especial, los trastornos linfoproliferativos y las infecciones – que, aunque ya se han venido observando con otros anticuerpos y agentes biológicos empleados en terapéutica, obligan a un seguimiento estrecho de estos pacientes.

---

[1] La autorización del tofacitinib (Xeljanz®), indicado inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, ha sido rechazada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su reunión del 23 de julio de 2013. Por el contrario, la FDA estadounidense había autorizado el medicamento en 2012.

[2] La posología finalmente autorizada es la correspondiente a la "pauta baja" (B-) estudiada en los ensayos clínicos de referencia, debido a su mejor relación beneficio/riesgo que la "pauta elevada" (B+).

## Bibliografía


- **Barbarroja Escudero J, Álvarez-Mon Soto M.** Trasplante de órganos sólidos. Mecanismos de rechazo y tratamiento inmunosupresor del trasplante. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 321-336.**
- **Bestard O, Campistol JM, Morales JM, Sánchez-Fructuoso A, Cabello M, Cabello V, Pallardó LM, Grinyó JM.** Advances in immunosuppression for kidney transplantation: new strategies for preserving kidney function and reducing cardiovascular risk. *Nefrologia*. 2012; 32(3): 374-84. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11176.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. https://botplusweb.portalfarma.com/
- **Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, Rial Mdel C, Florman S, Block A, Di Russo G, Xing J, Garg P, Grinyó J.** A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010; 10(3): 547-57. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x.
- **European Medicines Agency.** Nulojix. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/329806/2011; EMEA/H/C/002098. http://www.ema.europa.eu/.
- **Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, Garcia VD, Kamar N, Lang P, Manfro RC, Massari P, Rial MD, Schnitzler MA, Vitko S, Duan T, Block A, Harler MB, Durrbach A.** Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012; 12(3): 630-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x.
- **Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R.** Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(11): 2107-18. doi: 10.1681/ASN.2010111160.
- **Su VC, Harrison J, Rogers C, Ensom MH.** Belatacept: a new biologic and its role in kidney transplantation. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(1): 57-67. doi: 10.1345/aph.1Q537.
- **Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, Lang P, Urrea EM, Massari P, Mondragon-Ramirez G, Reyes-Acevedo R, Rice K, Rostaing L, Steinberg S, Xing J, Agarwal M, Harler MB, Charpentier B.** Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012; 12(1): 210-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03785.x.
- **Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP.** A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant*. 2010; 10(3): 535-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x.
- **Wojciechowski D, Vincenti F.** Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012; 17(6): 640-7. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835a4c0d.


## VALORACIÓN

**BELATACEPT**

**▷ NULOJIX® *(Bristol Myers Squibb)***

| | |
|---|---|
| **Grupo Terapéutico (ATC):** L04AA. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Inmunosupresores específicos. | |
| **Indicaciones autorizadas:** En combinación con corticosteroides y ácido micofenólico, está indicado para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal. | |
| **Condiciones de conservación y dispensación:**<br>- H: Medicamento hospitalario<br>- R: Requiere receta médica<br>- FR: Refrigeración (2-8º C)/ proteger de la luz<br>- C: Caducidad inferior a cinco años. | |
| ***VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN IMPORTANTE.*** *Aportación sustancial a la terapéutica estándar.* | ♣ ♣ ♣ |
| **Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar. *Relevancia clínica del resultado de la intervención:* incremento de la duración de la respuesta, teniendo en cuenta la relevancia del trasplante renal como alternativa claramente superior a cualquier otra opción. | ⇑ |

**FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA**

| Fármaco | Medicamento | Laboratorio | Año |
|---|---|---|---|
| **Abatacept** | Orencia | Bristol Myers Squibb | 2007 |

**COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO**

| Fármaco | Dosis[3] | Coste anual |
|---|---|---|
| **Belatacept** | 5-10 mg/kg | 14.150,90 € [4] |
| | | 9.433,94 € [5] |

[3] 10 mg/mg los días 1, 5, 14 y 28 del primer mes y los días 28 del 2º y 3º mes; 5 mg/kg los días 28 de cada mes siguiente.
[4] Considerando un paciente de 75 kg.
[5] Considerando un paciente de 50 kg.

# AFLIBERCEPT

## ZALTRAP® (Sanofi Aventis)

## CÁNCER DE COLON

Según la *International Agency for Research on Cancer,* en 2008 había más de 450.000 personas con cáncer colorrectal en Europa, con una tasa estandarizada por edad (*ASR*) de 30,4 casos por 100.000 habitantes, lo que supone un 13,2% de todos los casos de cáncer, solo por detrás del cáncer de mama y de pulmón, con tasas de 62,8 y 28,2 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. En los varones, el número total de pacientes era de más de 238.000, con una ASR de 35,3 casos por 100.000 habitantes, solo por detrás del cáncer de próstata (55,3) y de pulmón (48,1), mientras que en mujeres era de 22,7, por detrás solo del cáncer de mama (62,8).

En España, los datos correspondientes al cáncer colorrectal indican un número total de 28.551 personas, lo que supone un 14,5% de todos los casos de cáncer, con un ASR de 30,4 casos por 100.000 habitantes, por detrás del cáncer de mama (61,0) y de pulmón (28,8). En varones, el número total de pacientes era de 16.668, con una ASR de 39,7, por detrás del cáncer de próstata (57,2) y de pulmón (53,3), mientras que en mujeres era de 22,9, por detrás solo del cáncer de mama (61,0).

Por lo que respecta a la mortalidad, a nivel europeo fueron 223.268 personas las que murieron en 2008 por cáncer colorrectal (un 12,0% del total de muertes de origen neoplásico), solo por detrás de las provocadas por cáncer de pulmón (19,8%), con unas tasas de mortalidad estandarizada por edad de 12,8 y 24,1 por 100.000 habitantes, respectivamente. En España hubo 14.303 muertes por cáncer colorrectal (un 13,7% de todas las muertes de origen neoplásico), solo por detrás de las provocadas por cáncer de pulmón (23,8%), con tasas de mortalidad estandarizada por edad de 13,3 y 23,8 por 100.000 habitantes, respectivamente (*IARC, 2008*).

Como factores de riesgo, destacan ciertas alteraciones genéticas (hasta un 30% de los pacientes tienen carga familiar y el 5% de los casos se debe a síndromes hereditarios), la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad, la dieta rica en grasas y baja en fibra, etc.

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 65 y los 75 años, con un máximo a los 70, aunque se registran casos desde los 35-40 años. Aproximadamente, entre el 20% y el 25% de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico y más del 50% de los pacientes diagnosticados en estadios iniciales acabará desarrollándolas.

El tratamiento inicial de la enfermedad localizada es la cirugía, resecando la mitad del colon (*hemicolectomía* derecha o izquierda) donde se localice el tumor, o todo el colon (*colectomía* total o subtotal) cuando haya varios tumores localizados en diferentes lados del colon. Tras la cirugía, la tasa de supervivencia a los 5 años varía mucho, en función del estadio de la enfermedad, yendo desde un 90% para aquellos en los estadios más iniciales, hasta menos del 30% en los pacientes con más de 4 ganglios afectados (estadio IIIc) (*Lamarca, 2011*).

Con la quimioterapia postoperatoria (adyuvante) se trata de reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y aumentar la supervivencia de los pacientes. Su utilidad en tumores con afectación ganglionar (estadios III) ha quedado demostrada en múltiples ensayos clínicos. En aquellos tumores en los que no haya ganglios afectados, pero el tumor infiltre capas profundas de la pared del colon (estadios II), el beneficio de este tratamiento es más controvertido y solo está indicado cuando existan factores de riesgo (perforación u obstrucción intestinal, menos de 12 ganglios resecados, infiltración de vasos linfáticos o nervios por el tumor, tumor cercano a los bordes de la cirugía, etc.).

Los fármacos que han demostrado utilidad en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon son las fluoropirimidinas (**fluorouracilo** –5-FU–, **capecitabina** y **tegafur-uracilo** –UFT–) y el **oxaliplatino**. El **irinotecán**, utilizado en el cáncer de colon metastásico, no es útil en tumores localizados. Inicialmente se utilizaron combinaciones de 5-FU con **ácido folínico** (leucovorina, LV) en diversos esquemas (bolo o infusión continua),

con un mejor perfil de toxicidad en aquellos de infusión continua. Las fluoropirimidinas orales (capecitabina, UFT) han demostrado ser al menos tan eficaces como las combinaciones de 5-FU y LV, con la ventaja de una administración más cómoda. Posteriormente, se demostró que la adición de oxaliplatino a los esquemas de 5-FU y LV (esquema *FOLFOX*) aumentaba la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global frente a esquemas con 5-FU y LV. La combinación de capecitabina y oxaliplatino (esquema *CAPOX*) también se ha mostrado superior a 5-FU y LV. Por ello, el estándar de tratamiento adyuvante actualmente consiste en 6 meses de quimioterapia mediante la pauta FOLFOX, o bien CAPOX como alternativa.

Como ya se indicado, hasta un cuarto de los pacientes con tumores de colon presentan metástasis (las más frecuentes, hepáticas y pulmonares) en el momento del diagnóstico, a pesar de lo cual, puede ser subsidiario de cirugía: si el tumor primario causa problemas (obstrucción, sangrado, etc.) puede realizarse, en el caso de que sea posible, una extirpación del mismo, o una cirugía paliativa sin resección tumoral para restituir el tránsito intestinal (colostomía de descarga).

En cualquier caso, el tratamiento fundamental del **cáncer de colon metastásico** es la quimioterapia. Gracias a su uso se ha conseguido prolongar sustancialmente el tiempo de supervivencia de los pacientes, alcanzando valores medios en torno a 2 años (sin tratamiento, los pacientes viven una media de unos 6 meses).

Además de los fármacos ya comentados previamente (fluoropirimidinas y oxaliplatino), son útiles en el tratamiento de la enfermedad metastásica el irinotecán y determinados anticuerpos monoclonales, como el bevacizumab y el cetuximab. En este sentido, se ha observado que la supervivencia de los pacientes es mayor cuantos más fármacos lleguen a recibir a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por ello, lo habitual es administrar combinaciones de quimioterapia (fluoropirimidina combinada con oxaliplatino o irinotecán). Cuando la enfermedad progresa a un tratamiento concreto, se cambia de esquema de quimioterapia.

Se han diseñado múltiples esquemas de tratamiento. Algunos de ellos (*FOLFOX* y *CAPOX*) ya se han mencionado para el tratamiento de la enfermedad localizada, pero otros, basados en el uso de irinotecán combinado con 5-FU (FOLFIRI, IFL), sólo son útiles en la enfermedad metastásica. La elección de una u otra combinación debe realizarse en función del perfil de toxicidad deseado, pues no existen diferencias en cuanto a supervivencia en función del esquema de quimioterapia elegido inicialmente.

El esquema FOLFIRI utiliza 180 mg/m$^2$ de irinotecán en perfusión intravenosa, durante 90 minutos, y 400 mg/m$^2$ de ácido folínico en perfusión intravenosa, durante 2 horas, al mismo tiempo el día 1, seguido de 400 mg/m$^2$ de fluorouracilo en bolo intravenoso, seguido de 2400 mg/m$^2$ en perfusión intravenosa continua durante 46 horas, completando un ciclo de dos semanas. Por su parte, el esquema IFL se basa en la administración durante el primer día de cada semana de irinotecán, fluorouracilo y ácido folínico, durante 4 de cada 6 semanas.

Los esquemas basados en oxaliplatino (FOLFOX, CAPOX) tienen como principal efecto adverso la neurotoxicidad, mientras que las combinaciones con irinotecán (FOLFIRI, IFL) producen fundamentalmente toxicidad gastrointestinal (diarrea) y alopecia. Cuando la toxicidad de estas combinaciones de quimioterapia sea intolerable, pero la enfermedad haya respondido, puede retirarse el fármaco más tóxico (oxaliplatino o irinotecán) dejando como mantenimiento el fluorouracilo hasta que la enfermedad progrese. En lo que a los fármacos quimioterápicos clásicos se refiere, el raltitrexed y la mitomicina son también una opción a tener en cuenta.

En la última década, el desarrollo de nuevos anticuerpos selectivos ha aumentado el arsenal terapéutico con el que contamos. El cáncer de colon metastásico es uno de los tumores donde el uso de estos fármacos está más desarrollado. El **bevacizumab**, combinado con quimioterapia basada en irinotecán (FOLFIRI o IFL), ha demostrado mejorar los resultados de la quimioterapia sola, aumentando la supervivencia global de los pacientes. También existen datos favorables en la combinación con esquemas con oxaliplatino (CAPOX o FOLFOX), retrasando la progresión de la enfermedad.

En el caso del **cetuximab**, para que este anticuerpo anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) sea útil, los pacientes tienen que mantener sin mutaciones (*wild type*) la proteína *K-RAS*. En caso de existir mutaciones de *K-RAS*, ésta se encuentra activada de manera constante e independiente del *EGFR*, por lo que su bloqueo por cetuximab no resulta útil. Al igual

que bevacizumab, este fármaco, en combinación con irinotecán, mejora los resultados de supervivencia en los pacientes con *K-RAS* no mutado. Otro fármaco *anti-EGFR* usado en estos pacientes es el **panitumumab**, que requiere para su uso, al igual que para el cetuximab, descartar la existencia de mutación de *K-RAS*. Está admitido su uso en monoterapia tras progresión a primera línea. Los efectos secundarios son muy similares a los del cetuximab, excepto por una muy baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad, por lo que no precisa premedicación.

En definitiva, el estándar de tratamiento actual de los pacientes con cáncer de colon metastásico consiste en combinaciones de quimioterapia, valorando agregar un fármaco biológico, motivo por el cual están siendo investigados un buen número de ellos.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante, formada por porciones de los lugares de unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) de los dominios extracelulares de los receptores humanos VEGFR-1 y 2, fusionados con una porción Fc de la $IgG_1$ humana. Ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con quimioterapia con irinotecan-fluorouracilo-ácido folínico (FOLFIRI), del cáncer colorrectal metastásico resistente o que haya progresado después de un régimen con oxaliplatino.

Los factores de crecimiento del endotelio vascular A y B (VEGF-A, VEGF-B) forman parte de la familia de factores angiogénicos VEGF, que pueden actuar como potentes factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. El VEGF-A actúa a través de las *tirosina cinasas* de dos receptores, el VEGFR-1 y el VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. Por su parte, el factor VEGF-B se une solo al receptor VEGFR-1, que está presente también en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede dar lugar a una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva, permitiendo la extravasación de macromoléculas desde los vasos tumorales.

El aflibercept actúa como un receptor soluble que se une al VEGF-A, actuando de señuelo, con una afinidad más alta que sus receptores nativos, con lo que previene la unión de los ligandos endógenos a dichos receptores y, de esta forma, bloquea la señalización correspondiente. Todo ello da lugar a un bloqueo de la proliferación de células endoteliales, inhibiendo, así, el crecimiento de nuevos vasos (*neovasos tumorales*) que proporcionan oxígeno y nutrientes a los tumores.

Algunos miembros de la familia VEGF son procesados como diferentes isoformas de empalme (*splice isoforms*) que difieren su peso molecular y en su afinidad hacia la matriz extracelular. En concreto, el aflibercept se une a los VEGF humanos con una constante de disociación en equilibrio ($K_D$) de 0,497 pM para $VEGF\text{-}A_{165}$, 0,36 pM para $VEGF\text{-}A_{121}$ y 1,92 pM para $VEGF\text{-}B_{108}$, dando lugar a la formación de complejos estables y sin actividad biológica.

## ASPECTOS MOLECULARES

El aflibercept es una glucoproteína dimérica, con un peso molecular de 97 kilodaltons (kDa[1]), y contiene glucosilación, que constituye un 15% adicional de la masa molecular total, lo que da como resultado un peso molecular total de 115 kDa.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del aflibercept han sido adecuadamente contrastadas en clínica mediante ensayos clínicos controlados. El principal (pivotal) es un estudio de fase 3 (*Van Cutsem, 2012*) aleatorizado, doblemente ciego, multicéntrico (176), multinacional (28, de todos los continentes) y controlado con placebo, llevado a cabo sobre un total de 1.226 pacientes (población final evaluada 1.061, un 86,5% de la inicial aleatorizada) con adenocarcinoma de colon o de recto metastásico inoperable, que habían sido sometidos a un tratamiento quimioterápico previo con oxaliplatino y que hubieran

[1] Un *kiloDalton* (kDa) es un múltiplo (x 1000) de un *Dalton* (Da), la unidad que expresa el peso molecular en g/mol.

progresado durante o después de la última dosis de este antineoplásico (hasta un máximo de 6 meses después de ésta). Las principales características demográficas de la población estudiada fueron: un 58,6% varones, mediana de edad 61 años (63,9% menores de 65 años) y un 87,4% raza caucásica, un 28,2% con tratamiento previo con bevacizumab. La localización tumoral fue en el 48% en el colon, 30% en el recto y 28% en el recto sigmoideo. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la incorporación al estudio fue de 14,3 meses.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir un tratamiento con placebo o aflibercept (4 mg/kg en infusión IV de 1 h) cada dos semanas, junto con un régimen FOLFRI[2]. Como variable principal de eficacia se utilizó la **supervivencia global**, mientras que como variable secundaria se determinó la **supervivencia en ausencia de progresión tumoral** (supervivencia libre de enfermedad).

Los resultados mostraron que la mediana de la superviencia global fue de 12,06 meses ($CI_{95\%}$ 11,07 a 13,11) con placebo vs. 13,50 ($CI_{95\%}$ 12,52 a 14,45) con aflibercept, siendo la tasa de riesgo (HR, *hazard ratio*) de 0,817 ($CI_{95\%}$ 0,713 a 0,937; p= 0,0032); por su parte, la probabilidad de supervivencia a los 24 meses fue del 18,7% ($CI_{95\%}$ 14,9 a 22,5) vs. 28,0% ($CI_{95\%}$ 23,7 a 32,4). La mediana de supervivencia en ausencia de progresión tumoral fue de 4,67 meses ($CI_{99,99\%}$ 4,07 a 5,55) con placebo vs. 6,90 ($CI_{99,99\%}$ 5,88 a 7,85), siendo la tasa de riesgo de 0,758 ($CI_{99,99\%}$ 0,578 a 0,995; p= 0,00007). La tasa de respuesta objetiva (parcial en prácticamente todos los casos) fue del 11,1 % vs. 19,8% (p= 0,0001).

Considerando específicamente los pacientes que habían utilizado previamente bevacizumab, la superviencia global fue de 11,7 meses ($CI_{95\%}$ 9,96 a 13,77) con placebo vs. 12,5 ($CI_{95\%}$ 10,78 a 15,47) con aflibercept, siendo la tasa de riesgo de 0,862 ($CI_{95\%}$ 0,676 a 1,100); por su parte, la mediana de supervivencia en ausencia de progresión tumoral fue de 3,9 meses ($CI_{95\%}$ 3,02 a 4,30) con placebo vs. 6,7 ($CI_{95\%}$ 5,75 a 8,21), siendo la tasa de riesgo de 0,661 ($CI_{95\%}$ 0,512 a 0,852).

Por su parte, en los pacientes que no habían utilizado previamente bevacizumab, la supervivencia global fue de 12,4 meses ($CI_{95\%}$ 11,17 a 13,54) con placebo vs. 13,9 ($CI_{95\%}$ 12,72 a 15,64) con aflibercept, siendo la tasa de riesgo de 0,788 ($CI_{95\%}$ 0,671 a 0,925); por su parte, la mediana de supervivencia en ausencia de progresión tumoral fue de 5,4 meses ($CI_{95\%}$ 4,53 a 5,68) con placebo vs. 6,9 ($CI_{95\%}$ 6,37 a 7,20), siendo la tasa de riesgo de 0,797 ($CI_{95\%}$ 0,679 a 0,936).

Todas las diferencias entre aflibercept y placebo fueron estadísticamente significativas con independencia del estrato demográfico considerado, salvo en pacientes mayores de 65 años, las personas sin hipertensión previa y los sujetos no caucásicos, aunque las tendencias estadísticas fueron claramente favorables al aflibercept.

Los efectos de la administración previa con bevacizumab sobre la eficacia del aflibercept fueron investigados expresamente en un estudio (*Tang, 2012*) realizado sobre 75 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados (51) o no (21) previamente con bevacizumab. Los resultados mostraron que las medianas de supervivencia en ausencia de progresión tumoral fueron de 2,0 meses ($CI_{95\%}$ 1,7 a 8,6) en los no tratados previamente (*naïve*) y de 2,4 ($CI_{95\%}$ 1,9 a 3,7), mientras que las medianas de supervivencia global fueron, respectivamente, de 10,4 meses ($CI_{95\%}$ 7,6 a 15,5) y de 8,5 meses ($CI_{95\%}$ 6,2 a 10,6).

Desde el punto de vista toxicológico, el aflibercept ha mostrado un notable nivel de toxicidad, con una incidencia del 48,1% de eventos adversos graves vs. 32,7% con placebo, muriendo como consecuencia de ellos el 2,3% vs. 0,7% y obligando a suspender definitivamente el tratamiento en el 26,1% vs. 12,1%. Los eventos adversos de grado 3 o 4 que aparecieron muy frecuentemente (>20%) fueron infecciones, leucopenia, neutropenia, hipertensión, diarrea, estomatitis y astenia.

## ASPECTOS INNOVADORES

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante, formada por porciones de los lugares de unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) de los dominios extracelulares de los receptores humanos VEGFR-1 y 2, fusionados con una porción Fc de la $IgG_1$ humana. El fármaco actúa como un receptor soluble que se une

[2] El esquema FOLFIRI utiliza 180 mg/m$^2$ de irinotecán en perfusión intravenosa, durante 90 minutos, y 400 mg/m$^2$ de ácido folínico en perfusión intravenosa, durante 2 horas, al mismo tiempo el día 1, seguido de 400 mg/m$^2$ de fluorouracilo en bolo intravenoso, seguido de 2400 mg/m$^2$ en perfusión intravenosa continua durante 46 horas, completando un ciclo de dos semanas.

al VEGF-A, actuando de señuelo, con una afinidad más alta que sus receptores nativos, con lo que previene la unión de los ligandos endógenos a dichos receptores y, de esta forma, bloquea la señalización correspondiente. Todo ello da lugar a un bloqueo de la proliferación de células endoteliales, inhibiendo, así, el crecimiento de nuevos vasos (*neovasos tumorales*) que proporcionan oxígeno y nutrientes a los tumores. Ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con quimioterapia con irinotecan-fluorouracilo- ácido folínico (FOLFIRI), del cáncer colorrectal metastásico resistente o que haya progresado después de un régimen con oxaliplatino.

Los datos clínicos son consistentes y el aflibercept muestra una diferencia de la mediana de supervivencia global de 1,44 meses con respecto al placebo (13,50 vs. 12,06), con una probabilidad de supervivencia a los 30 meses del 22,3% vs. 12,0%; aunque el efecto parece ser ligeramente menor en los pacientes previamente tratados con bevacizumab, esta diferencia carece de valor estadístico. La supervivencia en ausencia de progresión tumoral también fue significativamente mayor con aflibercept (2,23 meses; 6,90 vs. 4,67), con una tasa de respuestas objetivas (exclusivamente parciales) del 19,8% vs. 11,1%.

El ablibercept fue estadísticamente superior al placebo en todos los subgrupos de pacientes, considerando edad, sexo o raza, salvo en los mayores de 65 años y sujetos no caucásicos, en los que no se alcanzó la significación estadística, posiblemente por el pequeño tamaño muestral.

El fármaco presenta un notable nivel de toxicidad, que se refleja en el hecho de que un 48% presentó reacciones adversas graves, frente a un 33% con placebo, obligando a suspender definitivamente el tratamiento en el 27%, frente a un 12% de los tratados con placebo. El perfil toxicológico está en línea con el de otros agentes biológicos antiangiogénicos (bevacizumab, etc.), a los que hay que añadir los propios de la quimioterapia citotóxicas (FOLFIRI). A pesar de que la tasa de mortalidad asociada a la toxicidad del tratamiento fue superior con aflibercept (2,3% vs. 0,7%), la provocada por la progresión tumoral fue notablemente inferior que con placebo (60% vs. 72%). Con todo, hay algunos pacientes, como los mayores de 65 años, que resultan especialmente vulnerables al tratamiento, al experimentar más frecuentemente diarrea, náuseas, astenia y pérdida de peso que los pacientes más jóvenes.

En definitiva, el aflibercept se incorpora al grupo de los medicamentos antiangiogénicos utilizados en el cáncer colorrectal, mostrando un modesto aunque significativo beneficio clínico, a pesar de su toxicidad. Es interesante constatar la relativa utilidad encontrada en pacientes pretratados con bevacizumab.

Todo esto viene a confirmar la utilidad de la estrategia de emplear agentes biológicos antiangiogénicos en cuadros metastásicos en los que han fracasado previamente los regímenes quimioterápicos de primera línea, especialmente con oxaliplatino (*Saif, 2013; Sun, 2012*).

## Bibliografía


- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB*. https://botplusweb.portalfarma.com/
- **European Medicines Agency.** Zaltrap. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/750113/2012; EMEA/H/C/002532. http://www.ema.europa.eu/.
- **International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization.** GLOBOCAN 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp
- **Lamarca Lete Á, Hindi Muñiz N, Barriuso Feijoó J.** Terapéutica del cáncer colorrectal y otros cánceres digestivos. En: Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 245-64.
- **Saif MW.** Is there a benefit from addiction to anti-VEGF therapy in patients with colorectal cancer? *Anticancer Res*. 2013; 33(6): 2377-80.
- **Sun W.** Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol*. 2012; 5: 63. doi: 10.1186/1756-8722-5-63.
- **Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, Bjarnason G, Virik K, MacKenzie MJ, Lourenco L, Wang L, Chen A, Moore MJ.** Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(21): 6023-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3252.
- **Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C.** Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012; 30(28): 3499-506.

## VALORACIÓN

**AFLIBERCEPT**
**▷ ZALTRAP® *(Sanofi Aventis)***

| | |
|---|---|
| **Grupo Terapéutico (ATC):** L01XX. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: otros. | |
| **Indicaciones autorizadas:** En combinación con quimioterapia con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), está indicado en adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM), que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino. | |
| **Condiciones de conservación y dispensación:**<br>- H: Medicamento hospitalario<br>- R: Requiere receta médica<br>- FR: Refrigeración (2-8º C)/ proteger de la luz<br>- C: Caducidad inferior a cinco años.<br>- PN: Precio notificado | |
| ***VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.*** *Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.* | ♣ ♣ |
| **Novedad clínica:** Posibilidad de asociar con otros tratamientos actualmente en vigor. Utilidad en cuadros refractarios a los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado | ⇑ |

**FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA**

| Fármaco | Medicamento | Laboratorio | Año |
|---|---|---|---|
| **Bevacizumab** | Avastin | Roche | 2005 |
| **Cetuximab** | Erbitux | Merck | 2007 |
| **Panitumumab** | Vectibix | Amgen | 2007 |

**COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO**

| Fármaco | Dosis | Coste anual[4] |
|---|---|---|
| **Aflibercept** | 4 mg/kg/2 semanas | 23.143,90 € |
| **Bevacizumab** | 8 (5-10) mg/kg/2 semanas | 35.930,70 € |
| **Cetuximab** | 250-400 mg/m$^2$/semana[5] | 52.025,40 € |
| **Panitumumab** | 6 mg/kg/2 semanas | 31.959,53 € |

[4] Considerando un paciente de 50 kg de peso y 160 cm de altura (1,5 m$^2$ de superficie corporal).
[5] 400 mg la primera semana, luego 250 mg.

# INGENOL, MEBUTATO

## PICATO® (Leo)

## QUERATOSIS ACTÍNICA

La queratosis actínica o **queratosis solar** es una lesión cutánea, de carácter único o múltiple, constituida por máculas o pápulas de tipo eritematoso que se van recubriendo progresivamente de escamas o de una costra adherente, de consistencia dura, seca y áspera; en ocasiones causa picor, punzadas o dolor, pudiendo la piel estar inflamada y enrojecida a su alrededor. La lesión se desarrolla lentamente hasta alcanzar generalmente un tamaño de 3 a 6 mm, tras lo que puede desaparecer, para reaparecer más tarde. Es frecuente observar varias lesiones queratósicas actínicas al mismo tiempo, localizadas preferentemente en cara, orejas, cuero cabelludo, cuello, dorso de las manos y antebrazos, hombros y labios, coincidiendo con las zonas corporales que están más expuestas a la luz solar. A veces las células epiteliales que forman una lesión queratósica experimentan un crecimiento anormal y se convierten en un *cuerno cutáneo* de forma recta o curvada, siendo el pabellón auditivo el sitio más frecuente para su localización.

Se estima que la queratosis actínica es un precursor de cáncer o una lesión precancerosa. De hecho, se ha sugerido que la queratosis actínica es un carcinoma *in situ*, que en el 10% de los casos puede evolucionar a **carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo** con la capacidad de metastatizar, mientras que en el 15-25% de los casos sufre una regresión espontánea completa. En este sentido, puede considerarse como el tipo de carcinoma *in situ* más común en el ser humano. Es significativo que tanto en la queratosis actínica como en el carcinoma de células escamosas invasivo los cambios histológicos y citopatológicos a nivel de las células individuales sean idénticos, aunque en la queratosis actínica persiste la membrana basal.

Entre un 10% y un 25% de los adultos que viven en zonas de clima templado presentan al menos una lesión de queratósica actínica, proporción que alcanza el 40-60% en los países próximos al trópico. En general, el riesgo de queratosis actínica aumenta con la edad, pasando de una prevalencia durante las tres primeras décadas de la vida de menos del 10% a más del 90% en los mayores de 80 años; entre ambos extremos, se estima que el 60% de las personas predispuestas mayores de 40 años tienen al menos una queratosis actínica[1], incrementándose al 80% en mayores de 60 años. No obstante, las personas con determinadas patologías genéticas (especialmente, albinismo y xerodermia pigmentosa) pueden desarrollar queratosis actínica a una edad más temprana que en la población general.

La prevalencia en hombres es doble que en las mujeres (1,5-2,5:1), aunque varía de un país a otro (55% vs. 37% en Australia; 26,5% vs. 10,2% en Estados Unidos; 15% vs. 6% en Gran Bretaña); en cualquier caso, las personas con piel clara tienen 6 veces más probabilidades que las personas con tipos de piel más oscura para desarrollar queratosis actínica.

La exposición al sol es la causa de prácticamente todas las queratosis actínicas. El daño que provoca el sol en la piel es acumulativo, de modo que la más breve exposición se suma a todas las que se experimenten en la vida desde la infancia. Se considera que la radiación ultravioleta (UV) es el factor etiológico más importante en el desarrollo de la queratosis actínica, especialmente los rayos UVB (290 a 320 nm), que serían los principales causantes de daños en el ADN de los queratinocitos y estarían implicados directamente en la carcinogénesis cutánea; en particular, la radiación UVB puede causar la formación de dímeros de timidina en el ADN de los queratinocitos. Aunque muchas de las alteraciones de las bases nucleicas del ADN son reparadas mediante mecanismos bioquímicos específicos, como el expresado por el gen *p53* (localizado en el *locus 17p132*), evitando con ello el daño en el ADN y la consiguiente alte-

[1] En Europa, la tasa de prevalencia general es del 11-25% para personas mayores de 40 años.

ración celular, la propia exposición crónica a los rayos UVB puede causar una mutación del gen *p53* y, con ello, favorecer la perpetuación y la expansión clonal de los queratinocitos con el ADN dañado, causando la formación de la queratosis actínica.

Obviamente, la mejor manera de prevenir la queratosis actínica es protegiéndose del sol, evitando la exposición continuada al mismo, especialmente entre las 11 am y 4 pm, usando ropa adecuada y protectores solares con un factor de protección SPF> 30; todo ello no sólo reduce notablemente el riesgo de desarrollar queratosis actínica sino que también acelera la tasa de remisión de las lesiones preexistentes. Es recomendable la exploración periódica (anual, al menos) de la de la piel por un dermatólogo, especialmente en pacientes de alto riesgo (varones de piel clara, mediana edad y mayores, crónicamente expuestas al sol, así como las personas albinas o con xeroderma pigmentoso y los pacientes inmunodeprimidos).

En cuanto al tratamiento de las lesiones establecidas, el objetivo obvio consiste en la eliminación de la queratosis actínica, para minimizar el riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas invasivo, aunque la mejora de la estética es otro factor adicional. En cualquier caso, se deben tratar todas las lesiones ya que es muy difícil predecir cuál o cuáles de ellas van a progresar a cáncer invasivo o no.

Para eliminar las lesiones se utilizan tanto métodos quirúrgicos como farmacológicos (*Uhlenhake, 2013*). Entre los procedimientos quirúrgicos, la **crioterapia** (aplicación directa de frío extremo, generalmente mediante nitrógeno líquido, a -195,8º C, en espray o con un aplicador con punta de algodón) es la más utilizada cuando hay pocas y bien delimitadas lesiones, dando lugar a tasas de curación de hasta un 99% de las lesiones, aunque dicha tasa depende del tiempo de exposición; así, una exposición de 1 a 5 segundos se asocia a tasas de curación por debajo del 40%, en tanto que si la exposición se prolonga durante 20 segundos, dicha tasa supera ampliamente el 80%, si bien la incidencia de hipopigmentación cutánea hasta en el 30% de los casos puede provocar el rechazo en algunos pacientes. No requiere de cortes ni anestesia. Tras la aplicación, se forma una costra que acaba cayendo.

El **curetaje**[2] es un procedimiento indicado para aquellas lesiones que presuntamente puedan ser CCE invasivo en una fase inicial, queratosis actinicas hipertróficas o hiperqueratósicas y en el tratamiento de lesiones sin respuesta a otros tratamientos. Requiere anestesia local. Por su parte, la **electrodesecación** se utiliza, además del curetaje, cuando las lesiones residuales marginales requieren ser destruidas y para realizar hemostasia. Son técnicas con una tasa de curación por encima del 90% de las lesiones. La **dermoabrasión** también es útil, aunque de segunda elección, ya que requiere una mayor preparación antes del procedimiento. Se emplea para el tratamiento de múltiples queratosis actínicas (más de 10), especialmente en cuero cabelludo. Se utiliza una fresa de diamante de rotación rápida o un cepillo de alambre de acero inoxidable con el fin de crear la abrasión de las capas de la piel. Obviamente, requiere sedación preoperatoria, tratamiento ansiolítico, el bloqueo del nervio regional, y crioanestesia. Las complicaciones incluyen hipopigmentación (permanente en el 10% a 20% de los pacientes, sobre todo en los hombres de piel oscura), hiperpigmentación reversible y lesiones cicatrizales. El **láser** es una excelente alternativa, especialmente en lesiones múltiples de queratosis que no responden a terapéutica farmacológica o que están localizadas en la cara. Es a menudo recomendado para tratar específicamente la queratosis actínica de los labios (*queilitis actínica*), por la precisión de su efecto.

Por lo que respecta a los **agentes farmacológicos tópicos,** estos suelen utilizarse preferentemente en cuadros de queratosis actínica típica delgada no hiperqueratósicas ni hipertroficas, sobre todo en lesiones en el cuero cabelludo, orejas, nariz, mejillas, frente y el área perioral que no están bien definidas o que, incluso, confluyan. Hasta ahora, los tratamientos tópicos disponibles consistían en fluorouracilo, imiquimod y diclofenaco.

El **fluorouracilo** actúa interfiriendo con la síntesis de ADN y ARN, en mayor medida en células de crecimiento rápido, como las células displásicas, que las células normales. La aplica-

[2] El **curetaje** consiste en el raspado de las superficies donde se aplica (piel, mucosa, raíces dentales, etc.), realizado con un instrumento llamado **cureta.**

ción tópica al 5% se asocia a una elevada eficacia, con un 58% de los pacientes una eliminación completa de las lesiones, mientras que un 75% experimenta una eliminación de al menos el 75% de las lesiones. Sin embargo, existen dificultades para el cumplimiento del tratamiento debido a los efectos adversos, hasta el punto de que se asocia con tasas de fracaso del 60%. No está disponible en España como forma tópica.

El **imiquimod** en crema al 5% (*Aldara*®) es un modificador de la respuesta inmunitaria. Parece actuar como agente a través de su unión a receptores específicos de la membrana en las células inmunes sensibles, induciendo la formación de interferón (varios subtipos), factor de necrosis tumoral, interleucina-2 y otras citocinas. Se ha asociado con tasas de curación completa (tras 8 semanas de tratamiento) del 35-45% de los pacientes, con un 60% de estos que experimentan la eliminación de al menos el 75% de las lesiones. Sólo se puede utilizar en pacientes inmunocompetentes.

El **diclofenaco** al 3% en gel de ácido hialurónico al 2,5%, (*Solarace*®) es un AINE asociado con un agente facilitador de la penetración cutánea. La aplicación recomendada es de 2 veces al día durante por lo menos 60 días. Se asocia con tasas de eliminación completa de las lesiones queratósicas en el 50% de los pacientes, tras tratamientos de 60-90 días de duración. Esto último limita la adherencia al tratamiento, por lo que suele considerarse como una opción de segunda línea con respecto a los anteriores tratamientos tópicos, pero tiene la ventaja de causar menos inflamación.

Por lo que se refiere a la **terapia fotodinámica** (TFD), ésta es particularmente eficaz en lesiones múltiples y confluentes. Se utiliza la propiedad de una determinada longitud de onda de la luz para inducir la producción de sustancias citotóxicas. El agente más utilizado en esta indicación es el **aminolevulinato de metilo** en concentración al 0,016% (*Metvix*®). Tras su aplicación tópica, se acumulan porfirinas intracelularmente en las lesiones cutáneas tratadas. La porfirinas intracelulares son compuestos fluorescentes fotoactivos que, tras su activación con luz en presencia de oxígeno, se forma singlete oxígeno, que produce daños en los compartimientos celulares, especialmente sobre las mitocondrias. La activación luminosa de las porfirinas acumuladas induce una reacción fotoquímica y, por tanto, fototoxicidad en las células diana expuestas a la luz. Está autorizado para el tratamiento de queratosis actínica fina o no hiperqueratósica y no pigmentada en la cara y en el cuero cabelludo cuando otros tratamientos se consideran menos apropiados. El tratamiento destruye selectivamente las lesiones queratósicas y causa poco daño a la piel normal circundante, aunque frecuentemente puede ocasionar alguna inflamación. Se asocia con tasas de eliminación completa en el 66% de los pacientes, tras 8 semanas de tratamiento.

Finalmente, para las *exfoliaciones* o *peeling químico* se utiliza **ácido tricloroacético** (al 35%), **alfa-hidroxiácidos** (como el ácido glicólico) o **ácido salicílico,** directamente sobre la piel. Las capas más superficiales se caen, y generalmente a los siete días son reemplazadas por una nueva epidermis. Esta técnica requiere anestesia local y puede causar una decoloración e irritación temporal. Esta especialmente indicada cuando las lesiones son múltiples.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El mebutato de ingenol es un agente intensamente irritante, procedente de extractos de *Euphorbia peplus,* que ha sido autorizado para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. El mecanismo de acción del mebutato de ingenol en queratosis actínica no ha sido dilucidado por completo, aunque parece depender fundamentalmente de dos efectos: inducción de la muerte celular en las lesiones queratósicas actínicas y promoción de una respuesta inflamatoria en la epidermis y en la dermis, con infiltración de células inmunocompetentes, principalmente de linfocitos T CD4+, macrófagos CD68+, neutrófilos, células presentadoras de antígenos CD1a+ y, en menor medida, linfocitos B. Ambos mecanismos parecen ser dependientes de la concentración local del fármaco y, por ello, dado que la concentración mayor se produce a nivel epidérmico en este estrato predomina el efecto necrótico sobre las células de la lesión queratósica actínica. Por el contra-

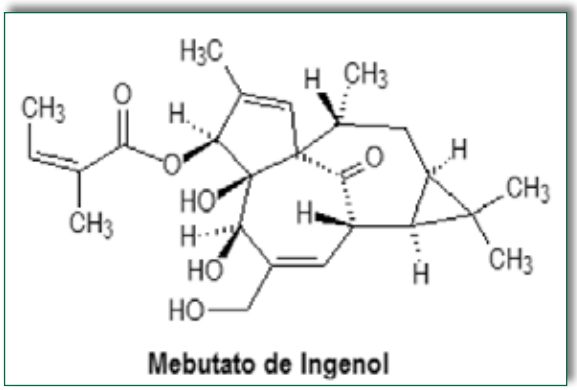
rio, a nivel dérmico, donde la concentración es notablemente inferior, predomina el efecto inflamatorio mediado por células del sistema inmunológico.

Los estudios farmacodinámicos realizados sugieren que el grado de infiltración cutánea de los leucocitos aumenta en la epidermis y en la dermis tanto de la piel sana como en las lesiones queratósicas actínicas tras el tratamiento con mebutato de ingenol, aunque tiende a ser más intenso en las lesiones que en la piel sana. Asimismo, el grado de necrosis aumenta en la epidermis de la piel sana y de las lesiones, aunque de forma más marcada en estas últimas, sin que se aprecie ninguna necrosis a nivel dérmico. Tras el tratamiento, se puede apreciar una ligera hemorragia, tanto en las lesiones como en la piel sana.

En la epidermis, la respuesta inmune provocada por el mebutato de ingenol es predominantemente protagonizada por neutrófilos, mientras que en la dermis las células más relevantes son linfocitos T CD4+, macrófagos CD68+ y, en menor medida, linfocitos T CD8+ y neutrófilos. También se aprecia un ligero incremento de la presencia de linfocitos B CD20+ y de mastocitos.

## ASPECTOS MOLECULARES

El mebutato de ingenol es un éster diterpénico macrocíclico, que se corresponde químicamente con el (2Z)-2-metilbut-2-enoato de (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e][10]anulen-6-ilo. Tiene un peso molecular de 430,53 g/mol (daltons) y la molécula presenta ocho centros quirales y un doble enlace "no restringido", todo lo cual implica un total teórico de 512 posibles estereoisómeros. Se trata, por tanto, de una estructura química muy compleja y estereoespecífica, derivada de un tipo peculiar de hidrocarburos, los **anulenos**[3].



**Mebutato de Ingenol**

**Euphorbia peplus.**

El mebutato de ingenol es obtenido mediante extracción a partir del látex procedente de las partes aéreas de la *Euphorbia peplus* L., conocida popularmente en español con diversos nombres: *ésula redonda, lechearena, lechecina, lecheinterna, lechera, lecheriega, lecherina, lecheterna, lechetrezna, lechibravía, lechocino, letrera, peplo, rechitierna de sombrilla, rechitiernas, tamagallos, tesula redonda, titímalo, tomagallos, tornagallos, tésula redonda*, etc.; de los que la mayoría hacen referencia al característico látex blanco de carácter irritante que fluye al fraccionar los tallos y las

[3] Los **anulenos** son hidrocarburos monocíclicos conjugados (el benceno podría considerarse como su forma más elemental). Tienen la fórmula $C_nH_n$ (para n par) o $C_nH_{n+1}$ (para n impar). Los anulenos con 7 o más átomos de carbono se designan con el nombre de [*n*]anuleno, donde n es el número de átomos de carbono que contienen. En este caso, el ingenol derivaría del ciclodecapentaeno ([10]anuleno), aunque parcialmente saturado (hidrogenado).

hojas, como ocurre con otras muchas especies de la familia *Euphorbiaceae*. La planta está ampliamente distribuida a nivel mundial, aunque se encuentra más habitualmente en la región mediterránea y en las islas del Atlántico Norte.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del mebutato de ingenol han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada, mediante varios ensayos clínicos controlados con placebo. Concretamente, se dispone de cuatro ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), dos de ellos realizados en pacientes con lesiones queratósicas actínicas en la cara y/o cuero cabelludo (cabeza), totalizando 547 pacientes estudiados (269 + 278), y otros dos ensayos clínicos en pacientes con lesiones en el tronco y/o en las extremidades, totalizando 458 (255 + 203). Los cuatro ensayos clínicos tuvieron un diseño idéntico: doblemente ciego, asignación aleatorizada de pacientes y control con placebo (el propio gel del medicamento, sin el principio activo).

Los pacientes con lesiones en la cabeza fueron tratados durante tres días consecutivos con un gel de mebutato de ingenol al 0,015%, aplicado sobre las lesiones y en los 25 $cm^2$ contiguos, una sola vez al día. Por su parte, aquellos con lesiones en tronco o extremidades fueron tratados con un gel al 0,05% durante dos días consecutivos, en una aplicación diaria en las mismas condiciones que el grupo anterior.

Los pacientes incorporados a los ensayos clínicos debían tener al menos 18 años de edad y presentar entre 4 y 8 lesiones típicas, visibles y diferenciadas en la cabeza o, en su caso, en el tronco y/o extremidades. Se excluyó a pacientes con lesiones hipertróficas o hiperqueratósicas, así como a aquellos con lesiones pretratadas pero no completamente curadas, con cuernos cutáneos, con sospecha de carcinoma de células basales o de células escamosas, o que hubiesen sido tratados previamente con dos o más crioterapias en zonas próximas (≤2 cm) a las nuevas lesiones a tratar, así como aquellos tratados recientemente (<1 mes) con fluorouracilo, diclofenaco o terapia fotodinámica.

Como criterio primario de eficacia se consideró el porcentaje de pacientes que experimentaron una desaparición completa de todas las lesiones tratadas. Secundariamente se valoró el porcentaje de pacientes con una reducción notable (≥75%) del número de lesiones visibles tras el tratamiento y el porcentaje de reducción del número total de lesiones. Como criterios de seguridad se consideraron las tasas de eventos adversos globales, la de eventos adversos graves, la de eventos adversos en el lugar de la aplicación y la de pacientes que suspendieron el tratamiento por eventos adversos.

Los resultados[4] han sido objeto de un análisis combinado (Lebwohl, 2012):

- **Pacientes con lesiones queratósicas actínicas en la cabeza** (cara y/o cuero cabelludo):
  - Pacientes con desaparición completa de todas sus lesiones: 42,2% (intervalo de confianza para el 95%, $CI_{95\%}$ de 26,4% a 48,3%) con mebutato de ingenol vs. 3,7% ($CI_{95\%}$ de 1,8% a 6,7%) con placebo; p<0,001. El número medio de pacientes que necesitan ser tratados para conseguir un resultado positivo (NNT[5]) fue de 3.
  - Pacientes con una reducción notable (≥75%) del número de lesiones visibles: 63,9% ($CI_{95\%}$ de 57,9% a 69,6%) vs. 7,4% ($CI_{95\%}$ de 4,6% a 11,2%); p> 0,001 y NNT=2.
  - Mediana de la reducción (%) del número de lesiones: 83% (rango -50% a 100%) vs. 0% (rango -100% a 100%).
  - Pacientes con algún evento adverso: 37,2% vs. 22,1%.
  - Pacientes con algún evento adverso en el lugar de la administración: 19,0% vs. 2,6%.

[4] Según intención de tratamiento (ITT).

[5] En este caso, si el NNT es de tres, entonces 3 pacientes tendrían que ser tratados para garantizar que uno de ellos mejora. Obviamente, cuanto más cerca esté el NNT de la unidad, tanto mejor será el tratamiento. Un NNT de 1 significaría que todos los pacientes que reciban el tratamiento obtendrán un resultado favorable; en el caso de tratamientos preventivos, como en infarto de miocardio, si se administra un medicamento para la prevención del mismo a 20 personas y se evita un infarto, el número necesario a tratar (NNT) sería de 20.

- Pacientes con algún evento adverso grave: 2,2% vs. 1,8%.
- Pacientes con eventos adversos que provocaron la suspensión prematura del tratamiento: 0,4% vs. 0,4%.

– **Pacientes con lesiones queratósicas actínicas en tronco y/o extremidades**:
- Pacientes con desaparición completa de todas sus lesiones: 34,1% ($CI_{95\%}$ de 27,9% a 40,6%) vs. 4,7% ($CI_{95\%}$ de 2,4% a 8,3%); p<0,001 y NNT=4.
- Pacientes con una reducción notable (≥75%) del número de lesiones visibles: 49,1% ($CI_{95\%}$ de 42,4% a 55,8%) vs. 6,9% ($CI_{95\%}$ de 4,0% a 11,0%); p> 0,001 y NNT=3.
- Mediana de la reducción (%) del número de lesiones: 75% (rango -25% a 100%) vs. 0% (rango -33% a 100%).
- Pacientes con algún evento adverso: 33,3% vs. 27,2%.
- Pacientes con algún evento adverso en el lugar de la administración: 12,0% vs. 2,6%.
- Pacientes con algún evento adverso grave: 3,6% vs. 5,2%.
- Pacientes con eventos adversos que provocaron la suspensión prematura del tratamiento: 0,9% vs. 0,9%.

Desde el punto de vista de la seguridad y considerando globalmente a los cuatro ensayos clínicos controlados mencionados, cabe indicar que los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron aquellos experimentados en el lugar de administración (dolor, prurito e irritación). La incidencia de prurito en los pacientes con lesiones en la cabeza fue del 8,0% con mebutato de ingenol vs. 1,1% con placebo, y del 8,4% vs. 0% en pacientes con lesiones torácicas y/o en las extremidadades; la incidencia de dolor en el lugar de la aplicación fue del 13,9% vs. 0,4% y del 2,2% vs. 0%; finalmente, la incidencia de irritación en la zona tratada fue del 1,8% vs. 0% y del 3,6% vs. 0,4%.

Las respuestas locales de la piel, como eritema, descamación, formación de costras, inflamación, formación de vesículas o pústulas, y la erosión o ulceración en el sitio de aplicación, son consideradas como un efecto esperado de los tratamientos tópicos para la queratosis actínica.

## ASPECTOS INNOVADORES

El mebutato de ingenol es un agente irritante, procedente de extractos de *Euphorbia peplus,* que ha sido autorizado para el tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. Actúa induciendo la muerte celular en las lesiones queratósicas actínicas y promoción de una respuesta inflamatoria en la epidermis y en la dermis, con infiltración de células inmunocompetentes.

Su eficacia en la indicación autorizada ha sido adecuadamente probada mediante varios en ensayos clínicos controlados con placebo, presentando tasas de respuesta completa (desaparición completa de todas las lesiones queratósicas actínicas tratadas) en torno al 40% (42,2% para la localización en cara y/o cuero cabelludo, y 34,1% para la localización en tronco y/o extremidades) vs. 4% para el placebo (3,7-4,7%), lo que se sitúa en el mismo nivel que otros tratamientos farmacológicos tópicos, como el diclofenaco al 3% con ácido hialurónico al 2,5% (31,3% vs. 12,7%) o el imiquimod al 5% (37,1% vs. 4,8%) (*Gupta, 2012*). Obviamente, se trata de comparaciones indirectas, lo que limita notablemente la validez de las mismas, al comparar datos procedentes de diferentes colectivos.

En cualquier caso, no parece que la cuestión de la eficacia sea un elemento claramente diferenciador del mebutato de ingenol frente a otros tratamientos farmacológicos tópicos de la queratosis actínica. Probablemente, es más interesante el hecho de que la duración del tratamiento (2-3 días, según la localización de las lesiones) sea notablemente inferior a la de sus directos competidores (2-3 meses), lo que previsiblemente influye en la incidencia de efectos adversos y en la adherencia al tratamiento. En este sentido, la supresión prematura por eventos adversos del tratamiento con diclofenaco se sitúa en torno al 14% (vs. 4,0% con placebo) y con imiqimod en el 5,6% (vs. 2,1%), mientras que con mebutato de ingenol no llega al 1% (0,4-0,9%) y no difiere de la correspondiente al placebo.

En consecuencia, podemos calificar a mebutato de ingenol como un fármaco mode-

radamente innovador, que viene a ampliar el arsenal terapéutico tópico para el tratamiento de las lesiones queratósicas actínicas, muy comunes y con un significativo potencial oncogénico, reduciendo notablemente la duración del tratamiento y mejorando previsiblemente la adherencia al mismo, todo ello con un margen amplio de seguridad.

## Bibliografía


- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** *Bot PLUS WEB*. https://botplusweb.portalfarma.com/
- **European Medicines Agency.** Picato. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/617430/2012; EMEA/H/C/2275*. **http**://www.ema.europa.eu/.
- **Gras J.** Ingenol mebutate: a new option for actinic keratosis treatment. *Drugs Today (Barc)*. 2013; 49(1): 15-22. doi: 10.1358/dot.2013.49.1.1910723.
- **Gupta AK, Paquet M.** Ingenol mebutate: a promising treatment for actinic keratoses and nonmelanoma skin cancers. *J Cutan Med Surg*. 2013; **17(3)**: 173-9.
- **Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W.** Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12; 12: CD004415. doi: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.
- **Keating GM.** Ingenol mebutate gel 0.015% and 0.05%: in actinic keratosis. *Drugs*. 2012; 72(18): 2397-405. doi: 10.2165/11470090-000000000-00000.
- **Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B.** Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(11): 1010-9. doi: 10.1056/NEJMoa1111170.
- **Uhlenhake EE.** Optimal treatment of actinic keratoses. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 29-35. doi: 10.2147/CIA.S31930.


### VALORACIÓN

| **INGENOL, MEBUTATO**<br>▷ **PICATO® (Leo)** | |
|---|---|
| **Grupo Terapéutico (ATC):** D06BX. TERAPIA DERMATOLÓGICA. Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico: otros quimioterápicos dermatológicos. | |
| **Indicaciones autorizadas:** Tratamiento cutáneo de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. | |
| **Condiciones de conservación y dispensación:**<br>- INSNS: Incluido en la oferta de la Seguridad Social<br>- R: Requiere receta médica<br>- FR: Refrigeración (2-8º C)/ proteger de la luz<br>- C: Caducidad inferior a cinco años. | |
| ***VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.*** *Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.* | ♣ ♣ |
| **Novedad clínica:** Pautas posológicas más cómodas y/o eficientes que las correspondientes a la terapéutica estándar. | ⇑ |
| **Novedad molecular:** Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma indicación terapéutica. | ⇑ |

**COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO**

| Fármaco | Posología | Coste (€) |
|---|---|---|
| **Mebutato de ingenol (Picato®) 0,015%** | 1/24 h (3 días) | 105,22 € |
| **Mebutato de ingenol (Picato®) 0,05%** | 1/24 h (2 días) | 109,45 € |
| **Diclofenaco 3%/Hialurónico 2,5% (Solarace®)[6]** | 1/12 h (8 semanas) | 73,37 € |
| **Imiquimod 5% (Aldara®)** | 3/semana (8 semanas) | 125,93 € |

[6] Calculado considerando una aplicación de 0,5 g en cada administración.

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 758-763

# Nuevos fármacos en el mundo

## NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2013

| FÁRMACOS | LABORATORIO | COMENTARIOS |
|---|---|---|
| Alirocumab | Sanofi | Alirocumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe a la proteína PCSK9 reguladora del receptor de colesterol. Está en fase III de ensayos clínicos como tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia. |
| Betrixaban | Merck | Betrixaban es una pequeña molécula anticoagulante que inhibe directamente la actividad del factor de coagulación Xa. |
| Brodalumab (AMG-827) | *Amgen* | Brodalumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-17-receptor A que esta siendo evaluado como tra-tamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. |
| Buparlisib (NVP-BKM-120) | Novartis | Buparlisib es un inhibidor de las señales depen-dientes de PI3K de algunos tumores. En modelos animales ha inhibido el crecimiento y metástasis tumorales de algunos tipos de tumores sólidos. |
| Delamanid (OPC-67683) | *Otsuka* | Delamanid es un nuevo fármaco contra la tubercu-losis que inhibe la síntesis del ácido micólico y tiene una alta actividad sobre cadenas multifárma-co resistentes de *M. tuberculosis* |
| Dovitinib | Novartis | Dovitinib es una pequeña molécula inhibidora de multikinasa, que produce respuestas citotóxicas y citostáticas en diversos tumores. |
| Elagolix | Abbott | Elagolix es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que se encuentra en la fase de ensayos clínicos como tratamiento de la endometriosis. |
| Eteplirsen | *Sarepta Therapeutics* | Eteplirsen 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). |
| Letermovir (AIC-248) | Merck | Letermovir es una nueva terapia para el control de la infección por citomegalovirus en pacientes de alto riesgo; actúa interfiriendo con el gen viral pU56. |
| Levomilnacipran | *Forest* | Levomilnacipran es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SNRI), que está bajo evaluación clínica para su uso como antidepresivo. |
| **Omacetaxina** | **Teva** | **Omacetaxina es una proteína que causa apoptosis en las células de la leucemia mieloide crónica.** |
| Olodaterol (BI-1744-CL) | Boehringer | Olodaterol es un nuevo agonista selectivo y potente del adrenoreceptor beta 2. Los estudios clínicos han confirmado su eficacia broncodilatadora en el asma y en la EPOC. |
| **Pacritinib (SB-1518)** | **S Bio** | **Pacritinib es un compuesto macrocíclico inhibidor de la tirosina-kinasa (JAK2), y del receptor de tirosina-kinasa FLT-3 con potencial activadad contra la mielofibrosis.** |
| 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* | *Celgene Corporation* | 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. |

## NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2013 (Cont.)

| FÁRMACOS | LABORATORIO | COMENTARIOS |
|---|---|---|
| Sonolisib (PX-866) | Oncothyreon Inc. | Sonolisib es un inhibidor de la fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K). Sonolisib ha mostrado actividad en ensayos preclínicos en el cáncer de próstata, glio-blastoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer colorectal |
| **Sutezolid (PU-100480)** | **Pfizer** | **Sutezolid es una tiomorfolina análoga de linezólido con potente actividad antibacteriana sobre *Mycobacterium tuberculosis.*** |
| Suvorexant | Merck & Co | 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 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) nº 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 |
|---|---|---|---|
| **Fibroblastos humanos dérmicos cultivados** | **Tratamiento de heridas y úlceras** | **Ingeniería tisular** | **24/07/2013** |
| **Células dendríticas autólogas activadas** | **Tratamiento del glioma** | **Terapia celular somática** | **24/07/2013** |
| **Células progenitoras mesenquimales autólogas cultivadas derivadas de médula ósea** | **Tratamiento de las isquemia miocárdica crónica con disfunción ventricular** | **Ingeniería tisular** | **24/07/2013** |

[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 madre autólogas mesenquimales derivadas de tejido adiposo combinadas con fosfato tricálcico | Tratamiento de defectos óseos | Ingeniería tisular | 04/07/2013 |
| Células madre CD34+ autólogas | Tratamiento del infarto agudo de miocardio | Ingeniería tisular | 31/05/2013 |
| Infiltrado de linfocitos tumorales autólogos humanos | Tratamiento del melanoma grado III con invasión del nodo linfático | Terapia celular somática | 30/04/2013 |
| *Pseudomonas aeruginosa* 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 |
| Células autólogas de estroma mesenquimal segregadoras de factores neurotróficos | Tratamiento de las esclerosis lateral amilotrófica | Terapia celular somática | 17/01/2013 |
| Cadenas atenuadas Ty21 de *Salmonella typhi* portando el plásmido pVax10-VEGFR-2 | Tratamientos de tumores sólidos con o sin metástasis | Terapia génica | 12/12/2012 |
| Células antólogas 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 *Herpes simplex* 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 |

[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

# NUEVOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

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

## NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS *(EMEA)*

| Medicamento | Indicación | Laboratorio | Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A) |
|---|---|---|---|
| Factor estimulante de colonias de granulocitos | Tratamiento de la proteinosis alveolar pulmonar | Serendex ApS | D:17/07/2013 |
| Hemina humana | Prevención de la isquemia asociada al transplante de órganos sólidos | Borders Technology Management Ltd | D: 17/07/2013 |
| Moxetumomab | Tratamiento de la leucemia/linfoma B linfoblástica | MedImmune Ltd | D: 17/07/2013 |
| Belinostat | Tratamiento de timomas malignos | TopoTarget A/S | D: 17/07/2013 |
| Daratumumab | Tratamiento del mieloma | Janssen-Cilag International NV | D: 17/07/2013 |
| Fosbretabulin | Tratamiento del cáncer de ovario | Diamond BioPharm Limited | D: 17/07/2013 |
| Anticuerpo recombinante monoclonal humano contra el virus de la hepatitis B | Prevención de la hepatitis B por reinfección tras el transplante de hígado | CRO-PharmaNet Services GmbH | D: 17/07/2013 |
| *(S)*-3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-8-cloro-2-fenilisoquinolin-1(2H)-ona | Tratamiento del linfoma folicular | Voisin Consulting S.A.R.L. | D: 17/07/2013 |
| Dexametaxona encapsulada en eritrocitos humanos autólogos | Tratamiento de ataxia | Erydel S.p.A. | D: 17/07/2013 |
| Idelalisib | Tratamiento del linfoma folicular | Gilead Sciences International Ltd | D: 17/07/2013 |
| Idelalisib | Tratamiento del linfoma linfoblástico | Gilead Sciences International Ltd | D: 17/07/2013 |
| Células progenitoras heterólogas humanas de hígado adulto | Tratamiento de la deficiencia de carbamoil-fosfato syntasa-1 | Promethera Biosciences | D: 17/07/2013 |
| Células progenitoras heterólogas humanas de hígado adulto | Tratamiento de la citrulinaemia tipo-1 | Promethera Biosciences | D: 17/07/2013 |
| Células progenitoras heterólogas humanas de hígado adulto | Tratamiento de la aciduria argininosuccínica | Promethera Biosciences | D: 17/07/2013 |

## NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS *(EMEA)*

| Medicamento | Indicación | Laboratorio | Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A) |
|---|---|---|---|
| Células progenitoras heterólogas humanas de hígado adulto | Tratamiento de la hiperargininemia | Promethera Biosciences | D: 17/07/2013 |
| Células progenitoras heterólogas humanas de hígado adulto | Tratamiento de la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa | Promethera Biosciences | D: 17/07/2013 |
| Células progenitoras heterólogas humanas de hígado adulto | Tratamiento de la citrulinaemia tipo 2 | Promethera Biosciences | D: 17/07/2013 |
| Bromelaina purificada *NexBrid* | Tratamiento de quemaduras parciales profundas | Teva Pharma GmbH | D: 30/07/2002 A: 18/12/2012 |

## *NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (FDA)*

| Medicamento | Indicación | Laboratorio | Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A) |
|---|---|---|---|
| (5R)-5-(4-{[2-fluorofenil) metil]oxi}fenil)-L-prolinamida | Tratamiento de la neuralgia del trigémino | Convergence Pharmaceuticals Ltd. | D: 24/07/2013 |
| N-metil-4-({4-[({3 metil(metilsulfonil)amino] pirazin-2-il}metil)amino]-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il} amino)benzamida | Tratamiento del mesotelioma | Verastem, Inc | D: 12/07/2013 |
| Alisertib | Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas | Millennium Pharmaceuticals, Inc. | D: 12/07/2013 |
| Alopregnanolona | Tratamiento de la enfermedad de Neimann-Pick tipo C | LaJolla Pharmaceutical company, Inc. | D: 12/07/2013 |
| Angiotensina (1-7)[A(1-7)] | Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne | US Biotest, Inc. | D: 25/07/2013 |
| Benzafibrato | Tratamiento del síndrome de Barth | Barth Sydrome Foundation, Inc | D: 24/07/2013 |
| Denileukina | Tratamiento del linfoma-T de células cutáneas | Eisai Inc. | D: 12/07/2013 |
| Pertezumab | Tratamiento del cáncer gástrico | Genentech, Inc.21 | D: 12/07/2013 |
| Trametinib *Mekinist* | Tratamiento de los grados IIb a IV de melanoma | GlaxoSmithKline, LLC | D: 20/12/2010 A: 29/05/2013 |

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

| Medicamento | Indicación | Laboratorio | Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A) |
|---|---|---|---|
| Nimodipina *Nymalize* | Tratamiento de la hemorragia subaracnoidea | Arbor Pharmaceuticals, Inc. | D: 16/09/2011 A: 10/05/2013 |
| Dabrafenib *Tafinlar* | Tratamiento de la mutación BRAF V600 positiva de los grados IIb hasta IV de melanoma | GlaxoSmithKline, LLC | D: 12/01/2011 A: 29/05/2013 |
| Canakinimab *Ilaris* | Tratamiento de la artritis reumatoide juvenil (hasta los 16 años) | Novartis Pharmaceuticals Corporation | D: 30/09/2008 A: 09/05/2013 |

* La designación de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada y no implica necesaria-mente 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

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 764-797

# Nuevos medicamentos en España

## DESCRIPCIÓN

### A10BG: HIPOGLUCEMIANTES: TIAZOLIDINDIONAS

#### PIOGLITAZONA

Medicamentos:

**PIOGLITAZONA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6924105 | R | CPD AR | EFG | 30 MG 28 COMPRIMIDOS | 30,08 € |
| 6924112 | R | CPD AR | EFG | 30 MG 56 COMPRIMIDOS | 60,20 € |

### B03AC: HIERRO TRIVALENTE, PREPARADOS PARENTERALES

#### HIERRO(III), HIDROXIDO-SACAROSA

Medicamentos:

**FERMED EFG (MEDICE ARZNEIMITTEL)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6672907 | R | H | EFG | 20 MG/ML 5 AMPOLLAS 5 ML |

**HIERRO SACAROSA FME EFG (FRESENIUS MEDICAL CARE)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6641262 | R | H | EFG | 20 MG/ML 5 AMPOLLAS 5 ML |

### C05CA: PROTECTORES CAPILARES: BIOFLAVONOIDES

#### CASTAÑO DE INDIAS

Medicamentos:

**VARICID (LACER)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7515296 | EFP | 263.2 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 12,49 € |

### C09BA: ASOCIACIONES DE IECA CON DIURÉTICOS

#### PERINDOPRIL/INDAPAMIDA

Medicamentos:

**PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6972366 | R | EFG | 4/1.25 MG 30 COMPRIMIDOS | 17,73 € |
| 6972441 | R | EFG | 2/0.625 MG 30 COMPRIMIDOS | 8,82 € |

### C09CA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SÓLOS

#### CANDESARTAN

Medicamentos:

**CANDESARTAN ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6890554 | R | AR | EFG | 16 MG 28 COMPRIMIDOS | 14,58 € |
| 6890691 | R | AR | EFG | 32 MG 28 COMPRIMIDOS | 20,97 € |

**CANDESARTAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6960738 | R | AR | EFG | 4 MG 14 COMPRIMIDOS | 6,01 € |
| 6960745 | R | AR | EFG | 8 MG 28 COMPRIMIDOS | 14,27 € |

#### VALSARTAN

Medicamentos:

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6057056 | R | EFG | EC | 160 MG 280 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 105,91 € |

**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.

▽ Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.

# DESCRIPCIÓN *(Continuación)*

## C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURÉTICOS

### CANDESARTAN/HCTZ FORTE STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L)

Medicamentos:

**CANDESARTAN/HCTZ STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6965023 | R | EFG | 32/25 MG 28 COMPRIMIDOS | 20,97 € |
| 6964859 | R | EFG | 32/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS | 20,97 € |

## C10AA: HIPOLIPEMIANTES: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA

### ATORVASTATINA

Medicamentos:

**ATORVASTATINA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6933534 | R | EFG | 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 4,61 € |
| 6933541 | R | EFG | 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 9,21 € |
| 6933558 | R | EFG | 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 18,42 € |
| 6933565 | R | EFG | 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 36,84 € |

### FLUVASTATINA

Medicamentos:

**FLUVASTATINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6636305 | R | TLD | EFG | 80 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA | 20,01 € |

### SIMVASTATINA

Medicamentos:

## D06BX: OTROS QUIMIOTERÁPICOS TÓPICOS

### INGENOL MEBUTATO

Medicamentos:

**▽ PICATO (LEO PHARMA)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6953204 | FR R | 500 MCG/G GEL TOPICO 2 TUBOS UNIDOSIS 0.47 G | 109,45 € |
| 6953211 | FR R | 150 MCG/G GEL TOPICO 3 TUBOS UNIDOSIS 0.47 G | 105,22 € |

## D11AC: CHAMPÚS MEDICINALES

### IONIL CHAMPU (GALDERMA)

COMPOSICIÓN: POR 100 MILILITROS
BREA DE HULLA, 4,25 G
SALICILICO,ACIDO, 2,00 G

Medicamentos:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8482917 | EFP | SOLUCION TOPICA 200 ML | 17,98 € |

## G03AA: COMBINACIONES FIJAS DE ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

### ETINILESTRADIOL/LEVONORGESTREL

Medicamentos:

**LINELLE DIARIO EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6660256 | R | EFG | 100/20 MCG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) | 5,93 € |
| 6660263 | R | EFG | 100/20 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) | 16,78 € |

**LINELLE EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6679067 | R | EFG | 100/20 MCG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 5,93 € |
| 6679081 | R | EFG | 100/20 MCG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 16,78 € |

## G04BE: FÁRMACOS USADOS EN DISFUNCIÓN ERÉCTIL

### SILDENAFILO (UROLOGIA)

Medicamentos:

**SILDENAFILO CINFAMED EFG (CINFA)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6809150 | R | EXO | EFG | 50 MG 4 COMPRIMIDOS | 25,29 € |
| 6809167 | R | EXO | EFG | 50 MG 8 COMPRIMIDOS | 46,52 € |
| 6809174 | R | EXO | EFG | 50 MG 2 COMPRIMIDOS | 15,45 € |
| 6809204 | R | EXO | EFG | 25 MG 4 COMPRIMIDOS | 14,05 € |
| 6809235 | R | EXO | EFG | 100 MG 4 COMPRIMIDOS | 28,10 € |
| 6809242 | R | EXO | EFG | 100 MG 8 COMPRIMIDOS | 52,64 € |

**SILDENAFILO PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6918449 | R | EXO | EFG | 50 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES | 23,42 € |
| 6918456 | R | EXO | EFG | 50 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES | 43,77 € |
| 6918463 | R | EXO | EFG | 100 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES | 26,54 € |
| 6918470 | R | EXO | EFG | 100 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES | 49,95 € |

## G04CA: BLOQUEANTES ALFA-ADRENÉRGICOS

### TAMSULOSINA

Medicamentos:

**TAMSULOSINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6923290 | R | EFG | 0.4 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 10,96 € |

## J01DC: CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACION

### CEFUROXIMA

Medicamentos:

**CEFUROXIMA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6860243 | R | EFG | 250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 5,81 € |
| 6860298 | R | EFG | 500 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 11,71 € |

## J01FA: MACRÓLIDOS

### CLARITROMICINA

Medicamentos:

**CLARITROMICINA ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6960004 | R | UNI-D | EFG | 500 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO | 0,87 € |

# DESCRIPCIÓN *(Continuación)*

## J02AC: ANTIMICÓTICOS, USO SISTÉMICO: TRIAZOLES

### FLUCONAZOL

Medicamentos:

**FLUCONAZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6902738 | R | EFG | 100 MG 7 CAPSULAS | 15,08 € |
| 6902752 | R | EFG | 150 MG 1 CAPSULA | 3,22 € |
| 6902769 | R | EFG | 200 MG 7 CAPSULAS | 30,18 € |

## J05AG: ANTIVIRALES: NO NUCLEÓSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

### NEVIRAPINA

Medicamentos:

**NEVIRAPINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6971895 | R | H | EFG | 200 MG 60 COMPRIMIDOS | 153,25 € |

## J07CA: VACUNAS ANTIBACTERIANAS Y ANTIVIRALES COMBINADAS

### ▽ HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD)

COMPOSICIÓN: POR UNIDAD
HAEMOPHILUS INFLUENZAE B ANTIG CONJUGADO, 12,00 GM
PERTUSSIS, ANTIGENOS PURIFICADOS, 50,00 GM
TOXOIDE DIFTERICO, 20,00 UI
TOXOIDE TETANICO, 40,00 UI
VIRUS HEPATITIS B (ANTIGENO SUPERFICIE), 10,00 GM
VIRUS POLIOMIELITIS, TRIVAL INACTIVADOS, 80,00 UI

Medicamentos:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6061404 | FR R | EXO | EC | 10 JERINGAS PRECARGADAS 0,5 ML (20 AGUJAS) | 632,52 € |
| 6980781 | FR R | EXO | | 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML (2 AGUJAS) | 81,18 € |

## L01BA: ANTIMETABOLITOS: ANÁLOGOS DEL ÁCIDO FÓLICO

### METOTREXATO

Medicamentos:

**METOTREXATO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6914915 | R | | AR | EFG | 25 MG/ML 1 VIAL 2 ML | 3,12 € |
| 6914922 | R | H | | EFG | 25 MG/ML 1 VIAL 20 ML | 23,17 € |
| 6914953 | R | H | | EFG | 25 MG/ML 1 VIAL 40 ML | 46,33 € |

## L01CA: ALCALOIDES DE LA VINCA Y ANÁLOGOS

### VINORELBINA

Medicamentos:

**VINORELBINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6627860 | FR R | H | EFG | 10 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 1 ML | 9,83 € |
| 6628966 | FR R | H | EFG | 10 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 5 ML | 49,17 € |

## L01XX: OTROS CITOSTATICOS

### AFLIBERCEPT

Medicamentos:

**▽ ZALTRAP (SANOFI-AVENTIS)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6969472 | FR R | H | 25 MG/ML 1 VIAL 4 ML | 468,95 € |
| 6969526 | FR R | H | 25 MG/ML 1 VIAL 8 ML | 890,15 € |

## L04AA: INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

### BELATACEPT

Medicamentos:

**▽ NULOJIX (BRISTOL MYERS SQUIBB)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6826874 | FR R | H | EXO | 250 MG 2 VIALES POLVO CONCENTRADO PERFUSION | 898,47 € |

### LEFLUNOMIDA

Medicamentos:

**LEFLUNOMIDA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6875056 | R | DH | CPD | AR | EFG | 10 MG 30 COMPRIMIDOS RECUB | 26,96 € |
| 6875087 | R | DH | CPD | AR | EFG | 20 MG 30 COMPRIMIDOS RECUB | 53,94 € |

## N01AX: OTROS ANESTÉSICOS GENERALES

### PROPOFOL

Medicamentos:

**PROPOFOL HOSPIRA EFG (HOSPIRA)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6606629 | R | H | EFG | 20 MG/ML 1 VIAL 50 ML | 10,79 € |
| 8542734 | R | H | EFG | 10 MG/ML 5 AMPOLLAS 20 ML | 10,79 € |
| 8543649 | R | H | EFG | 10 MG/ML 1 VIAL 50 ML | 5,39 € |
| 8545476 | R | H | EFG | 10 MG/ML 1 VIAL 100 ML | 10,79 € |

**PROPOFOL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6928318 | R | H | EFG | 10 MG/ML 5 VIALES 20 ML | 10,77 € |
| 6928325 | R | H | EFG | 10 MG/ML 1 VIAL 50 ML | 5,39 € |
| 6928332 | R | H | EFG | 10 MG/ML 1 VIAL 100 ML | 10,77 € |
| 6928349 | R | H | EFG | 20 MG/ML 1 VIAL 50 ML | 10,77 € |

## N02AX: OTROS OPIOIDES

### TRAMADOL/PARACETAMOL

Medicamentos:

**TRAMADOL/PARACETAMOL COMBIX EFG (COMBIX S.L.)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6968741 | R | EFG | 37.5/325 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 3,70 € |

## N02CC: ANTIMIGRAÑOSOS: AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES 5-HT1

### RIZATRIPTAN

Medicamentos:

**RIZATRIPTAN FLAS CINFA EFG (CINFA)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6967010 | R | EFG | 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 8,96 € |
| 6967027 | R | EFG | 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,40 € |

**RIZATRIPTAN FLAS KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6966020 | R | EFG | 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 8,96 € |
| 6966037 | R | EFG | 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,40 € |

# DESCRIPCIÓN *(Continuación)*

RIZATRIPTAN MAX MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6846032 | R | | | 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 8,96 € |
| 6846063 | R | | | 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,40 € |

RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6916827 | R | | EFG | 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,40 € |

RIZATRIPTAN SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6841600 | R | | EFG | 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 8,96 € |

RIZATRIPTAN STADA EFG (STADA S.L)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6873700 | R | | EFG | 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 8,96 € |
| 6873717 | R | | EFG | 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,40 € |

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6837870 | R | | EFG | 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,40 € |

### ZOLMITRIPTAN

Medicamentos:

ZOLMITRIPTAN FLAS COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6961032 | R | | EFG | 2.5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 22,09 € |

## N03AX: OTROS ANTIEPILÉPTICOS

### LEVETIRACETAM

Medicamentos:

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6857946 | R | AR | EFG | 100 MG/ML SOLUCION ORAL 300 ML (JERINGA 10 ML) | 56,64 € |

## N05AH: ANTIPSICÓTICOS: DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS Y OXEPINAS

### OLANZAPINA

Medicamentos:

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6934562 | R | AR | EFG | CPD75 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 26,49 € |
| 6934586 | R | AR | EFG | CPD75 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 13,25 € |
| 6934593 | R | AR | EFG | CPD75 7.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 79,49 € |
| 6934609 | R | AR | EFG | CPD75 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 106,00 € |
| 6934616 | R | AR | EFG | CPD75 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 53,00 € |

OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6931813 | R | AR | EFG | CPD75 10 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 106,00 € |

OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6931790 | R | AR | EFG | CPD75 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 26,46 € |
| 6931806 | R | AR | EFG | CPD75 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES | 53,00 € |

## N05BA: ANSIOLÍTICOS: BENZODIAZEPINAS

### ALPRAZOLAM

Medicamentos:

ALPRAZOLAM PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 8774159 | P | | EFG | 0.25 MG 30 COMPRIMIDOS | 1,64 € |
| 8774234 | P | | EFG | 0.5 MG 30 COMPRIMIDOS | 2,11 € |
| 8774494 | P | | EFG | 1 MG 30 COMPRIMIDOS | 3,12 € |

## N05CD: HIPNÓTICOS Y SEDANTES: BENZODIAZEPINAS

### LORMETAZEPAM

Medicamentos:

LORMETAZEPAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6974957 | P | | EFG | 1 MG 30 COMPRIMIDOS | 2,01 € |
| 6974964 | P | | EFG | 2 MG 20 COMPRIMIDOS | 2,31 € |

## N05CX: HIPNÓTICOS Y SEDANTES EN COMBINACIÓN (EXCL. BARBITÚRICOS)

### NERVIKAN (DHU IBERICA S.A.)

COMPOSICIÓN: POR UNIDAD
MELISA, EXTRACTO SECO, 80,00 MG
VALERIANA, EXTRACTO SECO, 160,00 MG

Medicamentos:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 8141296 | | | EFP | 50 GRAGEAS | 9,05 € |

## N06AB: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

### ESCITALOPRAM

Medicamentos:

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6932605 | R | AR | EFG | 15 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 26,37 € |

## N06AX: OTROS ANTIDEPRESIVOS

### MIRTAZAPINA

Medicamentos:

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6896310 | R | AR | EFG | 15 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 8,54 € |
| 6896341 | R | AR | EFG | 15 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 17,08 € |

MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6646038 | R | AR | EFG | 15 MG 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (BLISTER) | 8,54 € |
| 6646052 | R | AR | EFG | 30 MG 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (BLISTER) | 17,08 € |

## N06DA: FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

### GALANTAMINA

Medicamentos:

GALANTAMINA CINFA EFG (CINFA)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6972823 | R | DH | CPD | EFG | 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 23,12 € |
| 6972830 | R | DH | CPD | EFG | 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 46,24 € |
| 6972847 | R | DH | CPD | EFG | 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 69,36 € |

# DESCRIPCIÓN *(Continuación)*

**GALANTAMINA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6967553 | R | DH | CPD | EFG | 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 23,12 € |
| 6967560 | R | DH | CPD | EFG | 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 46,24 € |
| 6967584 | R | DH | CPD | EFG | 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 69,36 € |

**GALANTAMINA STADA EFG (STADA S.L)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6968550 | R | DH | CPD | EFG | 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 23,12 € |
| 6968574 | R | DH | CPD | EFG | 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 46,24 € |
| 6968628 | R | DH | CPD | EFG | 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA | 69,36 € |

### RIVASTIGMINA

Medicamentos:

**RIVASTIGMINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6973103 | R | DH | CPD | EFG | 4.6 MG/24 H 30 PARCHES TRANSDERMICOS 9 MG | 68,56 € |
| 6973110 | R | DH | CPD | EFG | 4.6 MG/24 H 60 PARCHES TRANSDERMICOS 9 MG | 137,13 € |
| 6973127 | R | DH | CPD | EFG | 9.5 MG/24 H 60 PARCHES TRANSDERMICOS 18 MG | 137,13 € |

## N06DX: OTROS FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA

### MEMANTINA

Medicamentos:

## N06DX: OTROS FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA

### MEMANTINA

**MEMANTINA CINFA EFG (CINFA)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6981344 | R | DH | CPD | EFG | 10 MG 112 COMPRIMIDOS | 144,32 € |
| 6981351 | R | DH | CPD | EFG | 20 MG 56 COMPRIMIDOS | 144,32 € |

**MEMANTINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6983928 | R | DH | CPD | EFG | 20 MG 56 COMPRIMIDOS | 144,32 € |
| 6983942 | R | DH | CPD | EFG | 10 MG 112 COMPRIMIDOS | 144,32 € |

**MEMANTINA SANDOZ FARMACEUTICA EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6982044 | R | DH | CPD | EFG | 10 MG 112 COMPRIMIDOS | 144,32 € |
| 6982051 | R | DH | CPD | EFG | 20 MG 56 COMPRIMIDOS | 144,32 € |

**MEMANTINA STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L)**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6982068 | R | DH | CPD | EFG | 10 MG 112 COMPRIMIDOS | 144,32 € |
| 6982075 | R | DH | CPD | EFG | 20 MG 56 COMPRIMIDOS | 144,32 € |

## N07XX: OTROS FÁRMACOS PARA EL SNC

### FAMPRIDINA

Medicamentos:

**▽ FAMPYRA (BIOGEN)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6870860 | R | H | 10 MG 28 COMPRIMIDOS | | 157,75 € |
| 6870860 | R | H | 10 MG 56 COMPRIMIDOS | | 272,95 € |

## R03DC: ANTIASMÁTICOS: ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS

### MONTELUKAST

Medicamentos:

**MONTELUKAST AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 6913017 | R | AR | EFG | 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS | 21,06 € |
| 6913857 | R | AR | EFG | 4 MG 28 COMPRIMIDOS MASTICABLES | 21,06 € |
| 6914076 | R | AR | EFG | 5 MG 28 COMPRIMIDOS MASTICABLES | 21,06 € |

## R05DA: ALCALOIDES DEL OPIO Y DERIVADOS

### DEXTROMETORFANO

Medicamentos:

**FRITUSIL (FARLINE)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8552702 | EFP | 15 MG/5 ML JARABE 150 ML | 5,35 € |

## R05X: OTROS PRODUCTOS COMBINADOS PARA EL RESFRIADO

### GRIPAVICKS (VICKS)

COMPOSICIÓN: POR UNIDAD
FENILEFRINA, CLORHIDRATO 10 MG
GUAIFENESINA, 200 MG
PARACETAMOL, 500 MG

Medicamentos:

| | | |
|---|---|---|
| 6772041 | 10 SOBRES | 6,24 € |

## S01AA: OFTALMOLÓGICOS ANTIINFECCIOSOS: ANTIBIÓTICOS

### TOBRAMICINA (OFTAL)

Medicamentos:

**TOBREXAN (ALCON CUSI)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6503522 | R | 0.3% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 4 ML | 3,75 € |

## S01BA: OFTALMOLÓGICOS ANTIINFLAMATORIOS: CORTICOSTEROIDES, SOLOS

### TRIAMCINOLONA (OFTAL)

Medicamentos:

**TRIESENCE (ALCON CUSI)**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6837603 | R | H | 40 MG/ML 1 VIAL 1 ML | 101,47 € |

## S01GX: OTROS ANTIALÉRGICOS

### AZELASTINA

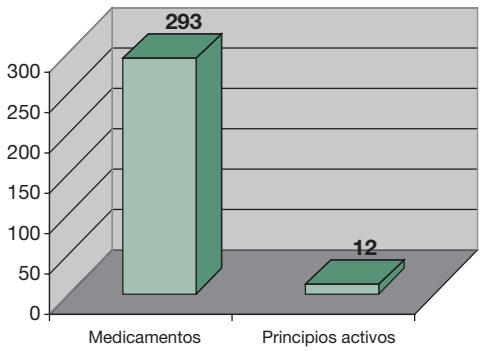
Medicamentos:

**TEBARAT (SALVAT)**

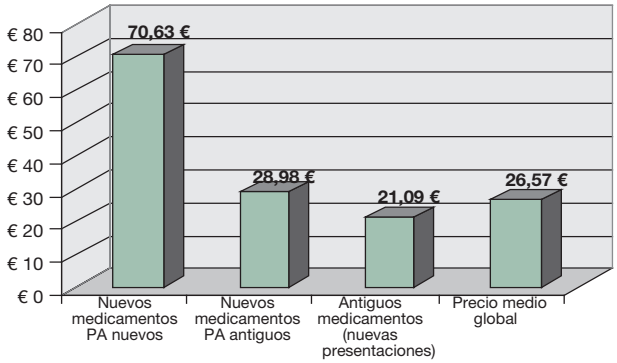
| | | | |
|---|---|---|---|
| 6960516 | R | 0.05% COLIRIO 20 MONODOSIS SOLUCION 0.25 ML | 15,25 € |

# ESTADÍSTICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (Acumulado anual)

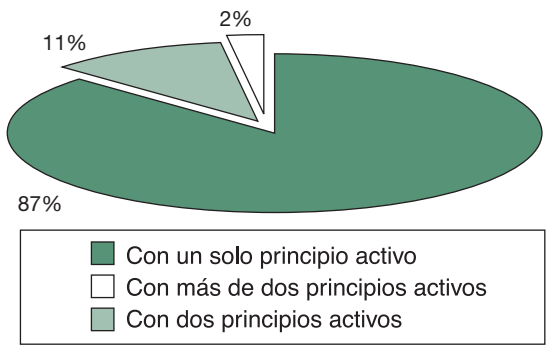
## NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



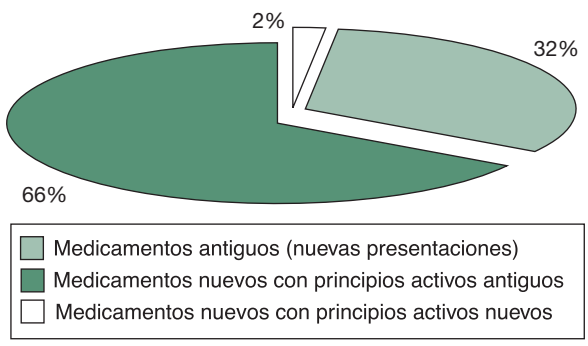

## PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



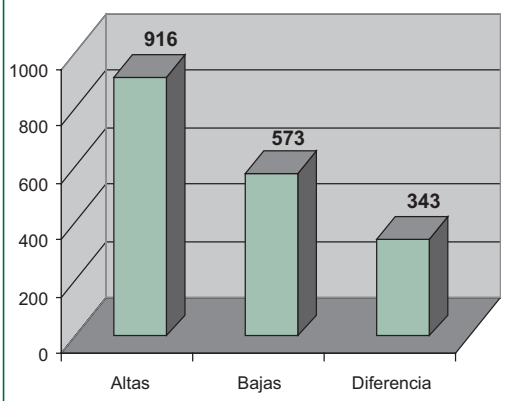

## COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



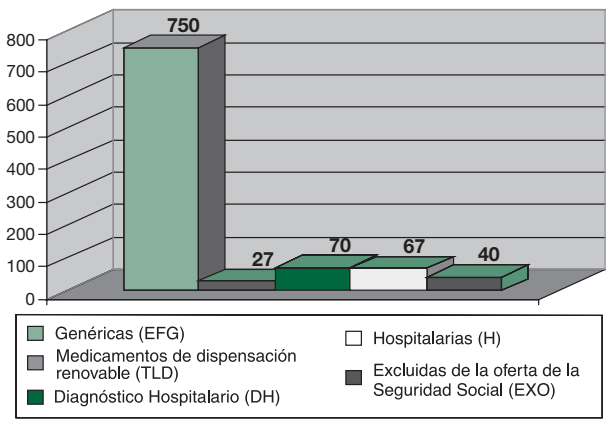

## NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS




## ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES




## PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



# MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013)

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | NP | 6955727 | AMOXICILINA RATIOPHARM EFG 1 G 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CA | 5,60 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955734 | AMOXICILINA RATIOPHARM EFG 1 G 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CA | 5,71 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955673 | AMOXICILINA RATIOPHARM EFG 500 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CA | 4,09 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955680 | AMOXICILINA RATIOPHARM EFG 500 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CA | 4,29 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955703 | AMOXICILINA RATIOPHARM EFG 750 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CA | 5,29 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955710 | AMOXICILINA RATIOPHARM EFG 750 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CA | 4,29 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6968116 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO RATIOPHARM EFG 500/125 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CR | 7,59 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955758 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO RATIOPHARM EFG 875/125 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CR | 7,48 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6955741 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO RATIOPHARM EFG 875/125 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01CR | 11,26 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6968123 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO RATIOPHARM EFG 250/62.5 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 1 FRASCO 100 ML (RATIOPHARM) | J01CR | 2,87 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6950067 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO SANDOZ EFG 500/125 MG 30 SOBRES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J01CR | 7,59 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6950081 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO SANDOZ EFG 875/125 MG 20 SOBRES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J01CR | 7,49 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6950098 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO SANDOZ EFG 875/125 MG 30 SOBRES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J01CR | 11,26 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6060216 | AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO SANDOZ EFG 2000/200 MG 10 VIALES POLVO (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J01CR | 22,30 € | R H | EFG EC |
| 366 | | 6933534 | ATORVASTATINA ZENTIVA EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.) | C10AA | 4,61 € | R | EFG |
| 366 | | 6933541 | ATORVASTATINA ZENTIVA EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.) | C10AA | 9,21 € | R | EFG |
| 366 | | 6933558 | ATORVASTATINA ZENTIVA EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.) | C10AA | 18,42 € | R | EFG |
| 366 | | 6933565 | ATORVASTATINA ZENTIVA EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.) | C10AA | 36,84 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6956328 | AUGMENTINE 500/125 MG 30 COMPRIMIDOS (GLAXO SMITHKLINE) | J01CR | 7,59 € | R | |
| 366 | | 6890554 | CANDESARTAN ALMUS EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.) | C09CA | 14,58 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6890691 | CANDESARTAN ALMUS EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.) | C09CA | 20,97 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6960738 | CANDESARTAN MYLAN EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | C09CA | 6,01 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6960745 | CANDESARTAN MYLAN EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | C09CA | 14,27 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6965023 | CANDESARTAN/HCTZ FORTE STADA GENERICOS EFG 32/25 MG 28 COMPRIMIDOS (STADA GENERICOS S.L) | C09DA | 20,97 € | R | EFG |
| 366 | | 6964859 | CANDESARTAN/HCTZ STADA GENERICOS EFG 32/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (STADA GENERICOS S.L) | C09DA | 20,97 € | R | EFG |
| 366 | | 6860243 | CEFUROXIMA AUROBINDO EFG 250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | J01DC | 5,81 € | R | EFG |
| 366 | | 6860298 | CEFUROXIMA AUROBINDO EFG 500 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | J01DC | 11,71 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6978382 | CEFUROXIMA SANDOZ EFG 250 MG 15 COMPRIMIDOS RECUB (BLISTER AL/AL) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J01DC | 7,26 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6978368 | CEFUROXIMA SANDOZ EFG 500 MG 15 COMPRIMIDOS RECUB (BLISTER AL/AL) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J01DC | 14,64 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6946749 | CEFUROXIMA STADA EFG 500 MG 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA S.L) | J01DC | 14,64 € | R | EFG |

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | NP | 6946756 | CEFUROXIMA STADA EFG 500 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA S.L) | J01DC | 19,51 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6947197 | CIPROFLOXACINO PENSA EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.) | J01MA | 1,58 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6947210 | CIPROFLOXACINO PENSA EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.) | J01MA | 2,31 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6945445 | CIPROFLOXACINO RATIO EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01MA | 1,58 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6945452 | CIPROFLOXACINO RATIO EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01MA | 2,31 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6945469 | CIPROFLOXACINO RATIO EFG 750 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01MA | 3,47 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6949719 | CIPROFLOXACINO TAUCIP EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIGMA TAU) | J01MA | 1,58 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6949702 | CIPROFLOXACINO TAUCIP EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SIGMA TAU) | J01MA | 2,31 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6953341 | CLAMOXYL 500 MG 20 CAPSULAS (GLAXO SMITHKLINE) | J01CA | 2,67 € | R | |
| 366 | NP | 6953358 | CLAMOXYL 500 MG 30 CAPSULAS (GLAXO SMITHKLINE) | J01CA | 3,43 € | R | |
| 366 | | 6960004 | CLARITROMICINA ONEDOSE EFG 500 MG 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO (ONEDOSE PHARMA) | J01FA | 0,87 € | R | UNI-D EFG |
| 366 | NP | 6956045 | CLARITROMICINA RATIOPHARM EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM) | J01FA | 6,93 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6915257 | CLARITROMICINA TEVAGEN EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.) | J01FA | 12,47 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6954904 | CLOPIDOGREL ALTER EFG 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER) | B01AC | 30,04 € | R | CPD EFG |
| 366 | NP | 6917206 | CLOPIDOGREL APOTEX 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (APOTEX ESPAÑA S.L.) | B01AC | 30,04 € | R | CPD |
| 366 | NP | 6955321 | DOSIL 100 MG 14 CAPSULAS (SESDERMA) | J01AA | 3,47 € | R | |
| 366 | NP | 6036631 | ENALAPRIL CINFA 10 MG 500 COMPRIMIDOS (CINFA) | C09AA | 30,45 € | R | EC |
| 366 | NP | 6058428 | ENALAPRIL CINFA EFG 20 MG 500 COMPRIMIDOS (CINFA) | C09AA | 26,14 € | R | EFG EC |
| 366 | NP | 6058435 | ENALAPRIL CINFA EFG 5 MG 500 COMPRIMIDOS (CINFA) | C09AA | 11,62 € | R | EFG EC |
| 366 | | 6932605 | ESCITALOPRAM ALMUS EFG 15 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.) | N06AB | 26,37 € | R | AR EFG |
| 366 | NP | 6921265 | ESCITALOPRAM TEVA EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.) | N06AB | 35,17 € | R | AR EFG |
| 366 | NP | 6977873 | ESOMEPRAZOL SANDOZ EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | A02BC | 25,13 € | R | EFG |
| 366 | N | 6870860 | FAMPYRA 10 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (BIOGEN IDEC IBERIA, S.L.) | N07XX | 157,75 € | R H | |
| 366 | N | 6870884 | FAMPYRA 10 MG 56 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (BIOGEN IDEC IBERIA, S.L.) | N07XX | 272,95 € | R H | |
| 366 | | 6672907 | FERMED EFG 20 MG/ML 5 AMPOLLAS 5 ML (MEDICE ARZNEIMITTEL) | B03AC | 0,00 € | R H | EFG |
| 366 | | 6902738 | FLUCONAZOL COMBIX EFG 100 MG 7 CAPSULAS (COMBIX S.L.) | J02AC | 15,08 € | R | EFG |
| 366 | | 6902752 | FLUCONAZOL COMBIX EFG 150 MG 1 CAPSULA (COMBIX S.L.) | J02AC | 3,22 € | R | EFG |
| 366 | | 6902769 | FLUCONAZOL COMBIX EFG 200 MG 7 CAPSULAS (COMBIX S.L.) | J02AC | 30,18 € | R | EFG |
| 366 | | 6636305 | FLUVASTATINA KERN PHARMA EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (KERN PHARMA) | C10AA | 20,01 € | R | TLD EFG |
| 366 | NP | 6943243 | FOSTER NEXTHALER 6/100 MCG/DOSIS POLVO 1 INHALADOR 120 DOSIS (CHIESI ESPAÑA) | R03AK | 54,33 € | R | AR |
| 366 | NP | 6957516 | FURANTOINA 50 MG 21 COMPRIMIDOS (ERN) | J01XE | 2,15 € | R | |
| 366 | NP | 6957523 | FURANTOINA 50 MG 42 COMPRIMIDOS (ERN) | J01XE | 2,89 € | R | |
| 366 | NP | 6058459 | FUROSEMIDA CINFA EFG 40 MG 500 COMPRIMIDOS (CINFA) | C03CA | 29,28 € | R | EFG EC |
| 366 | | 6972823 | GALANTAMINA CINFA EFG 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (CINFA) | N06DA | 23,12 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6972830 | GALANTAMINA CINFA EFG 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (CINFA) | N06DA | 46,24 € | R | CPD EFG |

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | | 6972847 | GALANTAMINA CINFA EFG 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (CINFA) | N06DA | 69,36 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6967560 | GALANTAMINA COMBIX EFG 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.) | N06DA | 46,24 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6967584 | GALANTAMINA COMBIX EFG 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.) | N06DA | 69,36 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6967553 | GALANTAMINA COMBIX EFG 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (COMBIX S.L.) | N06DA | 23,12 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6968574 | GALANTAMINA STADA EFG 16 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (STADA S.L) | N06DA | 46,24 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6968628 | GALANTAMINA STADA EFG 24 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (STADA S.L) | N06DA | 69,36 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6968550 | GALANTAMINA STADA EFG 8 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (STADA S.L) | N06DA | 23,12 € | R | CPD EFG |
| 366 | NP | 6940211 | GLOBUCE 750 MG 14 COMPRIMIDOS (SIGMA TAU) | J01MA | 3,47 € | R | |
| 366 | N | 6772041 | GRIPAVICKS 10 SOBRES (VICKS) | R05X | 6,24 € | | |
| 366 | | 6980781 | HEXYON 1 JERINGA PRECARGADA 0,5 ML (2 AGUJAS) (SANOFI PASTEUR MSD) | J07CA | 81,18 € | FR R | EXO |
| 366 | | 6061404 | HEXYON 10 JERINGAS PRECARGADAS 0,5 ML (20 AGUJAS) (SANOFI PASTEUR MSD) | J07CA | 632,52 € | FR R | EXO EC |
| 366 | | 6641262 | HIERRO SACAROSA FME EFG 20 MG/ML 5 AMPOLLAS 5 ML (FRESENIUS MEDICAL CARE) | B03AC | – | R H | EFG |
| 366 | NP | 6057216 | IBUPROFENO CINFA EFG 600 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA) | M01AE | 15,90 € | R | EFG EC |
| 366 | | 6875056 | LEFLUNOMIDA MYLAN EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS RECUB (AL/AL) (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | L04AA | 26,96 € | R | CPD AR EFG |
| 366 | | 6875087 | LEFLUNOMIDA MYLAN EFG 20 MG 30 COMPRIMIDOS RECUB (AL/AL) (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | L04AA | 53,94 € | R | CPD AR EFG |
| 366 | | 6857946 | LEVETIRACETAM AUROBINDO EFG 100 MG/ML SOLUCION ORAL 300 ML (JERINGA 10 ML) (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N03AX | 56,64 € | R | AR EFG |
| 366 | NP | 6966594 | LEVETIRACETAM STADA EFG 1000 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA S.L) | N03AX | 109,15 € | R | AR EFG |
| 366 | NP | 6981436 | LEVOFLOXACINO TEVA EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.) | J01MA | 26,88 € | R | EFG |
| 366 | | 6660256 | LINELLE DIARIO EFG 100/20 MCG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) (TEVA PHARMA S.L.U.) | G03AA | 5,93 € | R | EFG |
| 366 | | 6660263 | LINELLE DIARIO EFG 100/20 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) (TEVA PHARMA S.L.U.) | G03AA | 16,78 € | R | EFG |
| 366 | | 6679067 | LINELLE EFG 100/20 MCG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.) | G03AA | 5,93 € | R | EFG |
| 366 | | 6679081 | LINELLE EFG 100/20 MCG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.) | G03AA | 16,78 € | R | EFG |
| 366 | | 6974957 | LORMETAZEPAM SANDOZ EFG 1 MG 30 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N05CD | 2,01 € | P | EFG |
| 366 | | 6974964 | LORMETAZEPAM SANDOZ EFG 2 MG 20 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N05CD | 2,31 € | P | EFG |
| 366 | | 6982020 | MANTINEX EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS (QUALIGEN S.L.) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6982037 | MANTINEX EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS (QUALIGEN S.L.) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6981344 | MEMANTINA CINFA EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS (CINFA) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6981351 | MEMANTINA CINFA EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS (CINFA) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | NP | 6981580 | MEMANTINA KERN PHARMA EFG 10 MG/ML SOLUCION ORAL 100 ML (KERN PHARMA) | N06DX | 134,94 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6983942 | MEMANTINA RATIOPHARM EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6983928 | MEMANTINA RATIOPHARM EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6982044 | MEMANTINA SANDOZ FARMACEUTICA EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | | 6982051 | MEMANTINA SANDOZ FARMACEUTICA EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6982075 | MEMANTINA STADA GENERICOS EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS (STADA GENERICOS S.L) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6982068 | MEMANTINA STADA GENERICOS EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS (STADA GENERICOS S.L) | N06DX | 144,32 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6914915 | METOTREXATO ACCORD EFG 25 MG/ML 1 VIAL 2 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.) | L01BA | 3,12 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6914922 | METOTREXATO ACCORD EFG 25 MG/ML 1 VIAL 20 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.) | L01BA | 23,17 € | R H | EFG |
| 366 | | 6914953 | METOTREXATO ACCORD EFG 25 MG/ML 1 VIAL 40 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.) | L01BA | 46,33 € | R H | EFG |
| 366 | | 6896310 | MIRTAZAPINA AUROBINDO EFG 15 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N06AX | 8,54 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6896341 | MIRTAZAPINA AUROBINDO EFG 15 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N06AX | 17,08 € | R | AR EFG |
| 366 | NP | 6896402 | MIRTAZAPINA AUROBINDO EFG 30 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N06AX | 17,08 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6646038 | MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG 15 MG 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (BLISTER) (KERN PHARMA) | N06AX | 8,54 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6646052 | MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG 30 MG 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (BLISTER) (KERN PHARMA) | N06AX | 17,08 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6913017 | MONTELUKAST AUROBINDO EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | R03DC | 21,06 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6913857 | MONTELUKAST AUROBINDO EFG 4 MG 28 COMPRIMIDOS MASTICABLES (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | R03DC | 21,06 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6914076 | MONTELUKAST AUROBINDO EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS MASTICABLES (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | R03DC | 21,06 € | R | AR EFG |
| 366 | | 6971895 | NEVIRAPINA SANDOZ EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | J05AG | 153,25 € | R H | EFG |
| 366 | N | 6826874 | NULOJIX 250 MG 2 VIALES POLVO CONCENTRADO PERFUSION (BRISTOL MYERS SQUIBB) | L04AA | 898,47 € | FR R H | EXO |
| 366 | | 6934616 | OLANZAPINA AUROBINDO EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N05AH | 53,00 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6934609 | OLANZAPINA AUROBINDO EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N05AH | 106,00 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6934586 | OLANZAPINA AUROBINDO EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N05AH | 13,25 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6934562 | OLANZAPINA AUROBINDO EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N05AH | 26,49 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6934593 | OLANZAPINA AUROBINDO EFG 7.5 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | N05AH | 79,49 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6931813 | OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (COMBIX S.L.) | N05AH | 106,00 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6931806 | OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (COMBIX S.L.) | N05AH | 53,00 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6931790 | OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (COMBIX S.L.) | N05AH | 26,46 € | R | AR EFG CPD75 |
| 366 | | 6971369 | OMEPRAZOL SANDOZ 40 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | A02BC | 4,15 € | R | |
| 366 | NP | 6654903 | PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX EFG 40 MG 14 COMP GASTRORRESISTENTES (BLISTER) (COMBIX S.L.) | A02BC | 9,21 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6978696 | PANTOPRAZOL SANDOZ EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | A02BC | 9,21 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6978689 | PANTOPRAZOL SANDOZ EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | A02BC | 18,42 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6984352 | PECTOX LISINA 2.7 G 8 SOBRES (ITALFARMACO) | R05CB | 4,85 € | R | EXO |
| 366 | NP | 6941263 | PEPTICUM EFG 20 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (MEDINSA) | A02BC | 2,42 € | R | EFG |

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | | 6972441 | PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG 2/0.625 MG 30 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | C09BA | 8,82 € | R | EFG |
| 366 | | 6972366 | PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG 4/1.25 MG 30 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | C09BA | 17,73 € | R | EFG |
| 366 | N | 6953211 | PICATO 150 MCG/G GEL TOPICO 3 TUBOS UNIDOSIS 0.47 G (LEO PHARMA) | D06BX | 105,22 € | FR R | |
| 366 | N | 6953204 | PICATO 500 MCG/G GEL TOPICO 2 TUBOS UNIDOSIS 0.47 G (LEO PHARMA) | D06BX | 109,45 € | FR R | |
| 366 | | 6924105 | PIOGLITAZONA AUROBINDO EFG 30 MG 28 COMPRIMIDOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | A10BG | 30,08 € | R | CPD AR EFG |
| 366 | | 6924112 | PIOGLITAZONA AUROBINDO EFG 30 MG 56 COMPRIMIDOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | A10BG | 60,20 € | R | CPD AR EFG |
| 366 | | 6928318 | PROPOFOL SANDOZ EFG 10 MG/ML 5 VIALES 20 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N01AX | 10,77 € | R H | EFG |
| 366 | | 6928325 | PROPOFOL SANDOZ EFG 10 MG/ML 1 VIAL 50 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N01AX | 5,39 € | R H | EFG |
| 366 | | 6928332 | PROPOFOL SANDOZ EFG 10 MG/ML 1 VIAL 100 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N01AX | 10,77 € | R H | EFG |
| 366 | | 6928349 | PROPOFOL SANDOZ EFG 20 MG/ML 1 VIAL 50 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N01AX | 10,77 € | R H | EFG |
| 366 | NP | 6957196 | RABEPRAZOL MABO EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (MABO FARMA) | A02BC | 24,37 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6058381 | RANITIDINA CINFA EFG 150 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA) | A02BA | 45,07 € | R | EFG EC |
| 366 | NP | 6058398 | RANITIDINA CINFA EFG 300 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA) | A02BA | 90,02 € | R | EFG EC |
| 366 | NP | 6973059 | RIVASTIGMINA STADA EFG 4.6 MG/24 H 30 PARCHES TRANSDERMICOS 9 MG (STADA S.L) | N06DA | 68,56 € | R | CPD EFG |
| 366 | NP | 6973073 | RIVASTIGMINA STADA EFG 4.6 MG/24 H 60 PARCHES TRANSDERMICOS 9 MG (STADA S.L) | N06DA | 137,13 € | R | CPD EFG |
| 366 | NP | 6973097 | RIVASTIGMINA STADA EFG 9.5 MG/24 H 60 PARCHES TRANSDERMICOS 18 MG (STADA S.L) | N06DA | 137,13 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6973103 | RIVASTIGMINA TEVA EFG 4.6 MG/24 H 30 PARCHES TRANSDERMICOS 9 MG (TEVA PHARMA S.L.U.) | N06DA | 68,56 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6973110 | RIVASTIGMINA TEVA EFG 4.6 MG/24 H 60 PARCHES TRANSDERMICOS 9 MG (TEVA PHARMA S.L.U.) | N06DA | 137,13 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6973127 | RIVASTIGMINA TEVA EFG 9.5 MG/24 H 60 PARCHES TRANSDERMICOS 18 MG (TEVA PHARMA S.L.U.) | N06DA | 137,13 € | R | CPD EFG |
| 366 | | 6967010 | RIZATRIPTAN FLAS CINFA EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (CINFA) | N02CC | 8,96 € | R | EFG |
| 366 | | 6967027 | RIZATRIPTAN FLAS CINFA EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (CINFA) | N02CC | 26,40 € | R | EFG |
| 366 | | 6966020 | RIZATRIPTAN FLAS KERN PHARMA EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (KERN PHARMA) | N02CC | 8,96 € | R | EFG |
| 366 | | 6966037 | RIZATRIPTAN FLAS KERN PHARMA EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (KERN PHARMA) | N02CC | 26,40 € | R | EFG |
| 366 | | 6846032 | RIZATRIPTAN MAX MYLAN EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | N02CC | 8,96 € | R | |
| 366 | | 6846063 | RIZATRIPTAN MAX MYLAN EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | N02CC | 26,40 € | R | |
| 366 | | 6916827 | RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (RATIOPHARM) | N02CC | 26,40 € | R | EFG |
| 366 | | 6841600 | RIZATRIPTAN SANDOZ EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | N02CC | 8,96 € | R | EFG |

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | | 6873700 | RIZATRIPTAN STADA EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (STADA S.L) | N02CC | 8,96 € | R | EFG |
| 366 | | 6873717 | RIZATRIPTAN STADA EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (STADA S.L) | N02CC | 26,40 € | R | EFG |
| 366 | | 6837870 | RIZATRIPTAN TEVA EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEVA PHARMA S.L.U.) | N02CC | 26,40 € | R | EFG |
| 366 | | 6809150 | SILDENAFILO CINFAMED EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (CINFA) | G04BE | 25,29 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6809167 | SILDENAFILO CINFAMED EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (CINFA) | G04BE | 46,52 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6809174 | SILDENAFILO CINFAMED EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (CINFA) | G04BE | 15,45 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6809204 | SILDENAFILO CINFAMED EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (CINFA) | G04BE | 14,05 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6809235 | SILDENAFILO CINFAMED EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (CINFA) | G04BE | 28,10 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6809242 | SILDENAFILO CINFAMED EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (CINFA) | G04BE | 52,64 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6918463 | SILDENAFILO PENSA EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES (PENSA PHARMA S.A.) | G04BE | 26,54 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6918470 | SILDENAFILO PENSA EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES (PENSA PHARMA S.A.) | G04BE | 49,95 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6918449 | SILDENAFILO PENSA EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES (PENSA PHARMA S.A.) | G04BE | 23,42 € | R | EXO EFG |
| 366 | | 6918456 | SILDENAFILO PENSA EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES (PENSA PHARMA S.A.) | G04BE | 43,77 € | R | EXO EFG |
| 366 | NP | 6072752 | SIMVASTATINA CINFA EFG 10 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA) | C10AA | 17,13 € | R | EFG EC |
| 366 | NP | 6072837 | SIMVASTATINA CINFA EFG 20 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA) | C10AA | 27,04 € | R | EFG EC |
| 366 | NP | 6058787 | SIMVASTATINA CINFA EFG 40 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA) | C10AA | 25,06 € | R | TLD EFG EC |
| 366 | | 6923290 | TAMSULOSINA AUROBINDO EFG 0.4 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | G04CA | 10,96 € | R | EFG |
| 366 | | 6960516 | TEBARAT 0.05% COLIRIO 20 MONODOSIS SOLUCION 0.25 ML (SALVAT) | S01GX | 15,25 € | R | |
| 366 | NP | 6965252 | TEMOZOLOMIDA SUN EFG 5 MG 5 CAPSULAS (BLISTER) (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN) | L01AX | 13,99 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6965238 | TEMOZOLOMIDA SUN EFG 20 MG 5 CAPSULAS (BLISTER) (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN) | L01AX | 55,98 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6964620 | TEMOZOLOMIDA SUN EFG 180 MG 5 CAPSULAS (BLISTER) (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN) | L01AX | 503,82 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6965191 | TEMOZOLOMIDA SUN EFG 100 MG 5 CAPSULAS (BLISTER) (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN) | L01AX | 279,90 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6965207 | TEMOZOLOMIDA SUN EFG 140 MG 5 CAPSULAS (BLISTER) (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN) | L01AX | 391,86 € | R | EFG |
| 366 | NP | 6966488 | TIORFAN LACTANTES 10 MG 16 SOBRES (FERRER INTERNACIONAL) | A07XA | 10,24 € | R | EXO |
| 366 | NP | 6966495 | TIORFAN NIÑOS 30 MG 16 SOBRES (FERRER INTERNACIONAL) | A07XA | 10,24 € | R | EXO |
| 366 | | 6503522 | TOBREXAN 0.3% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 4 ML (ALCON CUSI) | S01AA | 3,75 € | R | |
| 366 | NP | 6975091 | TRAMADOL/PARACETAMOL APOTEX EFG 37.5/325 MG 20 COMPRIMIDOS (BLISTER) (APOTEX ESPAÑA S.L.) | N02AX | 3,70 € | R | EFG |
| 366 | | 6968741 | TRAMADOL/PARACETAMOL COMBIX EFG 37.5/325 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.) | N02AX | 3,70 € | R | EFG |
| 366 | | 6837603 | TRIESENCE 40 MG/ML 1 VIAL 1 ML (ALCON CUSI) | S01BA | 101,47 € | R H | |
| 366 | | 6057056 | VALSARTAN AUROBINDO EFG 160 MG 280 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U.) | C09CA | 105,91 € | R | EFG EC |
| 366 | NP | 6979112 | VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG 320/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER) | C09DA | 23,96 € | R | EFG |

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| PAM | NP | CÓDIGO | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | G. TER. | PRECIO (€) | DISP. | TIPO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 366 | | 6627860 | VINORELBINA SANDOZ EFG 10 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 1 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | L01CA | 9,83 € | FR R H | EFG |
| 366 | | 6628966 | VINORELBINA SANDOZ EFG 10 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 5 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.) | L01CA | 49,17 € | FR R H | EFG |
| 366 | N | 6969472 | ZALTRAP 25 MG/ML 1 VIAL 4 ML (SANOFI AVENTIS) | L01XX | 468,95 € | FR R H | |
| 366 | N | 6969526 | ZALTRAP 25 MG/ML 1 VIAL 8 ML (SANOFI AVENTIS) | L01XX | 890,15 € | FR R H | |
| 366 | NP | 6956311 | ZINNAT 250 MG 10 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE) | J01DC | 4,89 € | R | |
| 366 | NP | 6953310 | ZINNAT 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GLAXO SMITHKLINE) | J01DC | 9,76 € | R | |
| 366 | NP | 6953327 | ZINNAT 500 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GLAXO SMITHKLINE) | J01DC | 19,51 € | R | |
| 366 | | 6961032 | ZOLMITRIPTAN FLAS COMBIX EFG 2.5 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (COMBIX S.L.) | N02CC | 22,09 € | R | EFG |

### SIGLAS EMPLEADAS

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

## MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013)

| CÓDIGO | | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | FECHA |
|---|---|---|---|
| 6568156 | | ACIPHEX 10 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (JANSSEN-CILAG) | 8-2013 |
| 6568163 | | ACIPHEX 20 MG 14 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (JANSSEN-CILAG) | 8-2013 |
| 6568170 | | ACIPHEX 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (JANSSEN-CILAG) | 8-2013 |
| 6972533 | | ATOVACUONA/HIDROCLORURO DE PROGUANIL MYLAN EFG 100/250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | 8-2013 |
| 6773352 | | CANDESARTAN MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS | 8-2013 |
| 6773383 | | CANDESARTAN MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS | 8-2013 |
| 7810391 | | CETRAXAL 500 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 100 ML (SALVAT) | 8-2013 |
| 6839799 | | DURACEF 250 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 1 FRASCO 60 ML (JUSTE) | 8-2013 |
| 6271094 | | DURACEF 250 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 20 FRASCOS 60 ML (JUSTE) | 8-2013 |
| 9599409 | | EMOVATE 0.05% CREMA 30 G (CANTABRIA) | 8-2013 |
| 8828296 | | GOBEMICINA 1 G 1 VIAL + 1 AMPOLLA DISOLVENTE 4 ML (NORMON) | 8-2013 |
| 7654384 | | GOBEMICINA 250 MG 1 VIAL + 1 AMPOLLA DISOLVENTE 2 ML (NORMON) | 8-2013 |
| 7654469 | | GOBEMICINA 500 MG 1 VIAL + 1 AMPOLLA DISOLVENTE 4 ML (NORMON) | 8-2013 |
| 6619094 | | IRBESARTAN MYLAN EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.) | 8-2013 |
| 6737941 | | LATANOPROST/TIMOLOL ANGELINI 0.5/0.005% COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 2.5 ML (ANGELINI | 8-2013 |
| 6737958 | | LATANOPROST/TIMOLOL ANGELINI 0.5/0.005% COLIRIO 3 FRASCOS SOLUCION 2.5 ML (ANGELINI | 8-2013 |
| 7888512 | | MINOCIN 100 MG 12 CAPSULAS (TEOFARMA S.R.L (ITALIA)) | 8-2013 |

## MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013) *(Continuación)*

| CÓDIGO | | NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO | FECHA |
|---|---|---|---|
| 7904939 | | MYAMBUTOL 400 MG 100 GRAGEAS (TEOFARMA S.R.L (ITALIA)) | 8-2013 |
| 6527023 | | PRADAXA 110 MG 10 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6526941 | | PRADAXA 110 MG 30 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6526866 | | PRADAXA 110 MG 60 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6833582 | | PRADAXA 150 MG 60 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6527207 | | PRADAXA 75 MG 10 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6527368 | | PRADAXA 75 MG 30 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6527443 | | PRADAXA 75 MG 60 CAPSULAS (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA) | 8-2013 |
| 6981290 | | TELMISARTAN MABO EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (MABO FARMA) | 8-2013 |
| 6061435 | | TELMISARTAN MABO EFG 20 MG 98 COMPRIMIDOS (MABO FARMA) | 8-2013 |
| 6981306 | | TELMISARTAN MABO EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS (MABO FARMA) | 8-2013 |
| 6061442 | | TELMISARTAN MABO EFG 40 MG 98 COMPRIMIDOS (MABO FARMA) | 8-2013 |
| 6981405 | | TELMISARTAN MABO EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS (MABO FARMA) | 8-2013 |
| 6061466 | | TELMISARTAN MABO EFG 80 MG 98 COMPRIMIDOS (MABO FARMA) | 8-2013 |
| 6976517 | | TOLUCOMBI EFG 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (KRKA FARMACEUTICA S.L.) | 8-2013 |
| 6965504 | | ZIPRASIDONA TEVA EFG 20 MG 56 CAPSULAS (TEVA PHARMA S.L.U.) | 8-2013 |
| 6965610 | | ZIPRASIDONA TEVA EFG 40 MG 56 CAPSULAS (TEVA PHARMA S.L.U.) | 8-2013 |
| 6965726 | | ZIPRASIDONA TEVA EFG 60 MG 56 CAPSULAS (TEVA PHARMA S.L.U.) | 8-2013 |
| 6965849 | | ZIPRASIDONA TEVA EFG 80 MG 56 CAPSULAS (TEVA PHARMA S.L.U.) | 8-2013 |

## MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS AGOSTO-SEPTIEMBRE 2013

### CAMBIO DE PRECIO Y CODIGO NACIONAL

| CN Nuevo | PRECIO | NOMBRE Y PRESENTACIÓN | CN Antiguo |
|---|---|---|---|
| 654808 | 7,38 | CETRAXAL SUSPENSION, 1 FRASCO DE 100 ML | 781039 |
| 680784 | 30,29 | ELIQUIS 2,5MG 20 COMPRIMIDOS | 654803 |
| 680797 | 90,86 | ELIQUIS 2,5MG 60 COMPRIMIDOS | 654804 |
| 654824 | 3,97 | EMOVATE CREMA, 1 TUBO DE 30 G | 959940 |
| 654821 | 1,09 | GOBEMICINA 1G INYECTABLE , 1 VIAL | 882829 |
| 654820 | 0,76 | GOBEMICINA 250 MG INYECTABLE , 1 VIAL | 765438 |
| 654823 | 0,98 | GOBEMICINA 500 MG INYECTABLE , 1 VIAL | 765446 |
| 671951 | 8,66 | LUMINAL 10 AMPOLLAS INYECTABLE | 654805 |
| 654819 | 4,93 | MINOCIN 100 MG CAPSULAS, 12 CÁPSULAS | 788851 |
| 654787 | 10,65 | MYAMBUTOL 400 MG, 100 COMPRIMIDOS | 790493 |
| 654796 | 45,43 | PRADAXA 75 MG CAPSULAS DURAS, 30 CÁPSULAS | 652736 |
| 654799 | 15,14 | PRADAXA 110 MG CAPSULAS DURAS, 10 CÁPSULAS | 652702 |
| 654800 | 45,43 | PRADAXA 110 MG CAPSULAS DURAS, 30 CÁPSULAS | 652694 |
| 654801 | 90,86 | PRADAXA 110 MG CAPSULAS DURAS, 60 CÁPSULAS | 652686 |
| 654802 | 90,86 | PRADAXA 150 MG CAPSULAS DURAS, 60 CÁPSULAS | 683358 |
| 654795 | 15,14 | PRADAXA 75 MG CAPSULAS DURAS, 10 CÁPSULAS | 652720 |
| 654797 | 90,86 | PRADAXA 75 MG CAPSULAS DURAS, 60 CÁPSULAS | 652744 |
| 667963 | 99,24 | TARGIN 20/10MG 56 COMPRIMIDOS | 654783 |

**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 |
| 697253 Atovacuona/Proguanil Mylan | Suspensión judicial de comercialización. |
| 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 Blastoestimulian 10 ovulos | Exclusión SNS. No facturable 1 junio 2013 |
| 672703 Bleomicina Mylan 15.000 ui 1 vial | Paso a Hospitalaria. No facturable enero 2014 |
| 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 |
| 747667 Cipralex 5 mg 14 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 747790 Cipralex 5mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 747287 Cipralex 10 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 750026 Cipralex 15 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 749986 Cipralex 20 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 659079 Cipralex Gotas | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 658125 Citrel 40 mg 14 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013 |
| 672841 Clopidogrel Actavis 75mg 50 compr | Inclusión SNS. Facturable 1 julio 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 |
| 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 |
| 672373 Dretine 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 669632 Dretine 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 672371 Dretine 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668023 Dretine 3x21comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 672370 Dretinelle 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668019 Dretinelle 3x21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668050 Dretinelle 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 672372 Dretinelle 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |

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

| MEDICAMENTO | ACTUAL |
|---|---|
| 668005 Drosiane 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668006 Drosiane 3x21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668041 Drosiane diario 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668040 Drosiane diario 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668001 Drosianelle 3x21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668000 Drosianelle 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668036 Drosianelle Diario 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668035 Drosianelle diario 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668066 Drosure diario 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668065 Drosure diario 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668031 Drosure 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668032 Drosure 3x21comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668028 Drosurelle 3x21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668027 Drosurelle 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668073 Drosurelle diario 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668074 Drosurelle diario 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 661615 Ekistol 100 mg 56 comprimidos | Paso a DH y visado a partir 1 octubre 2013 |
| 661616 Ekistol 50 mg 56 comprimidos | Paso a DH y visado a partir 1 octubre 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 |
| 978080 Emconcor 5 mg 30 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 noviembre 2013 |
| 734582 Esertia 15 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 734616 Esertia 10 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 734665 Esertia 5 mg 14 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 734673 Esertia 5 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 734533 Esertia 20 mg 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 673257 Famciclovir Actavis 125 mg 10 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 673258 Famciclovir 250 mg 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 673258 Famcicloir Actavis 30 mg 60 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 850669 Febrectal 20 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 noviembre 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 |
| 669107 Gliclazida Actavis 30 mg 60 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 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 |
| 650181 Inspra 25 mg 30 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 noviembre 2013 |
| 650179 Inspra 50 mg 30 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 noviembre 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 |
| 683038 Liofora diario 3x28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 656005 Liofora diario 28 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 656006 Liofora 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 683040 Liofora 3x21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 668095 Miacalcic 200 ui nasal, 14 dosis | Suspensión temporal alerta sanitaria |
| 756478 Miacalcic 200 ui nasal, 2 envases 14 dosis | Suspensión temporal alerta sanitaria |

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

| MEDICAMENTO | ACTUAL |
|---|---|
| 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 onicoset pomada | Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013 |
| 672939 Myolastan 50 mg 30 comprimidos | Suspensión temporal alerta sanitaria 1 julio 2013 |
| 665612 Myolastan 50 mg 30 comprimidos | Suspensión temporal alerta sanitaria 1 julio 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 |
| 708651 Odrik 2 mg 28 capsulas | Exclusión SNS. No facturable febrero de 2014 |
| 709212 Odrik 0.5 mg 28 capsulas | Exclusión SNS. No facturable febrero de 2014 |
| 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 Pantoprazol Alter 40 mg 14 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013 |
| 888115 Parafludeten 1 g granulado | Exclusión SNS. No facturable 1 noviembre 2013 |
| 672114 Perindoprilo Actavis 4 mg 30 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable febrero de 2014 |
| 661880 Perindoprilo Actavis 8 mg 30 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable febrero de 2014 |
| 958637 Placinoral 2 mg 30 comprimidos | Facturable SNS. |
| 660454 Pletal 100 mg 56 comprimidos | Paso a DH y visado a partir 1 octubre 2013 |
| 660455 Pletal 50 mg 56 comprimidos | Paso a DH y visado a partir 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 |
| 910075 Prozac 20 mg 14 compr disper | Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2014 |
| 910091 Prozac 20 mg 28 compr disper | Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2014 |
| 982231Prozac 20 mg 14 capsulas | Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2014 |
| 759811 Prozac 20 mg 28 capsulas | Exclusión SNS. No facturable 1 enero 2014 |
| 661699 Quetiapina Actavis 200 mg 60 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 661697 Quetiapina Actavis 100 mg 60 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 661701 Quetiapina Actavis 300 mg 60 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 661695 Quetiapina Actavis 25 mg 6 compr | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 694806 Quetiapina Ur 50 mg 10 comprimidos | Suspensión Judicial Comercialización. Junio 2013 |
| 694807 Quetiapina Ur 50 mg 60 comprimidos | Suspensión Judicial Comercialización. Junio 2013 |
| 694808 Quetiapina Ur 400 mg 60 comprimidos | Suspensión Judicial Comercialización. Junio 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 |
| 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 |

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

| MEDICAMENTO | ACTUAL |
|---|---|
| 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 |
| 665081 Valsartan cardio Mylan 40 mg 14 capsulas | Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2014 |
| 939223 Voltaren 6 ampollas 3 ml | Exclusión SNS. No facturable 1 septiembre 2013 |
| 684617 Votubia 5 mg 30 comprimidos | Aportación reducida sin cupón precinto |
| 684619 Votubia 2.5 mg 30 comprimidos | Aportación reducida sin cupón precinto |
| 682906 Xgeva 120 mg 1 vial inyectable | Paso dispensación hospitalaria sin cupón |
| 671396 Yira 21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 671404 Yira 3x21 comprimidos | Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013 |
| 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 |
| 687593 Ziprasidona MYLAN 40 mg, 14 cápsulas | Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2014 |
| 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 | |
| 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 |
|---|---|
| ACIDO FUSÍDICO ISDIN CREMA | AMIGERMOL |
| ADIRO 100 | ACIDO ACETILSALICÍLICO BAYFARMA 100 |
| ADIRO 300 | ACIDO ACETILSALICÍLICO BAYFARMA 300 |
| ADOPORT EFG | TACROLIMUS SANDOZ |
| AMISULPRIDA MYLAN PHARMACEUTICALS | MISULMYLAN |
| AMLODIPINO VIR PHARMA COMPRIMIDOS | AMLODIPINO URLABS (USO RACIONAL) |
| AZITROMICINA SANDOZ | AZITROMICINA LEK |
| CANESMED CREMA | CLOTRIMAZOL BAYFARMA |
| CICLOPIROX OLAMINA ISDIN | CICLONUTRAX |
| CIPROFLOXACINO RATIO (RATIOPHARM) | CIPROFLOXACINO DAVUR (DAVUR) |
| CIPROFLOXACINO TEVAGEN (TEVA PHARMA) | CIPROFLOXACINO RIMAFAR |
| FLUOXETINA RATIO CAPSULAS (RATIOPHARM) | FLUOXETINA TEVA (TEVA) |
| FOSFOMICINA CÁLCICA SOLUFOS | SOLUFOS |
| GLUCOSAMINA KERN PHARMA (KERN PHARMA) | GLUCOSAMINA BEXAL (BEXAL) |
| LISINOPRIL SANDOZ (SANDOZ) | LISINOPRIL ACOST (BEXAL) |
| LOSARTAN APOTEX | LOSARTAN LICONSA |

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

| NOMBRE ACTUAL | NOMBRE ANTERIOR |
|---|---|
| METAMIZOL TARBIS (TARBIS) | METAMIZOL GADUR (VEGAL) |
| MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA | SEDIONBEL FLAS |
| PANTOPRAZOL TEVAGEN (TEVA) | PANTOPRAZOL RIMAFAR (RIMAFAR) |
| PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX (COMBIX) | PANTOPRAZOL CUVE (PEREZ GIMENEZ) |
| PARACETAMOL CODEÍNA LEVEL | APIRETAL CODEÍNA |
| ROPIRINOL KRKA | ROPIRINOL SANDOZ |
| VALSARTAN KRKA | VALSACOR |
| VENLAFAXINA RETARD SANDOZ (SANDOZ) | VENLAFAXINA REATRD SALUTAS (BEXAL) |

**MODIFICACIONES DE LABORATORIO**

| NOMBRE DEL MEDICAMENTO | LABORATORIO ACTUAL |
|---|---|
| ANSATIPIN | PFIZER |
| CICLOCHEM | FERRER INTERNACIONAL |
| DUOCOVER | SANOFI-AVENTIS |
| HEMOVAS | FERRER INTERNACIONAL |
| IRENOR | PFIZER |
| JOSAMINA | FERRER INTERNACIONAL |
| SULFONA COMPRIMIDOS | ESTEVE |
| ZOLISTAN | FERRER INTERNACIONAL |

# 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 deprivación androgénica y para los que la quimioterapia no está todavía clínicamente indicada. Se administra junto con prednisona o prednisolona. |
| **APIXABAN** | **Elikis** | **Bristol Myers** | **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (≥ Clase 2 escala NYHA)"** |
| 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. |
| ARIPIPRAZOL | Abilify | Otsuka Pharmaceuticals | Episodios maníacos moderados o severos, en adolescentes de 13 años o más, con trastorno bipolar, durante un máximo de 12 semanas. |

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 *(Cont.)*

| PRINCIPIO ACTIVO | NOMBRE | LABORATORIO | INDICACIÓN |
|---|---|---|---|
| **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:<br>• Síndrome de Muckle-Wells (MWS),<br>• Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico, Cutáneo y Articular Crónico (CINCA),<br>• 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.<br>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<br>**Artritis idiopática juvenil sistémica activa: a partir de 2 años de edad que no han respondido a (AINEs) y corticosteroides sistémicos. Puede ser administrado como monoterapia o en combinación con metotrexato.** |
| **DARUNAVIR** | **Prezista** | **Janssen-Cilag** | • **Ampliación de indicación y nueva redacción:**<br>- Suspensión de 100 mg/ml: coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en adultos y niños previamente tratados con (TAR) a partir de los 3 años y con al menos 15 kg de peso<br>- 400 y 800 mg comprimidos: coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1 en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.<br>• Tt$^{o}$ infección VIH-1 en adultos naïve al tratamiento antirretroviral (TAR).<br>• Tt$^{o}$ infección VIH-1 en adultos previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir y que tienen una carga viral plasmática < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 106/l. A la hora de decidir iniciar el tratamiento con darunavir en pacientes adultos previamente tratados con TAR, la prueba genotípica debería dirigir el uso de darunavir. |
| 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$^{o}$ de niños y adultos con:<br>Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).<br>La evidencia de beneficio clínico se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones.<br>Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). |

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 *(Cont.)*

| PRINCIPIO ACTIVO | NOMBRE | LABORATORIO | INDICACIÓN |
|---|---|---|---|
| **ELTROMBOPAG** | **Revolade** | **Glaxo Smithkline** | **Adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) para el tratamiento de la trombocitopenia cuando el grado de trombocitopenia es el factor principal que impide el inicio o limita la capacidad para mantener un tratamiento antiviral completo basado en interferón.** |
| EPLERENONA | Elecor<br>Inspra | Almirall<br>Pfizer | Para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes adultos con insuficiencia cardiaca (crónica) de clase II de la NYHA y difusión sistólica ventricular izquierda (FEVE ≤ 30% añadido a la terapia estándar óptima. |
| ETORICOXIB | Arcoxia<br>Acoxxel<br>Exxiv | MSD<br>Faes Farma<br>Rovi | Tt$^{o}$ 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, |
| **EVEROLIMUS** | **Afinitor** | **Novartis Farmaceútica** | **Tt$^{o}$ de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.** |
| **GOLIMUMAB** | **Simponi** | **MSD** | **Colitis ulcerosa activa de moderada a severa en adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que no toleran o tienen contraindicaciones médicas a estos tratamientos.** |
| **IMATINIB** | **Glivec** | **Novartis** | **Tt$^{o}$ de pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph +) integrado con quimioterapia.** |
| INMUNOGLOBULINA HUMANA IV | Privigen | CSL Behring | 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). |
| LENALIDOMIDA | Revlimid | Celgene | Síndromes mielodisplásicos: Tt$^{o}$ anemia dependiente de transfusión producida por síndrome mielodisplásico de riesgo 1 bajo o intermedio asociado a una anormalidad citogenética de deleción 5q aislada, cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas. |

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 *(Cont.)*

| PRINCIPIO ACTIVO | NOMBRE | LABORATORIO | INDICACIÓN |
|---|---|---|---|
| **NATALIZUMAB** | **Tysabri** | **Biogen** | **En monoterapia como tratamiento modificador de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa para los siguientes grupos de pacientes: Adultos de 18 años de edad o mayores con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o acetato de glatiramero. Estos pacientes pueden definirse como aquellos que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta o acetato de glatiramero. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían el tratamiento y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RM) craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio. Los pacientes "no respondedores" pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.** |
| PEGINTERFERON ALFA 2B | Pegasys | Roche Farma | Hepatitis C crónica en pacientespediátricos 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 infeción crónica de la hepattitis 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" |
| **RANIBIZUMAB** | **Lucentis** | **Novartis** | **Tto de problemas visuales debido a una neovascularización coroidea (CNV) por miopía patológica (PM)** |
| RITUXIMAB | Mabthera | Roche Farma | Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica. En combinación con glucocorticoides está indicado para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeitis (granulomatosis de Wegener) grave y activa y poliangeitis microscópica. |
| RIVABIRINA | Rebetol | MSD | Tratamiento tripe en adultos, en combinación con boceprevir y peginterferón alfa-2b para el tratamiento de la infeción crónica de la hepattitis 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 |
|---|---|---|---|
| SAXAGLIPTINA | Onglyza | Bristol Myers Sqqib | 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 Sqqib | 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<br>**Ampliación indicación:**<br>**Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por Streptococcus pneumoniae en adultos mayores de 18 años.** |
| TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO | Viread | Gilead | Infección por hepatitis B.<br>Indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de resistencia del virus de la hepatitis B a lamivudina. |
| TOCILIZUMAB | Roactemra | Roche Farma | En combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de poliartritis juvenil idiopática (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad o mayores que han respondido inadecuadamente al tratamiento previo con metotrexato.<br>Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no es apropiado. |
| **USTEKINUMAB** | **Stelara** | **Janssen-Cilag** | **Artritis psoriásica: solo o en combinación con metrotexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FAMEs) ha sido inadecuada.** |
| VIRUS ENCEFALITIS 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 PAPILOMA HUMANO | Cervarix | Glaxo SmithKline | Prevención de lesiones genitales (cervicales, vulvares y vaginales) premalignas causadas por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH). |
| **ZONISAMIDA** | **Zonegran** | **Eisai** | **Crisis parciales, con o sin generalización secundaria: Tt° concomitante en el tratamiento de pacientes adolescentes y en niños a partir de 6 años de edad con crisis parciales, con o sin generalización secundaria** |

# PRINCIPIOS ACTIVOS

**ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA)**
(1) ACIDO ACETILSALICILICO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 362)
(1) ACIDO ACETILSALICILICO MADAUS (ROTTAPHARM S.L., PAM 360)
(1) ADIRO 100 EFG (BAYER HISPANIA S.L., PAM 361)
(1) ADIRO 300 EFG (BAYER HISPANIA S.L., PAM 362)

**ACITRETINA**
(1) ACITRETINA IFC EFG (CANTABRIA, PAM 362)

**ACLIDINIO,BROMURO**
▼(1) BRETARIS GENUAIR (MENARINI, PAM 360)
▼(1) EKLIRA GENUAIR (ALMIRALL S.A., PAM 360)

**AFLIBERCEPT**
▼(1) ZALTRAP (SANOFI AVENTIS, PAM 366)

**AMBROXOL**
(1) LIZIPADOL (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 361)

**AMOROLFINA**
(1) AMOROLFINA ISDIN (ISDIN, PAM 360)

**ATORVASTATINA**
(1) ATORVASTATINA ACTAVIS GROUP EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 361)
(1) ATORVASTATINA MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 361)
(1) ATORVASTATINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)
(1) ATORVASTATINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 364)
(1) ATORVASTATINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 365)
(1) ATORVASTATINA RANBAXYGEN EFG (RANBAXY, PAM 365)
(1) ATORVASTATINA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 366)

**ATOSIBAN**
(1) ATOSIBAN NORMON EFG (NORMON, PAM 362)

**AZELASTINA**
(1) TEBARAT (SALVAT, PAM 366)

**BELATACEPT**
▼(1) NULOJIX (BRISTOL MYERS SQUIBB, PAM 366)

**BISOPROLOL**
(2) BISOPROLOL/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)

**CANDESARTAN**
(1) CANDESARTAN ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 366)
(1) CANDESARTAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 366)
(1) CANDESARTAN RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)
(2) CANDESARTAN/HCTZ FORTE STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 366)
(2) CANDESARTAN/HCTZ STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 366)
(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 364)
(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 360)
(2) KARBICOMBI EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)
(1) KARBIS EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)

**CEFPODOXIMA-PROXETILO**
(1) CEFPODOXIMA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)

**CEFUROXIMA**
(1) CEFUROXIMA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)

**CICLOPIROX (DERMATOLOGICO)**
(1) CICLOPIROX OLAMINA SERRA (SERRA PAMIES, PAM 361)
(1) MICLAST (PIERRE FABRE IBERICA, PAM 361)

**CINITAPRIDA**
(1) CINITAPRIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 360)

**CIPROFLOXACINO (OFTALMICO)**
(1) CETRAFLUX (SALVAT, PAM 362)

**CISATRACURIO**
(1) CISATRACURIO HOSPIRA EFG (HOSPIRA, PAM 364)

**CITRICO,ACIDO**
(3) CITRAFLEET DIFARMED (DIFARMED, PAM 364)

**CLARITROMICINA**
(1) CLARITROMICINA ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 366)
(1) CLARITROMICINA UNIDIA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 360)
(1) CLARITROMICINA UNIDIA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)

**CLOPIDOGREL**
(1) CLOPIDOGREL CINFAMED EFG (CINFA, PAM 362)
(1) CLOPIDOGREL CURAXYS EFG (CURAXYS S.L., PAM 365)
(1) CLOPIDOGREL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)
(1) CLOPIDOGREL ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)

**CLORMADINONA**
(2) ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L., PAM 363)

**COLECALCIFEROL**
(1) VITAMINA D3 KERN PHARMA (KERN PHARMA, PAM 365)

**CONDROCITOS AUTOLOGOS**
(1) CHONDROCELECT (TIGENIX, PAM 363)

**DENOSUMAB**
▼(1) XGEVA (AMGEN, PAM 360)

**DESLORATADINA**
(1) DESLORATADINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)
(1) DESLORATADINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 361)
(1) DESLORATADINA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)

**DESOGESTREL**
(1) AZALIA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)
(2) DESOGESTREL/ETINILESTRADIOL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)

**DIACEREINA**
(1) DIACEREINA NORMON EFG (NORMON, PAM 360)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

## PRINCIPIOS ACTIVOS *(Cont.)*

**DIENOGEST**
(1) VISANNETTE (BAYER HISPANIA S.L., PAM 363)

**DIOSMINA**
(1) DIOSMINA PENSA PHARMA (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)

**DOCETAXEL**
(1) DOCETAXEL ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 361)

**DONEPEZILO**
(1) DONEPEZILO FLAS COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)
(1) DONEPEZILO FLAS PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 361)

**DORZOLAMIDA**
(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)
(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL STADA (STADA S.L, PAM 360)

**DOXAZOSINA**
(1) DOXAZOSINA NEO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)

**DROSPIRENONA**
(2) ARANKA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)
(2) ARANKELLE EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)
(2) DRELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)
(2) DROSPIL EFG (EFFIK, PAM 361)

**EMTRICITABINA**
▼(3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)

**ENALAPRIL**
(1) ACETENSIL EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)
(2) ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)

**ENTACAPONA**
(1) ENTACAPONA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 361)
(1) ENTACAPONA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)
(1) ENTACAPONE ORION (ORION CORPORATION, PAM 363)

**EPLERENONA**
(1) EPLERENONA CINFA EFG (CINFA, PAM 360)
(1) EPLERENONA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)
(1) EPLERENONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)
(1) EPLERENONA TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 364)
(1) EPLERENONA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)

**ESCITALOPRAM**
(1) ESCITALOPRAM ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)
(1) ESCITALOPRAM ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 366)
(1) ESCITALOPRAM ALTER EFG (ALTER, PAM 364)
(1) ESCITALOPRAM MEIJI EFG (TEDEC MEIJI FARMA, PAM 364)
(1) ESCITALOPRAM TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)
(1) ESCITALOPRAM TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)
(1) HEIPRAM EFG (ALTER, PAM 363)

**ESOMEPRAZOL**
(1) ESOMEPRAZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)
(1) ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 361)
(1) ESOMEPRAZOL NORMON EFG (NORMON, PAM 363)
(1) ESOMEPRAZOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 364)

**ESTRADIOL**
(2) ZOELY (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)

**ETINILESTRADIOL**
(2) ARANKA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)
(2) ARANKELLE EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360)
(2) DESOGESTREL/ETINILESTRADIOL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)
(2) DRELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)
(2) DROSPIL EFG (EFFIK, PAM 361)
(2) ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L., PAM 363)
(2) LEVOBEL DIARIO EFG (EFFIK, PAM 362)
(2) LEVOBEL EFG (EFFIK, PAM 362)
(2) LINELLE DIARIO EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)
(2) LINELLE EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)

**EXEMESTANO**
(1) EXEMESTANO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)

**EXENATIDA**
(1) BYDUREON (BRISTOL MYERS SQUIBB, PAM 363)

**FAMPRIDINA**
▼(1) FAMPYRA (BIOGEN IDEC IBERIA, S.L., PAM 366)

**FENILEFRINA**
(3) GRIPAVICKS (VICKS, PAM 366)

**FLUCONAZOL**
(1) FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)
(1) FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)
(1) FLUCONAZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)
(1) FLUCONAZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)

**FLUVASTATINA**
(1) FLUVASTATINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 366)

**FOSFOMICINA**
(1) UROSEPTIC EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 362)

**GABAPENTINA**
(1) GABAPENTINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)

**GALANTAMINA**
(1) GALANTAMINA CINFA EFG (CINFA, PAM 366)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

## PRINCIPIOS ACTIVOS *(Cont.)*

(1) GALANTAMINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)
(1) GALANTAMINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)
(1) GALANTAMINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)
(1) GALANTAMINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 362)
(1) GALANTAMINA STADA EFG (STADA S.L, PAM 366)

**GAXILOSA**

▼(1) LACTEST (FERRER INTERNACIONAL, PAM 360)

**GEMCITABINA**

(1) GEMCITABINA ACCORD (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 361)

**GLICLAZIDA**

(1) GLICLAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)
(1) GLICLAZIDA STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 365)
(1) GLICLAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)

**GLICOPIRRONIO,BROMURO (INHALADO)**

▼(1) SEEBRI BREEZHALER (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 362)

**GUAIFENESINA**

(3) GRIPAVICKS (VICKS, PAM 366)

**HAEMOPHILUS INFLUENZAE B ANTIG CONJUGADO**

▼(6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)

**HIDROCLOROTIAZIDA**

(2) ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)
(2) BISOPROLOL/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)
(2) CANDESARTAN/HCTZ FORTE STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 366)
(2) CANDESARTAN/HCTZ STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 366)
(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 364)
(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 360)
(2) IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)
(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)
(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)
(2) KARBICOMBI EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)
(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO (RATIOPHARM, PAM 360)
(2) QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)
(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 363)
(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)
(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 362)

**HIERRO(III), COMPLEJOS DE DEXTRANO**

(1) MONOFERRO (B.BRAUN MEDICAL, PAM 361)

**HIERRO(III), HIDROXIDO-SACAROSA**

(1) FERMED EFG (MEDICE ARZNEIMITTEL, PAM 366)
(1) HIERRO SACAROSA FME EFG (FRESENIUS MEDICAL CARE, PAM 366)

**IBANDRONICO,ACIDO**

(1) ACIDO IBANDRONICO PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)

**IBUPROFENO**

(1) ALGIFAST (FARDI, PAM 362)
(1) IBUPROFENO PENSA PHARMA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 362)
(1) NORMODOL (NORMON, PAM 362)

**INDAPAMIDA**

(2) PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L, PAM 363)
(2) PERINDOPRIL TERBUTILAMINA/INDAPAMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 365)
(2) PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)

**INGENOL MEBUTATO**

▼(1) PICATO (LEO PHARMA, PAM 366)

**IODURO (123I) SODICO**

(1) IODURO (123 I) DE SODIO MALLINCKRODT (MALLINCKRODT SPAIN S.L., PAM 363)

**IODURO[I131],SODICO**

(1) IODURO (I131) DE SODIO MALLINCKRODT (MALLINCKRODT SPAIN S.L., PAM 363)

**IRBESARTAN**

(1) IRBESARTAN ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)
(2) IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)
(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)
(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)

**JOSAMICINA**

(1) JOSAMINA (FERRER INTERNACIONAL, PAM 362)

**LAMIVUDINA**

(2) LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)

**LANSOPRAZOL**

(1) LANSOPRAZOL APOTEX AG EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 364)
(1) LANSOPRAZOL FLAS MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 365)
(1) LANSOPRAZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)
(1) LANSOPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 365)

**LANTANO CARBONATO**

(1) FOSRENOL (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 360)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

## PRINCIPIOS ACTIVOS *(Cont.)*

**LATANOPROST**
(1) LATANOPROST MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)
(1) LATANOPROST TARBIS (TARBIS FARMA, S.L., PAM 362)
(2) LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)
(1) MONOPROST (THEA, PAM 361)

**LEFLUNOMIDA**
(1) LEFLUARTIL EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 362)
(1) LEFLUNOMIDA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 366)

**LERCANIDIPINO**
(1) LERCANIDIPINO ARROW EFG (PHARMAGENUS, PAM 361)

**LEVETIRACETAM**
(1) LEVETIRACETAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)
(1) LEVETIRACETAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)
(1) LEVETIRACETAM CINFA EFG (CINFA, PAM 360)
(1) LEVETIRACETAM COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)
(1) LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)
(1) LEVETIRACETAM PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)
(1) LEVETIRACETAM RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)
(1) LEVETIRACETAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 363)
(1) LEVETIRACETAM STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 360)

**LEVOCETIRIZINA**
(1) LEVOCETIRIZINA CINFA EFG (CINFA, PAM 360)
(1) LEVOCETIRIZINA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)

**LEVOFLOXACINO**
(1) LEVOFLOXACINO ALTER EFG (ALTER, PAM 361)
(1) LEVOFLOXACINO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 365)
(1) LEVOFLOXACINO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 362)
(1) LEVOFLOXACINO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 365)

**LEVONORGESTREL**
(2) LEVOBEL DIARIO EFG (EFFIK, PAM 362)
(2) LEVOBEL EFG (EFFIK, PAM 362)
(2) LINELLE DIARIO EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)
(2) LINELLE EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)

**LINAGLIPTINA**
▼(2) JENTADUETO (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 360)

**LORMETAZEPAM**
(1) LORMETAZEPAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)

**LOSARTAN**
(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO (RATIOPHARM, PAM 360)

**MACROGOL 3350**
(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)

**MAGNESIO,OXIDO**
(3) CITRAFLEET DIFARMED (DIFARMED, PAM 364)

**MELATONINA**
(1) CIRCADIN (JUSTE, PAM 362)

**MEMANTINA**
(1) MANTINEX EFG (QUALIGEN S.L., PAM 366)
(1) MEMANTINA CINFA EFG (CINFA, PAM 366)
(1) MEMANTINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)
(1) MEMANTINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 366)
(1) MEMANTINA SANDOZ FARMACEUTICA EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)
(1) MEMANTINA STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 366)

**MENINGOCOCO A, POLISACARIDO**
▼(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)

**MENINGOCOCO C, POLISACARIDO**
▼(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)

**MENINGOCOCO W135, POLISACARIDO**
▼(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)

**MENINGOCOCO Y, POLISACARIDO**
▼(4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)

**MEROPENEM**
(1) MEROPENEM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 363)

**METFORMINA**
▼(2) JENTADUETO (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 360)

**METILFENIDATO**
(1) EQUASYM (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 361)

**METOTREXATO**
(1) METOTREXATO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 366)

**MICOFENOLICO, ACIDO**
(1) MICOFENOLATO MOFETILO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)
(1) MICOFENOLATO MOFETILO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)

**MINOXIDILO (DERMO)**
(1) LACOVIN (GALDERMA, PAM 360)

**MIRTAZAPINA**
(1) MIRTAZAPINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)
(1) MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 366)

**MOMETASONA**
(1) MOMETASONA KERN PHARMA (KERN PHARMA, PAM 360)

**MONTELUKAST**
(1) MONTELUKAST ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 361)
(1) MONTELUKAST ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)
(1) MONTELUKAST APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 361)
(1) MONTELUKAST AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

# PRINCIPIOS ACTIVOS *(Cont.)*

(1) MONTELUKAST CINFA EFG (CINFA, PAM 361)
(1) MONTELUKAST COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)
(1) MONTELUKAST DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 361)
(1) MONTELUKAST KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)
(1) MONTELUKAST MABO EFG (MABO FARMA, PAM 361)
(1) MONTELUKAST MSD EFG (MSD, PAM 360)
(1) MONTELUKAST MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 361)
(1) MONTELUKAST NORMON EFG (NORMON, PAM 361)
(1) MONTELUKAST RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)
(1) MONTELUKAST RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 361)
(1) MONTELUKAST SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)
(1) MONTELUKAST STADA EFG (STADA S.L, PAM 361)
(1) MONTELUKAST TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 361)
(1) MONTELUKAST TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 361)
(1) MONTELUKAST ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)

**NARATRIPTAN**
(1) NARATRIPTAN KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 364)

**NEVIRAPINA**
(1) NEVIRAPINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)
(1) NEVIRAPINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 365)
(1) NEVIRAPINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)

**NOMEGESTROL**
(2) ZOELY (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)

**OLANZAPINA**
(1) OLANZAPINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)
(1) OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)
(1) OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)

**OMEPRAZOL**
(1) OMEPRAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)
(1) OMEPRAZOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)
(1) OMEPRAZOL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 365)

**ONDANSETRON**
(1) ONDANSETRON KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 364)

**OXIMETAZOLINA (NASAL)**
(1) LAIRESP (LAINCO, PAM 361)

**PANTOPRAZOL**
(1) NORMOGASTROL (NORMON, PAM 362)
(1) PANTOPRAZOL KRKA EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)
(1) PANTOPRAZOL MEDE EFG (REIG JOFRE, PAM 360)
(1) PANTOPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 363)
(1) PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)
(1) PANTOPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 365)
(1) PANTOPRAZOL TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 361)

**PARACETAMOL**
(3) GRIPAVICKS (VICKS, PAM 366)
(1) PARACETAMOL CURAXYS EFG (CURAXYS S.L., PAM 360)
(1) PARACETAMOL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)
(2) TRAMADOL/PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA, PAM 361)
(2) TRAMADOL/PARACETAMOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)
(2) TRAMADOL/PARACETAMOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)

**PAROXETINA**
(1) PAROXETINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)

**PERINDOPRIL**
(2) PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L, PAM 363)
(2) PERINDOPRIL TERBUTILAMINA/ INDAPAMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 365)
(2) PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)

**PERTUSSIS, ANTIGENOS PURIFICADOS**
▼(6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)

**PICOSULFATO SODICO**
(3) CITRAFLEET DIFARMED (DIFARMED, PAM 364)

**PIOGLITAZONA**
(1) PIOGLITAZONA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)
(1) PIOGLITAZONA CINFA EFG (CINFA, PAM 363)
(1) PIOGLITAZONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)
(1) PIOGLITAZONA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)
(1) PIOGLITAZONA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)

**PIPERACILINA**
(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)
(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)

**POTASIO,CLORURO (ELECTROLITO)**
(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)

**PRAMIPEXOL**
(1) PRAMIPEXOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)

**PRAVASTATINA**
(1) PRAVASTATINA RATIOMED EFG (RATIOPHARM, PAM 362)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

## PRINCIPIOS ACTIVOS *(Cont.)*

**PROPOFOL**
(1) PROPOFOL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)

**QUETIAPINA**
(1) QUETIAPINA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)

**QUINAPRIL**
(2) QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)

**RABEPRAZOL**
(1) RABEPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 360)
(1) RABEPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 361)
(1) RABEPRAZOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 362)

**RALOXIFENO**
(1) RALOXIFENO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)

**RAMIPRIL**
(1) RAMIPRIL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)
(1) RAMIPRIL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)

**REPAGLINIDA**
(1) REPAGLINIDA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)

**RILPIVIRINA**
▼(1) EDURANT (JANSSEN-CILAG, PAM 360)
▼(3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)

**RISEDRONICO, ACIDO**
(1) RISEDRONATO FARMA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 360)
(1) RISEDRONATO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 362)
(1) RISEDRONATO SEMANAL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)

**RIVASTIGMINA**
(1) RIVASTIGMINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)

**RIZATRIPTAN**
(1) RIZATRIPTAN FLAS CINFA EFG (CINFA, PAM 366)
(1) RIZATRIPTAN FLAS KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 366)
(1) RIZATRIPTAN MAX MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 366)
(1) RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 366)
(1) RIZATRIPTAN SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)
(1) RIZATRIPTAN STADA EFG (STADA S.L, PAM 366)
(1) RIZATRIPTAN TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)

**ROPINIROL**
(1) ROPINIROL RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 360)
(1) ROPINIROL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 363)

**SILDENAFILO (UROLOGIA)**
(1) SILDENAFILO CINFAMED EFG (CINFA, PAM 366)
(1) SILDENAFILO PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 366)

**SIMVASTATINA**
(1) SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)
(1) SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)

**SITAGLIPTINA**
(1) RISTABEN (FAES FARMA, PAM 362)

**SODIO,BICARBONATO**
(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)

**SODIO,CLORURO (ELECTROLITO)**
(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)

**SOMATORELINA**
(1) GHRH FERRING (FERRING, S.A.U., PAM 360)

**SUMATRIPTAN**
(1) SUMATRIPTAN SUN EFG (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN, PAM 360)

**TAMSULOSINA**
(1) TAMSULOSINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)

**TAZOBACTAM**
(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)
(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)

**TECNECIO [99M-TC], SUCCIMERO**
(1) DMSA TECHNESCAN (MALLINCKRODT SPAIN S.L., PAM 363)

**TENOFOVIR DISOPROXIL**
▼(3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)

**TERAZOSINA**
(1) MAYUL EFG (Q PHARMA, PAM 361)

**TERBINAFINA**
(1) TERBINAFINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)

**TIMOLOL (OFTALMICO)**
(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)
(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL STADA (STADA S.L, PAM 360)
(2) LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)

**TOBRAMICINA (OFTAL)**
(1) TOBREXAN (ALCON CUSI, PAM 366)

**TOLTERODINA**
(1) TOLTERODINA NEO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)
(1) TOLTERODINA NEO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 364)
(1) TOLTERODINA NEO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)
(1) TOLTERODINA NEO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)
(1) TOLTERODINA NEO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 364)
(1) TOLTERODINA NEO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 362)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): El número entre paréntesis que precede al nombre del medicamento indica el número de principios activos del medicamento.

## PRINCIPIOS ACTIVOS *(Cont.)*

(1) TOLTERODINA NEO STADA EFG (STADA S.L, PAM 364)
(1) TOLTERODINA NEO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 364)

**TOPIRAMATO**
(1) TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)
(1) TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)
(1) TOPIRAMATO RIC EFG (COMBIX S.L., PAM 361)

**TOXOIDE DIFTERICO**
▼(6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)

**TOXOIDE TETANICO**
▼(6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)

**TRAMADOL**
(1) TRAMADOL RETARD NORMON EFG (NORMON, PAM 360)
(2) TRAMADOL/PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA, PAM 361)
(2) TRAMADOL/PARACETAMOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)
(2) TRAMADOL/PARACETAMOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)

**TRIAMCINOLONA (OFTAL)**
(1) TRIESENCE (ALCON CUSI, PAM 366)

**TRIFLUSAL**
(1) TRIFLUSAL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)

**TRIGLICERIDOS OMEGA-3 (ESTERES Y ACIDOS)**
(1) ACIDO OMEGA 3 TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 364)
(1) ACIDOS OMEGA 3 RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 363)
(1) ACIDOS OMEGA 3 TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 363)

**TROXERUTINA**
(1) TROXERUTINA CINFA (CINFA, PAM 362)

**URAPIDILO**
(1) URAPIDIL COMBINO PHARM EFG (COMBINO PHARM, PAM 361)

**VALACICLOVIR**
(1) VALACICLOVIR AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)
(1) VALACICLOVIR COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)

**VALSARTAN**
(1) VALSARTAN AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)
(1) VALSARTAN AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)
(1) VALSARTAN CARDIO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 365)
(1) VALSARTAN DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 365)
(1) VALSARTAN KRKA EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)
(1) VALSARTAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)
(1) VALSARTAN MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 364)
(1) VALSARTAN ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)
(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 363)
(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)
(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 362)

**VARDENAFILO**
(1) VIVANZA (BAYER HISPANIA S.L., PAM 364)

**VENLAFAXINA**
(1) VENLAFAXINA ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 363)
(1) VENLAFAXINA RETARD KRKA EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)

**VINORELBINA**
(1) VINORELBINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)

**VIRUS HEPATITIS B (ANTIGENO SUPERFICIE)**
▼(6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)

**VIRUS POLIOMIELITIS, TRIVAL INACTIVADOS**
▼(6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)

**ZIDOVUDINA**
(2) LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)

**ZIPRASIDONA**
(1) ZIPRASIDONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 363)
(1) ZIPRASIDONA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)
(1) ZIPRASIDONA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 363)
(1) ZIPRASIDONA STADA EFG (STADA S.L, PAM 363)

**ZOLEDRONICO,ACIDO**
(1) ACIDO ZOLEDRONICO DOMAC EFG (DOMAC S.L., PAM 364)
(1) ACIDO ZOLEDRONICO HOSPIRA EFG (HOSPIRA, PAM 364)
(1) ACIDO ZOLEDRONICO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 364)

**ZOLMITRIPTAN**
(1) ZOLMITRIPTAN FLAS COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)
(1) ZOLMITRIPTAN FLAS MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)
(1) ZOLMITRIPTAN FLAS MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 364)
(1) ZOLMITRIPTAN FLAS TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 365)
(1) ZOLMITRIPTAN KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)
(1) ZOLMITRIPTAN RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)
(1) ZOLMITRIPTAN TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 365)

▼: Farmacovigilancia: medicamento sujeto a seguimiento adicional.
( ): 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 + laropiprant): | Tredaptive | Ácido nicotínico, Laropiprant | 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 | -- |
| 22 Marzo | 08/2013 | Cilostazol (Ekistol, Pletal): finalización de la revaluación 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, Oseotal, 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 |

## ALERTAS RIESGOS AEMPS *(Cont.)*

| FECHA | REF. | TÍTULO ALERTA | MEDICAMENTO | PRINCIPIO ACTIVO | MEDIDAS A TOMAR | MOTIVOS | ALERTA RELACIONADA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |
| 20 Mayo | 12/2013 | Medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Actualización de sus condiciones de autorización | Medicamentos que contienen acetato de ciproterona con etinilestradiol | Ciproterona con Etinilestradiol | Utilizar exclusivamente para tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o con acné andrógeno-dependiente (moderado o severo), que no respondan a tratamiento tópico y antibioterapia sistémica.<br>No administrar junto con otros anticonceptivos hormonales (incremento del riesgo de TEV). | Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo. Ésta se mantiene favorable para tratamientos de acné andrógeno-dependiente (moderado a severo) y/o hirsutismo. | 07/2013 |
| 3 Junio | 13/2013 | Retigabina (▼Trobalt): restricción de su indicación tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea | ▼Trobalt | Retigabina | Retigabina pasa a estar indicada sólo cuando otros tratamientos hayan resultado inadecuados o no tolerados por el paciente.<br>Evaluar relación beneficio-riesgo en pacientes actualmente en tratamiento.<br>Se deberá realizar un control oftalmológico cada 6 meses. Si se detectan cambios en la visión o aparece pigmentación retiniana, interrumpir el tratamiento. | Se han notificado casos de alteración de la coloración del tejido ocular, piel, uñas y labios en pacientes que se encontraban participando en varios estudios a largo plazo con retigabina. | — |
| 3 Junio | 14/2013 | Cilostazol (Ekistol, Pletal): Calificado como medicamento de Diagnóstico Hospitalario | Ekistol, Pletal | Cilostazol | Los medicamentos pasan a ser calificados como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario (DH).<br>Se restringen las indicaciones (sólo para pacientes en los que los cambios en el estilo de vida por si solos no hayan resultado efectivos), así como la posología, contraindicaciones y precauciones de empleo. | Eficacia clínica modesta. Los beneficios solamente superan a potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes. | 09/2011, 08/2013 |

## ALERTAS RIESGOS AEMPS *(Cont.)*

| FECHA | REF. | TÍTULO ALERTA | MEDICAMENTO | PRINCIPIO ACTIVO | MEDIDAS A TOMAR | MOTIVOS | ALERTA RELACIONADA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 Junio | 15/2013 | Tetrazepam (Myolastan): suspensión de comercialización | Myolastan | Tetrazepam | No deben iniciarse nuevos tratamientos. En los pacientes que actualmente utilizan tetrazepam revisar el tratamiento y en caso necesario sustituir por otra alternativa terapéutica | Suspensión de comercialización efectiva el 1 de julio de 2013 | 10/2013, 04/2013 |
| 17 Junio | 16/2013 | Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso | Medicamentos de administración oral que contienen diclofenaco | Diclofenaco | No utilizar en patología cardiovascular grave: insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Utilizar con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Emplear la dosis más baja posible y la duración del tratamiento más corta posible. | Balance beneficio-riesgo se mantiene favorable. Sin embargo, su uso se asocia a un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial. | 15/2012 |
| 17 Junio | 17/2013 | Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría | Medicamentos que contienen codeína (monofármacos o asociación), indicados para tratamiento del dolor en población pediátrica | Codeína | Restricción de indicación: tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico. Contraindicados tras la amigdalectomía o adenoidectomía en menores de 18 años que sufran apnea obstructiva del sueño. Uso precautorio en mayores de 12 años que presenten compromiso de la función respiratoria o tras cirugías extensas. | Los niños menores de 12 años presentan mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, que pueden resultar muy graves en metabolizadores extensos o ultra-rápidos del enzima CYP2D6 del citocromo P450. | -- |
| 18 Junio | 18/2013 | Soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón: revisión del balance beneficio-riesgo | Hemohes, HES hipertónico Fresenius, Isohes, Plasmavolume, Volulyte y Voluven | Hidroxietil-almidón | No utilizar soluciones que contienen hidroxietil-almidón en pacientes que se encuentren en estado crítico, hasta que se tome una decisión definitiva sobre su posible suspensión de comercialización. | Mayor riesgo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis y mayor riesgo de mortalidad, en pacientes tratados con hidroxietil-almidón comparados con los pacientes tratados con expansores plasmáticos tipo cristaloide. Beneficio limitado en los pacientes con hipovolemia | -- |

## ALERTAS RIESGOS AEMPS *(Cont.)*

| FECHA | REF. | TÍTULO ALERTA | MEDICAMENTO | PRINCIPIO ACTIVO | MEDIDAS A TOMAR | MOTIVOS | ALERTA RELACIONADA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 Julio | 19/2013 | Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones | Clinadil, Diemil, Diertine, Tonopan, Hydergina, Sermion, Varson | Dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, nicergolina | Se suprimen ciertas indicaciones oftalmológicas, otorrinolaringológicas, vasculares y neurológicas relacionadas con alteraciones vasculares.<br>Revisar tratamientos en curso (no urgente) para valorar otras alternativas terapéuticas. | Balance beneficio-riesgo desfavorable en ciertas indicaciones.<br>No se puede descartar la asociación con la aparición de fibrosis y/o ergotismo (potencialmente mortales). Evidencia sobre beneficio clínico es muy limitada. | -- |
| 2 Julio | 20/2013 | Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones | Ferinject, Cosmofer, Monoferro, Feriv, Fermed, Hierro Sacarosa FME, Hierro Sacarosa Normon, Venofer | Hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltosido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa | Utilizar solo en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.<br>Vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración. No se recomiendan dosis de prueba.<br>Durante el embarazo utilizar únicamente en casos necesarios, reduciendo su uso al 2º y 3er trimestre. | Balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, pero se deben estableces medidas de identificación y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad asociadas a su uso. | -- |
| 29 Julio | 21/2013 | Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización | Fungarest, Fungo Zeus, Ketoconazol Ratiopharm, Panfungol | Ketoconazol | Hasta que se tome una decisión definitiva sobre su suspensión de comercialización, no iniciar nuevos tratamientos y revisar los actuales. | Balance beneficio-riesgo desfavorable en administración sistémica, debido al riesgo de reacciones hepáticas graves y datos limitados de eficacia. | -- |
| 30 Julio | 22/2013 | Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología | Monofármaco: Primperán, Metoclopramida Kern Pharma, Metoclopramida Pensa.<br>En asociación: Aeroflat, Antianorex, Suxidina. | Metoclopramida | No utilizar en niños menores de 1 año.<br>Restringir uso:<br>a) niños y adolescentes (1-18 años): segunda línea de tratamiento en prevención de nauseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.<br>b) en adultos: prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y migraña.<br>Limitar duración (5 días máximo) y dosis (máximo 0,5 mg/kg/24 h). | Revisión balance beneficio-riesgo confirma riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y cardiovasculares graves. | 20/2011 |

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 798-804

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga@aemps.es

## KETOCONACOL DE ADMINISTRACIÓN ORAL (COMPRIMIDOS): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

*El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica que contienen **ketoconazol**. Esta recomendación se hará efectiva mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea y no afecta a **ketoconazol** de administración tópica. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda no iniciar nuevos tratamientos con **ketoconazol** sistémico y revisar los tratamientos actualmente en curso. El uso de **ketoconazol** sistémico podrá seguir utilizándose para el tratamiento del síndrome de Cushing, u otras indicaciones off-label, a través de los procedimientos establecidos para el uso de "medicamentos en situaciones especiales".*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado[1] de la revisión llevada a cabo en la Unión Europea sobre el uso del antifúngico **ketoconazol**, vía sistémica (oral) en forma de comprimidos.

**Ketoconazol** es un medicamento antifúngico derivado de imidazol autorizado por primera vez en España en 1982 que se encuentra disponible para administración sistémica (comprimidos) o local (gel, crema, óvulos). Actualmente, en España se encuentran autorizados y comercializados en forma de comprimidos los medicamentos **Fungarest®**, **Fungo-Zeus®** y **Ketoconazol Ratiopharm®**, indicados para el tratamiento de infecciones por dermatofitos y levaduras, tanto locales como sistémicas y para profilaxis de estas infecciones en pacientes inmunodeprimidos (ver fichas técnicas de estos medicamentos en www.aemps.gob.es).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de **ketoconazol** de administración sistémica. El motivo de esta revisión ha sido el riesgo ya conocido de alteraciones hepáticas en relación a su eficacia y a otras alternativas terapéuticas disponibles. Para ello se ha revisado la información disponible procedente de estudios clínicos y preclínicos, estudios epidemiológicos y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Las conclusiones de esta revisión han sido que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, la incidencia y gravedad del daño hepático son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos disponibles[2]. Se han notificado casos de daño hepático de aparición temprana tras el inicio del tratamiento sin que se hayan podido identificar medidas preventivas o que permitan reducir este riesgo. Por otra parte, los datos disponibles sobre su eficacia son limitados en relación con las exigencias actuales[3], existiendo alternativas terapéuticas disponibles.

En consecuencia, el balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose la suspensión de comercialización de estos medicamentos. Esta conclusión **no** es de aplicación para la administración tópica o local de ketoconazol, mediante la cual la absorción sistémica es muy pequeña.

La toxicidad hepática de ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido trasplante. El inicio de estas alteraciones generalmente ocurre entre 1 y 6 meses desde el inicio del tratamiento, aunque también se han notificado casos que se han presentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas. Algunos estudios indican una mayor incidencia y gravedad de estas alteraciones asociadas con ketoconazol en relación a otros antifúngicos disponibles[2,3].

No obstante, además de sus indicaciones como antifúngico, ketoconazol se utiliza también en el tratamiento del síndrome de Cushing. Se considera que ketoconazol debe continuar como alternativa para estos pacientes para aquellos casos en los que no existan otras

alternativas. En estos casos, como en otros en los que se utilizase ketoconazol oral en indicaciones *off-label*, se seguirá lo establecido en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de "medicamentos en situaciones especiales".

## Recomendaciones

Mientras que la Comisión Europea publique la Decisión en el Diario Oficial de la Unión Europea (UE), que hará efectiva en toda la UE la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica con **ketoconazol**, la **AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios**:

- **No iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol de administración sistémica y revisar los actualmente en curso, sustituyendo ketoconazol por otra alternativa terapéutica en caso necesario.**
- **Una vez suspendida la comercialización de ketoconazol sistémico, su uso para el tratamiento del síndrome de Cushing podrá seguir llevándose a cabo mediante los requisitos y condiciones establecidas para el uso de medicamentos en situaciones especiales (ver Real Decreto 1015/2009).**
- **Informar a los pacientes que acudan a la oficina de farmacia por una dispensación de ketoconazol de administración sistémica de su próxima suspensión de comercialización y de que deben acudir a su médico para valorar la necesidad de continuar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.**

Los medicamentos con ketoconazol de administración tópica (**Fungarest®** óvulos, crema, gel; **Keto-Cure®** gel; **Ketoisdin®** óvulos, gel, polvo; y varios Ketoconazol-EFG) pueden continuarse utilizando de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica.

Por último, se debe recordar la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas (RAM). En la actualidad se pueden notificar las sospechas de RAM al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, solo por tarjeta amarilla en papel, sino de forma electrónica más fácilmente a través de la web https://www.notificaram.es . El sistema ofrece también por esta vía formularios para notificar directamente los ciudadanos.

## Referencias


1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. Nota informativa MUH (FV), 21/2013, de 29 de julio de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.htm (consultado 03 septiembre 2013).
2. Garcia Rodriguez *et al*. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(6):847-852.
3. Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease. CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1, Apr 2010


## METOCLOPRAMIDA: RESTRICCIONES DE USO, ACTUALIZACIÓN DE INDICACIONES Y POSOLOGÍA

*La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado del final de la revisión europea del balance beneficio-riesgo de **metoclopramida** en sus indicaciones autorizadas. Se recomienda no utilizar en niños menores de 1 año, restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, restringir su uso en pacientes adultos para prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y migraña, limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días, limitar la dosis máxima a 0,5 mg por kg de peso en 24 horas. Se recomienda asimismo revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan **metoclopramida** de forma habitual.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado[1] de las conclusiones de la revisión del balance beneficio-riesgo de la metoclopramida que se acaba de publicar en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

**Metoclopramida** es una benzamida perteneciente al grupo de los neurolépticos que se

utiliza por sus propiedades antieméticas y procinéticas para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo. En España, metoclopramida se encuentra comercializada como monofármaco (**Primperán®, Metoclopramida Kern Pharma®, Metoclopramida Pensa®**) y en asociación con otros principios activos (**Aeroflat®, Antianorex®, Suxidina®).**

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas tanto para adultos como para pediatría.

El motivo de esta revisión ha sido la evaluación de los riesgos asociados a metoclopramida, en particular los efectos neurológicos (p. ej. alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía) y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones ya que estas no son uniformes en distintos países de la Unión Europea (UE). Previamente se había revisado la seguridad de metoclopramida en la población pediátrica (ver Nota informativa MUH (FV) 20/2011).

Esta revisión confirma el riesgo ya conocido de reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. Los pacientes de edad avanzada mostraron un mayor riesgo de discinesia tardía irreversible tras tratamientos prolongados.

También se han notificado algunos casos de reacciones adversas cardiovasculares graves (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular y paro cardiaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardiacas.

En base a los datos disponibles, el CHMP ha recomendado restringir las condiciones de uso de metoclopramida en relación a sus indicaciones terapéuticas, duración de tratamiento y dosis máxima diaria, suspendiéndose las formulaciones de concentraciones más altas. Dichas recomendaciones se especifican a continuación.

## Recomendaciones

Mientras las modificaciones en las condiciones de uso de metoclopramida se hacen efectivas mediante la publicación de la correspondiente Decisión de la Comisión Europea, la **AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios revisar el tratamiento de aquellos pacientes que actualmente utilizan metoclopramida de forma habitual y seguir las condiciones de uso que figuran a continuación:**

- No prolongar el tratamiento durante más de 5 días.
- Restricción de indicaciones:
  - Adultos: No debe usarse en tratamientos de alteraciones clínicas (p. ej. gastroparesis, dispepsia, reflujo gastroesofágico) ni como un complemento en los procedimientos quirúrgicos o radiológicos. Se mantiene indicada en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios, inducidos por radioterapia o asociados a migraña aguda (dosis mayores de 10 mg no demostraron un aumento de eficacia; los efectos de metoclopramida sobre la motilidad pueden mejorar la absorción de los analgésicos administrados por vía oral), así como náuseas y vómitos retardados (no agudos) inducidos por quimioterapia (los datos de eficacia en náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia son limitados y sugieren que metoclopramida fue inferior a los antagonistas de $5HT_3$ y requirió altas dosis que están asociadas con un aumento del riesgo de reacciones adversas).
  - Pediatría: no debe usarse en niños menores de un año. Para los mayores de esta edad su uso queda restringido a segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios y prevención de náuseas y vómitos retardados tras quimioterapia.
- Posología: En adultos la dosis recomendada (para todas las vías de administración) es de 10 mg hasta tres veces al día; en niños, de 0,1 a 0,15 mg por kg de peso corporal hasta tres veces al día. La dosis máxima en adultos y niños en 24 horas será de 0,5 mg/kg de peso corporal.
- Precauciones y prevención de reacciones adversas:
  - Las dosis intravenosas deben ser administradas lentamente (bolo lento), durante al menos 3 minutos.

- La administración intravenosa a pacientes con mayor riesgo de reacciones cardiovasculares debe realizarse con especial precaución (p. ej. pacientes de edad avanzada, con alteraciones en la conducción cardiaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).

- Suspensión de formulaciones: las formas orales líquidas con concentración superior a 1 mg/ml y las parenterales (intravenosas) con más de 5 mg/ml deberán suspenderse.

Por último, se debe recordar la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas (RAM). En la actualidad se pueden notificar las sospechas de RAM al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, solo por tarjeta amarilla en papel, sino de forma electrónica más fácilmente a través de la web https://www.notificaram.es . El sistema ofrece también por esta vía formularios para notificar directamente los ciudadanos.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. Nota informativa MUH (FV), 22/2013, 30 de julio de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_22-2013-metoclopramida.htm (consultado 03 septiembre 2013).

## NUEVAS RECOMENDACIONES PARA LOS PREPARADOS DE HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

*Después de la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas a los* ***preparados intravenosos de hierro,*** *se recomienda utilizar estos preparados solo en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad; vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración, no recomendándose la administración de dosis de prueba; utilizar durante el embarazo únicamente en casos necesarios, reduciendo su uso al segundo y tercer trimestre del mismo.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado[1] del final de la revisión de la información existente relativa a las reacciones adversas de hipersensibilidad asociadas al uso de distintos **preparados a base de hierro**, por vía intravenosa.

Los preparados de administración intravenosa que contienen hierro están indicados para el tratamiento del déficit de hierro cuando los preparados orales no son adecuados o es clínicamente necesario un aporte rápido del mismo. Estos preparados suelen contener complejos de hierro con otra molécula, generalmente polisacáridos.

Los preparados de hierro incluidos en esta revisión han sido los siguientes: **hierro-carboximaltosa (Ferinject®), hierro-dextrano (Cosmofer®), hierro-isomaltosido (Monoferro®), hierro-sacarosa (Feriv®, Fermed®, Hierro Sacarosa FME®, Hierro Sacarosa Normon®, Venofer®), hierro-gluconato** (no en España) y **hierro-sucrosa** (no en España).

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de estos medicamentos y del balance beneficio-riesgo de los mismos. El motivo de dicha revisión ha sido la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas. La información a este respecto procede de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y no permite la comparación del perfil de seguridad entre distintos preparados.

La conclusión ha sido que estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas.

Estos preparados deben administrarse únicamente en lugares con acceso inmediato a tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad, vigilando al paciente para detectar de forma temprana su posible aparición, incluso si en administraciones previas se ha tolerado adecuadamente. La práctica clínica de utilizar una dosis de prueba no predice la respuesta del paciente cuando se administra la dosis completa, por lo que no se recomienda. Estos preparados solo se deben utilizar en mu-

jeres embarazadas cuando sea claramente necesario, reduciendo su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo.

## Recomendaciones

Estas recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos una vez publicada la correspondiente Decisión de la Comisión Europea en el Diario Oficial de la UE. Mientras tanto, la **AEMPS, recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:**

- **Los preparados de hierro de administración intravenosa, solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.**
- **No se recomienda la administración de dosis de prueba, ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.**
- **Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.**
- **Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos**
- **Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.**

Por último, se debe recordar la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas (RAM). En la actualidad se pueden notificar las sospechas de RAM al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, solo por tarjeta amarilla en papel, sino de forma electrónica más fácilmente a través de la web https://www.notificaram.es . El sistema ofrece también por esta vía formularios para notificar directamente los ciudadanos.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones. Nota informativa MUH (FV), 20/2013, 2 de julio de 2013. Disponible en la página web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.htm (consultado 03 septiembre 2013).

## CREMAS HIDRATANTES: REACCIONES LOCALES DÉRMICAS POR LAURILSULFATO U OTROS INGREDIENTES

*Las cremas hidratantes pueden provocar reacciones locales en la piel, como picazón, ardor, comezón y enrojecimiento, cuando se utilizan como emoliente, particularmente en los niños con eczema atópico. Las reacciones, que no son generalmente graves, se producen frecuentemente en los 20 minutos siguientes a la aplicación, pero pueden suceder más tarde. Las reacciones pueden ser debidas a la presencia de laurilsulfato de sodio u a otros ingredientes. Si un paciente informa o muestra signos de irritación de la piel con el uso de una crema hidratante acuosa, debe interrumpirse el tratamiento y se debe valorar la alternativa de otro un emoliente que no contenga laurilsulfato de sodio.*

La Agencia Reguladora del Reino Unido (MHRA) ha informado[1] del riesgo de reacciones tópicas posteriores al uso de una crema hidratante que contenga **laurilsulfato sódico** u otros ingredientes, principalmente en niños con eczema atópico.

Las cremas hidratantes (*aqueous cream*) son productos ampliamente utilizados por vía tópica, y se aplican como un emoliente para el alivio de los síntomas de condiciones secas de la piel tales como eczema atópico, y como un substituto del jabón para el lavado de la piel. Aunque las cremas hidratantes son útiles como emoliente en una proporción sustancial de los

pacientes con eczema, se sabe que en algunos pacientes, especialmente en niños, puede causar reacciones en la piel, como picazón, ardor, comezón y enrojecimiento. A la luz de nueva información de la literatura publicada, se han revisado recientemente[2] en el Reino Unido todos los datos sobre los beneficios y riesgos de las cremas acuosas o hidratantes, especialmente cuando se utiliza en los niños con eczema.

El agente causal puede ser el **laurilsulfato de sodio** (SLS), contenido en la cera emulsionante que es uno de los ingredientes de la crema hidratante acuosa. El SLS funciona como un estabilizador y como un agente de limpieza, y se conoce como un irritante de la piel. Sin embargo, los productos de cremas hidratantes acuosas frecuentemente pueden contener otros ingredientes tales como clorocrescol, alcohol cetoestearílico y parabenos, que pueden también causar o contribuir a las reacciones adversas de la piel.

A pesar de los efectos irritantes potenciales reportados en la literatura, en la práctica clínica las cremas hidratantes se han utilizado tanto como un emoliente y como un sustituto de jabón para lavado, siendo útiles en una gran proporción de pacientes con eczema atópico.

En base a la nueva información se revisará en el Reino Unido el etiquetado y la información del prospecto de las cremas hidratantes acuosas, y se actualizará con una advertencia sobre la posibilidad de reacciones cutáneas locales, así como se incluirá el SLS en la información de los ingredientes de los preparados.

## Recomendaciones para los profesionales sanitarios

- Algunos pacientes con enfermedades eczematosas, especialmente los niños, pueden desarrollar reacciones adversas de la piel si se utilizan cremas hidratantes como emoliente, a menudo durante los 20 minutos después de la aplicación. Estas reacciones no son generalmente graves.
- Sin embargo, los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos de este riesgo durante una consulta sobre el tratamiento del eczema.
- Si se detecta una irritación de la piel del paciente (ardor, escozor, picazón o enrojecimiento) después del uso de la crema hidratante acuosa, se debe interrumpir el tratamiento, y debe valorarse el uso de una alternativa emoliente que no contenga **laurilsulfato de sodio**.
- La MHRA ofrece un folleto[3] sobre las reacciones potenciales de la piel en los pacientes con cremas o preparados hidratantes acuosos, para descargar e imprimir.
- Se recomienda consultar revisiones[4] que detallen todos estos aspectos para asegurar un uso adecuado de estos productos.

## Referencias


1. Medicines and Healtcare products Regulatory Agency (MHRA): Aqueous cream: may cause skin irritation, particularly in children with eczema, possibly due to sodium lauryl sulfate content. *Drug Safety Update* 2013; 6 (8): A2. Disponible en la página web: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con254819.pdf (consultado 03 septiembre 2013).
2. MHRA UK Public Assessment Report. Aqueous cream: contains sodium lauryl sulfate which may cause skin reactions, particularly in children with eczema. March 2013. Disponible en la página web de la MHRA: http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/SafetywarningsalertsandrecallsUKsafetyPublicAssessmentReports/CON251956 (consultado 03 septiembre 2013)
3. MHRA: Aqueous cream: may cause skin irritation, particularly in children with eczema. Brochure, 26th March 2013. Disponible en la web de la MHRA: http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON254827 (consultado 03 septiembre 2013)
4. Madurga Sanz M. El papel de la cosmética: excipientes y conservantes. *Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11 Supl 15: s81-s100*. Disponible en la web: http://www.pap.es/files/1116-901-pdf/1028.pdf

## IMPORTANTE:

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

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

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las ***RA 'graves'*** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las trasmisiones 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 ▼ 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 (IV)

La 10ª Acción del PEAF está centrada 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.**

Hoy en la farmacia nos encontramos ente la siguiente situación, …

*1er escenario*

*Hombre mayor que acude a la farmacia porque quiere algo para la diarrea.*

**¿Qué harías?**

_____

_____

***Revisemos la información básica necesaria que conviene actualizar…***

1. ***Sobre el problema de salud y su tratamiento***
2. ***Sobre el procedimiento del servicio de Indicación Farmacéutica***

## 1. Sobre el problema de salud y su tratamiento: diarrea

### 1.1 - Concepto

Diarrea significa, de manera general, defecaciones líquidas y frecuentes. Etimológicamente procede del griego diárroia que significa "expulsión patológica de líquido" y, en su origen, no se refería solamente a las expulsiones procedentes del intestino.

La diarrea aguda se define por la presencia de tres o más episodios de deposiciones acuosas, disminuidas de consistencia en las primeras 24 horas. Según la OMS y la World Gastroenterology Organization (WGO), a partir de los 14 días de duración se considera diarrea persistente (si bien otros grupos, como la AEG, aplican esta categoría a partir del décimo día).

### 1.2 - Fisiopatología

En los tramos altos del intestino se acumulan grandes volúmenes líquidos procedentes de la ingesta y de las propias secreciones orgánicas. En condiciones normales, y tras el proceso de absorción, son menos de 2 l los que alcanzan el colon cada día; estos, a su vez, son sometidos a un nuevo proceso de absorción, que reduce el contenido fecal a unos 100-200 g, la cantidad que se excreta diariamente por las heces.

El colon posee una significativa capacidad de absorción, pudiendo aceptar volúmenes diarios de hasta el doble del mencionado. Sin embargo, la superación de ese límite tiene como consecuencia la aparición de diarrea.

Los mecanismos básicos productores de diarrea son:

- Aumento de la osmolaridad intraluminal (diarrea osmótica).
- Secreción intestinal de iones por disminución de su absorción (diarrea secretora).
- Incremento intraluminal de moco, sangre y/o proteínas procedentes de focos inflamatorios (diarrea asociada a procesos exudativos).
- Alteración de la motilidad con modificación de las características del contacto contenido/mucosa.

**La diarrea osmótica** aparece cuando aumenta la osmolaridad intraluminal debido a la presencia de un soluto de pobre absorción (carbohidratos, magnesio, sulfato). En esta situación, y con el fin de mantener lo más equilibrada posible la osmolaridad plasmática y la intraluminal, se secreta un importante volumen de líquido a la luz intestinal.

**La diarrea secretora** se produce cuando existe un incremento en los procesos secretores norma-

les, se acompañe o no de defecto en los procesos de absorción. Cursa con importantes pérdidas de electrolitos, sobre todo sodio y potasio.

**La diarrea asociada a procesos exudativos** aparece como consecuencia de la presencia intraluminal de sangre, moco y proteínas, y puede acompañarse de trastornos motores y de absorción.

## 1.3 - Patogenia

Las causas de la diarrea varían según su clasificación fisiopatológica:

1. Las situaciones que pueden provocar diarrea osmótica son:
   - o Déficit de disacaridasas.
   - o Ingesta de manitol o sorbitol.
   - o Tratamiento con lactulosa y laxantes osmóticos.
   - o Acumulación de solutos poco absorbibles, como en la administración de sulfato sódico, citrato sódico o hidróxido de magnesio.
   - o Síndromes malabsortivos en general, pues supondrán una carga de nutrientes que no se absorben.
2. En cuanto a la diarrea secretora, sus causas pueden ser:
   - o Presencia de enterotoxinas (p. ej., *Vibrio cholerae, E. coli*).
   - o Presencia de secretagogos circulantes, como la calcitonina, las prostaglandinas o la serotonina.
   - o Hipersecreción gástrica, como en el síndrome de Zöllinger-Ellison.
   - o Exceso intraluminal de ácidos biliares o de ácidos grasos.
3. Las causas más frecuentes de diarrea exudativa son la infección por *Shigella* y la colitis ulcerosa.
4. El origen de la diarrea asociada a trastornos de la motilidad es variado:
   - o Sobrecrecimiento bacteriano por enlentecimiento del tránsito.
   - o Síndrome de intestino irritable.
   - o Tránsito rápido de intestino delgado.

## 1.4 - Clasificación

En general las causas más habituales de la diarrea son:

- Gastroenteritis infecciosa
- Intoxicación alimentaria
- Patología digestiva
- Utilización de medicamentos

Las diarreas de origen infeccioso son debidas principalmente a norovirus (por ejemplo, virus de Norwalk), bacterias productoras de toxinas (*Escherichia coli*) o invasoras (E*scherichia coli* enteroinvasiva), parásitos (menos frecuente en nuestro entorno), como *Giardia lamblia* o *Criptosporidium,* y hongos (menos frecuente en personas sanas), como *Candida albicans.*

En cuanto a las diarreas medicamentosas, hay que tener en cuenta que casi todos los medicamentos pueden producirlas como efecto adverso, si bien hay **fármacos que tienen mayor riesgo que otros**:

- **Laxantes**. Actúan atrayendo agua hacia el intestino, o bien estimulando la contracción de los músculos intestinales.
- **Antiácidos**. Pueden causar o empeorar la diarrea por su contenido en magnesio.
- **Antibióticos**. Pueden causar diarrea por destrucción del equilibrio natural de la flora intestinal, lo que conlleva que algunas bacterias proliferen demasiado a costa de otras que desaparecen.
- **Otros fármacos** que actúan con mecanismos diversos (quimioterápicos, inmunosupresores, inhibidores de la bomba de protones, AINEs).

No hay que olvidar que algunas sustancias naturales utilizadas en herboristería también pueden causar diarrea, como las que contienen senósidos.

Finalmente, aunque las infecciones y los fármacos son los agentes etiológicos más frecuentes, en ocasiones el origen hay que buscarlo en otro contexto, pues un episodio de diarrea puede ser el primer signo de otras patologías (por ejemplo, las alergias alimentarias o la enfermedad celiaca).

**Existen, además, dos cuadros diarreicos particulares debido al contexto en que se producen:** la diarrea por *Clostridium difficile* y la diarrea del viajero.

## 1.5 - Criterios diagnósticos diferenciales

El diagnóstico etiológico de la diarrea no es simplemente por la clínica, a pesar de que pueda

haber ciertos signos o síntomas que apunten a un determinado agente causante. Quizá los casos en los que es más fácil determinar el origen son los debidos a medicamentos, siendo necesario interrogar adecuadamente al enfermo sobre todos los fármacos que esté o haya estado tomando recientemente. Los casos de diarrea medicamentosa suelen remitir en poco tiempo al suspender el tratamiento causante, lo que a su vez sirve de diagnóstico de confirmación. En todos aquellos casos en los que el origen medicamentoso no ha sido constatado o bien no se da esa posibilidad etiológica, los medios diagnósticos habituales incluyen una analítica, un cultivo de heces y, en pacientes en tratamiento actual o reciente con antibióticos, una prueba de detección de la toxina de *C. difficile.* La forma de presentación del cuadro puede orientar a un probable microorganismo responsable (Tabla 1).

El farmacéutico a través de la entrevista con el paciente podrá conocer la situación del paciente y los síntomas que éste refiera, para actuar en consecuencia derivando al médico o recomendando un tratamiento, farmacológico o no. Los síntomas orientan, de manera general, la causa de la diarrea aguda:

- **Fiebre**. Es habitual y se asocia a la presencia de patógenos invasores. En las diarreas infantiles por rotavirus casi siempre está presente al inicio del cuadro.
- **Deposiciones sanguinolentas**. Sugieren la presencia de patógenos invasivos productores de citotoxinas. No aparecen cuando la causa es un virus o bacterias productoras de enterotoxinas.
- **Vómitos**. Son frecuentes en la diarrea de origen viral y en las provocadas por toxinas bacterianas (por ejemplo, toxina de *Staphilococcus aureus*). También son frecuentes en el cólera.
- En los casos de diarrea producidas por toxiinfecciones alimentarias también es posible orientar la sospecha de agente causante según el tipo de alimento

| Situación clínica | Etiología probable |
|---|---|
| Ileítis aguda | *Salmonella, Shigella, Yersinia, Aeromonas* |
| Artritis y/o erupciones cutáneas | *Yersinia enterocolitica, Shigella, Campylobacter* |
| Síntomas neurológicos (boca seca, visión doble, visión borrosa, trastornos en el habla, disfonía, trastornos de la deglución, etc.) | Botulismo (*Clostridium botulinum*) |
| Disentería | *E. coli* enteroinvasivo, *E. coli* enteropatógeno, *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia, C. difficile,* Citomegalovirus, *Entamoeba histolytica* |
| Viajes a países tropicales | *Entamoeba histolytica, E. coli* enteroinvasivo (ETEC), *E. coli* enteroagregativo (EAEC) |
| Pacientes inmunodeprimidos | *Cryptosporidium, Microsporidium, Cyclospora, Giardia, Mycobacterium avium complex* |
| Brotes en residencias, hospitales, etc. | Norovirus (virus de Norwalk) |
| Diarrea tras alta hospitalaria (< 3 días) | *C. difficile* |
| Duración > 7 días | *Giardia, Cryptosporidium, Cyclospora* |
| Síndrome hemolítico-urémico, trombocitopenia | *E. coli* enterohemorrágico, *Shigella* |

**Tabla 1.** Fuente: Adaptado de Asociación Española de Gastroenterología "Diarrea aguda" y Dupont HL "Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers´ diarrhoea

## 1.6 - Criterios de derivación al médico; síntomas/signos de alarma

En la entrevista farmacéutico-paciente con diarrea aguda se intentará reconocer aquellos aspectos que puedan señalar que la razón de consulta no es un problema autolimitado y que requiere la derivación al médico, para su diagnóstico.

Para ello, ***la Sociedad Española de Médicos de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*** han consensuado los siguientes criterios de derivación en caso de pacientes con diarrea aguda* que, ante las preguntas del farmacéutico refieran las siguientes signos /síntomas por ser considerados de alarma:

- Ancianos y/o inmunodeprimidos.
- Más de 5 deposiciones diarias voluminosas, o más de 48 horas sin mejoría.
- Más de 4 semanas (diarrea crónica).
- Dolor abdominal o síntomas nocturnos que despiertan por la noche**.
- Dolor abdominal que no mejora o aumenta con las deposiciones.
- Deposiciones con sangre, moco o pus (indicadores de proceso infeccioso o inflamatorio).
- Febrícula continua o fiebre elevada y persistente (> 38,5 °C en adultos y > 38 °C en niños).
- Palpación de una masa abdominal.
- Signos de deshidratación importante: boca y lengua seca, somnolencia, disminución de la diuresis, entre otros.

* En la diarrea aguda, también deberemos tener en cuenta, aunque no sean signos o síntomas de alarma, y preguntar por la toma previa de antibióticos de amplio espectro (amoxicilina, macrólidos,...) por parte del paciente, y la existencia o no de un ingreso hospitalario reciente, ya que estas dos situaciones nos orientan hacia un origen infeccioso que se debe confirmar y tratar en su caso, lo que obliga a derivar inmediatamente al médico. Además valoraremos el uso frecuente de otros medicamentos, como laxantes y antiácidos con magnesio, antidiabéticos orales, sales de hierro, orlistat, AINE, colchicina, digoxina, etc., que también pueden influir en la aparición de diarrea.

** Es muy importante preguntar bien al paciente, aclarando esta consideración: solo se considera síntoma de alarma si el paciente está durmiendo plácidamente y se despierta por dolor.

## 1.7 - Tratamiento

### 1.7.1 Tratamiento no farmacológico

El principal objetivo del tratamiento de la diarrea es la reposición de líquidos y electrolitos, que se realizará preferentemente por vía oral.

#### *1.7.1.1 Terapia de rehidratación oral*

La terapia de rehidratación oral (TRO) consiste en:

- Rehidratación. Se administran agua y electrolitos para la reposición de pérdidas.
- Terapia líquida de mantenimiento para compensar las pérdidas que persisten una vez alcanzada la rehidratación, acompañada de una nutrición adecuada.

Sin embargo, la TRO está contraindicada en casos de deshidratación intensa y en pacientes con vómitos frecuentes y persistentes.

#### *1.7.1.2 Dieta antidiarreica*

Las recomendaciones de la *Asociación Española de Gastroenterología* establecen que la dieta sea líquida en las primeras 24-48 h del episodio diarreico importante, e introducir progresivamente la dieta sólida en pequeñas cantidades:

- Inicialmente:
  - o agua de arroz.
  - o yogures.
- Continuación:
  - o arroz, jamón cocido.
  - o carne de pollo o pescado blanco cocido.
  - o patata y manzana cocida.
  - o pan tostado.
  - o queso fresco.
- Posteriormente:
  - o alimentos a la plancha.
- Finalmente:
  - o restablecer todos los alimentos normales (alimentos con fibra, grasas, frituras, leche, mermeladas, cacao, café, etc.).

Es recomendable que se hagan bastantes ingestas al día en pequeñas cantidades en lugar de pocas más cuantiosas. Los zumos de fruta comerciales deben evitarse ya que pueden agravar la diarrea por su elevada osmolaridad.

### 1.7.2 Tratamiento farmacológico

En la mayoría de los casos las diarreas agudas son leves y tienen un carácter claramente autolimitado. Por ello, el tratamiento es típicamente sintomático mediante los principios activos de los siguientes grupos terapéuticos:

- **Grupo A07BA. Adsorbentes intestinales: preparados con carbón adsorbente**

  Son sustancias con un elevado poder de adsorción, actuando sobre el contenido intestinal (fermentos, toxinas, etc.). Los más empleados son **carbón micronizado, o combinaciones de diversos almidones, pectina y gelatina**. En general tienen poco efecto sobre el volumen de las heces, pero sí afectan a su consistencia.

- **Grupo A07CA. Fórmulas para rehidratación oral**

  Las **soluciones de rehidratación oral** son el tratamiento de elección y, muchas veces, lo único necesario para tratar la diarrea aguda. La reposición debe hacerse, para facilitar su tolerabilidad, en pequeñas cantidades, pero de forma frecuente, hasta alcanzar 2-4 litros/día.

- **Grupo A07D. Inhibidores de la motilidad intestinal**

  Se trata de fármacos derivados de estructuras opioides o atropínicas, pero no absorbibles en el intestino, de ahí que no produzcan efectos sistémicos significativos. Entre los derivados opioides se encuentra la **loperamida** que inhibe la liberación de acetilcolina y prostagladinas en el plexo mientérico de Auerbach, reduciendo el peristaltismo intestinal. Al disminuir el tránsito intestinal, favorece la absorción de agua y electrolitos, disminuyendo la frecuencia y cantidad de las deposiciones, y aumentando su viscosidad. Ejerce también cierto efecto antisecretor.

- **Grupo terapéutico A07FA. Microorganismos antidiarreicos**

  Teóricamente reemplazan la flora intestinal alterada. Solo han mostrado cierto grado de eficacia en cuadros diarreicos asociados a *Clostridium difficile.*

CONCLUSIONES

- En relación con el tratamiento es importante recordar que:
- La diarrea es un problema común que generalmente se resuelve solo. Pero puede ser grave si el paciente se deshidrata.
- El tratamiento básico de la diarrea es la rehidratación oral.
- Es necesario informar sobre medidas dietéticas que deben seguirse.
- El empleo de antidiarreicos de manera sistemática no está indicado ya que la enfermedad es fundamentalmente de origen infeccioso, por lo que la diarrea supone un mecanismo protector para la eliminación de los microorganismos responsables y sus toxinas.
- Los antidiarreicos más potentes son los inhibidores de la motilidad intestinal. El más empleado es la loperamida.
- El farmacéutico puede recomendar el uso de medicamentos que no requieren prescripción médica para su dispensación, como actuación profesional siguiendo el protocolo consensuado, informando de forma personalizada al paciente sobre el correcto proceso de uso y verificando la comprensión del mismo junto a consejos en medidas de estilo de vida saludable.
- Es muy importante tener presente en el empleo de antidiarreicos: No utilizar en niños menores de dos años.
- Interrumpir el tratamiento si no se observa mejoría o empeora a las 48 horas o si aparece fiebre.
- Evitar su uso si existen síndromes disenteriformes, caracterizados por heces negras, con aspecto oleoso, fétidas, presencia de sangre, moco o pus y fiebre elevada.

**Más información en la Guía Farmacoterapéutica**
(Plataforma de Formación Continuada):

http://formacion.portalfarma.com/file.php/127/PDF/GUIA_FARMACOTERAPEUTICA_2013-D-v9.pdf

## OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS

– El **Ministerio de Sanidad, Servios Sociales e Igualdad** ha declarado esta Acción **"Actividad de Interés Sanitario"**.
– La **Comisión de Formación Continuada** de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, a través de la Agencia Laín Entralgo, ha concedido:

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

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:

  o **5 casos** del Servicio de Dispensación de IBP
  o **5 casos** del Servicio de Indicación Farmacéutica en diarrea y/o estreñimiento ocasional

**IMPORTANTE: La Acción finalizará el 31 de octubre de 2013**

| CRONOGRAMA DE LA ACCIÓN | |
|---|---|
| **Abril - Mayo 2013** | ***Inicio de la Acción***<br>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***<br>Superación de cuestionarios y remisión casos desde Bot PLUS, a través de la plataforma on line |
| **31 Octubre 2013** | ***Finaliza la Acción y RIFAC:***<br>**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<br>Publicación de resultados iniciales |

# Dolores osteomusculares y articulares agudos (II)

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen diversas opciones terapéuticas para tratar el dolor osteomuscular y articular. En buena medida, la decisión de optar por una u otra, o combinarlas entre sí depende de la causa que motiva tal dolor, la duración y la localización orgánica de la lesión. En los **cuadros dolorosos agudos** leves o moderados causados por pequeñas lesiones osteomusculares (golpes, torceduras, estiramientos musculares, etc.) es habitual recurrir a dos tipos de tratamientos farmacológicos, destinados a reducir el dolor y la inflamación.

- **Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos** (AINE) y **analgésicos antitérmicos** (A/A) sistémicos (generalmente, por vía oral). Los AINE convencionales inhiben de forma inespecífica las ciclooxigenasas (COX-1 y 2), lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas (PGE) y, como consecuencia, la inflamación periférica. Sin embargo, las PGE participan también en la transmisión de la señal nociceptiva, por lo que en la actualidad se acepta que estos fármacos tienen un mecanismo de acción tanto central como periférico. La inhibición inespecífica de las COX induce alteraciones en la coagulación y hemorragia, alteraciones gastrointestinales, renales, etc.
- **Analgésicos externos** son sustancias capaces de aliviar el dolor mediante su aplicación local (tópica) en la zona de la piel que recubre el área dolorida. Pueden ser clasificados en dos grupos, los **contrairritantes** y los **AINE**.

El grupo de los AINE ofrece una gama muy extensa de productos equiparables en eficacia y en incidencia de efectos adversos, y con grandes diferencias en la respuesta individual incluso entre miembros de una misma familia química. En la práctica clínica el criterio principal para seleccionar un antiinflamatorio es *la duración de acción*, atendiendo a dar el mínimo número posible de tomas diarias para comodidad del paciente y para asegurar el cumplimiento del tratamiento.

Hay que tener presente también que los AINE no son la única alternativa en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Los analgésicos puros como el paracetamol tienen mejor tolerancia gastrointestinal y puede ser de utilidad en casos donde la sintomatología predominante es el dolor y no la inflamación, como la lumbalgia aguda, en la que la evidencia clínica encontrada indica que no parece haber diferencias significativas entre los AINE y el paracetamol, como tampoco parecen existir entre los diversos tipos de AINE.

Los tratamientos con AINE resultan en elevación de la incidencia de úlcera gastroduodenal y otros efectos adversos derivados de la lesión de la mucosa. El riesgo aumenta con la edad, y con la dosis y duración del tratamiento. Estos efectos se producen en dos fases: *inmediata*, por el contacto del AINE con la mucosa, y *prolongada*, derivada de la administración crónica. En cualquier caso, la utilización de AINE en tratamientos cortos, como es el caso que nos ocupa, no plantea problemas especiales, salvo que exista algún tipo de contraindicación específica.

En dolores agudos derivados de pequeños traumatismos, torceduras y enguinces, la aplicación de **AINE tópicos** a lo largo de una semana de tratamiento parece producir resultados clínicamente satisfactorios, aunque la eficacia no es unánime para todos los fármacos disponibles. La principal ventaja reside en la mayor seguridad de los AINE tópicos, ya que la incidencia de efectos adversos es en general muy baja, con especial relevancia en lo que se refiere a los gastrointestinales.

Básicamente, los AINE tópicos contienen las mismas moléculas que se emplean en forma sistémica, aunque se puede apreciar la persistencia en forma tópica de algunos derivados que dejaron de estar disponibles en forma sistémica, especialmente de aquellos que, aun siendo potentes antiinflamatorios, fueron asociados a problemas significativos de toxicidad o, simplemente, por estrictos motivos comerciales. Así, podemos encontrarnos en forma tópica al ácido salicílico, a algunas pirazolonas (suxibuzona), al ácido flufenámico, al etofenamato, la bencidamina, etc. Asimismo, también aparecen algunos derivados de AINE conocidos (ibuprofeno, ketoprofeno), específicamente diseñados molecularmente para su administración tópica (mabuprofeno, piketoprofeno), sin ninguna particularidad farmacológica de relevancia. Por último, aparecen algunos

fármacos con un perfil farmacológico particular, como el fepradinol, un fármaco derivado de la feniletanolamina, lo que sugiere un mecanismo relacionado con receptores adrenérgicos. De hecho, los datos experimentales sugieren que tal mecanismo es esencialmente vascular, ya que no interfiere con la cascada del ácido araquidónico; por lo tanto, no afecta a la síntesis de PG. Posiblemente actúa sobre la primera fase de la inflamación aguda, inhibiendo la vasodilatación local responsable del rubor y el calor, y disminuyendo la permeabilidad capilar al inhibir directamente a los mediadores de la inflamación, como histamina, serotonina, factores quimiotácticos y bradicinina, entre otros. Asimismo, inhibe la exudación plasmática y la diapédesis celular responsables de edema, tumor y alteraciones funcionales.

Se han realizado estudios comparativos de eficacia para los AINE tópicos. El parámetro utilizado para describir la eficacia diferencial con el fármaco frente al placebo es el NNT, descontado el efecto placebo y, por tanto, los fármacos más efectivos son aquellos que tienen un valor de NNT pequeño, preferiblemente por debajo de 2. Un NNT de 2 significa que por cada 2 pacientes que reciben el fármaco, al menos uno consigue una respuesta satisfactoria de alivio de su dolor a consecuencia del tratamiento (el otro paciente también puede experimentar alivio, pero en este caso no puede distinguirse del efecto placebo).

Como es lógico, la administración tópica de AINE da lugar a concentraciones sanguíneas muy bajas del fármaco, muy inferiores en cualquier caso a las conseguidas tras la administración sistémica (supone, en término medio, alrededor del 5% de ésta). Asimismo, las concentraciones alcanzadas en las zonas inflamadas y, en particular, en el fluido sinovial de las articulaciones son también inferiores (aunque no en la misma proporción); sin embargo, las concentraciones alcanzadas en meniscos o en cartílagos llegan a ser entre 4 y 7 veces superiores que tras la administración oral y, particularmente, las conseguidas en las vainas de los tendones son varios cientos de veces mayores que las plasmáticas tras la aplicación tópica. La concentración máxima en líquido sinovial se alcanza de forma relativamente lenta, entre 3 y 6 horas tras la aplicación tópica local, aunque permanece elevada durante más tiempo (más de 12 h), equilibrándose con la plasmática posteriormente.

Los AINE tópicos presentan un beneficio relativo (definido como el cociente entre el número de pacientes que alcanzaron una respuesta analgésica satisfactoria con el AINE y el de tratados con placebo) de 1,6 (1,4-1,7) en dolor de carácter agudo, con un NNT global de 3,8 (3,4-4,4), comparado con placebo. En estos estudios, el ketoprofeno tópico (NNT de 2,6) es considerado significativamente mejor que otros AINE tópicos (4,1 con ibuprofeno, 4,7 con piroxicam y 10 con indometacina). En dolores crónicos de tipo musculoesquelético, los AINE tópicos presentan valores medios de NNT de 4,4 (3,6-5,6), sin que se apreciasen claras diferencias entre un AINE u otro. Finalmente, la utilización para el dolor de origen osteoartrítico da lugara a tasas de beneficio relativo de 2,0 con valores de NNT de 5,3 (3,8-8,6) en pacientes con osteoartritis de rodilla y de 1,9 con NNT de 4,2 (3,3- 5,6) en otras localizaciones. La incidencia de eventos adversos locales o sistémicos o la de suspensiones del tratamiento debido a ellos son infrecuentes y, en cualquier caso, no hay diferencias estadísticamente significativas entre AINE tópicos y placebo.

Los **medicamentos contrairritantes** son un conjunto extremadamente heterogéneo de sustancias capaces de reducir el dolor, aprovechando los mecanismos fisiológicos de modulación de la sensación dolorosa. La **contrairritación** consiste básicamente en aplicar un estímulo externo pequeño con el fin de anular o mitigar la percepción de otro más intenso. Para ilustrar de una forma sencilla el proceso, baste recordar algunas de las maniobras que muchas personas realizan de forma automática cuando percibe un dolor localizado: morderse los labios, frotar enérgicamente la zona dolorida, propinarse pequeños golpes, etc.

En términos farmacológicos, los agentes contrairritantes son aquellos capaces de producir un cierto estímulo (calor, frío, irritación, etc) en la zona dolorida, con lo cual el organismo reacciona poniendo en marcha el mecanismo de "control de apertura" de la transmisión medular de dolor. El sistema inhibitorio descendente, en el que se basa el mecanismo de control de apertura, parte de la actividad de neuronas encefalinérgicas, de la sustancia gris presente en torno al acueducto (Area Gris Periacueductal). Estas neuronas excitan a las neuronas serotonérgicas de un núcleo próximo, el Núcleo del Rafe Dorsal que, a su vez, excitan a otras neuronas - también serotonérgicas - pertenecientes al Núcleo Magno del Rafe, las cuales conectan directamente con la *Sustancia Gelatinosa* del asta dorsal de la médula espinal,

lugar donde actúan sobre neuronas encefalinérgicas, responsables últimas de la acción inhibidora sobre la llegada de estímulos nociceptivos.

Uno de los elementos esenciales del denominado *control de apertura* (*barrera*) es el *sistema inhibitorio descendente*. Gracias a él, el propio cerebro es capaz de modular, parcialmente al menos, la percepción de estímulos dolorosos. Este sistema inhibitorio descendente basa su actividad en varios tipos de neurotransmisores, entre ellos la serotonina y las encefalinas. La estimulación de tales receptores encefalinérgicos (en realidad, no son otros que los receptores opioides) parece capaz de anular la liberación de neurotransmisores excitatorios, bloqueando así la transmisión del impulso doloroso.

Al margen del efecto irritante, algunos productos son capaces de provocar también un efecto vasodilatador local en la piel. Como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo en la zona, se produce un leve aumento de la temperatura a nivel local, lo cual supone un efecto irritante adicional.

Los **medicamentos contrairritantes** pueden ser clasificados básicamente en cuatro grandes grupos, según las terminaciones nerviosas cutáneas sobre las que actúan:

- **Rubefacientes/Vasodilatadores.** Producen dolor (irritación) y calor. Se trata de los contrairritantes más potentes. Dan lugar a un efecto vasodilatador y, como consecuencia, a una sensación marcada y muy localizada de calor en la piel y enrojecimiento. Los más empleados son la esencia de mostaza (cuyo principal principio activo vasodilatador es el isotiocianato de alilo), la esencia de trementina, el salicilato de metilo (y otros salicilatos como el de dietilamina o el de trolamina) y el nicotinato de metilo. Los únicos datos clínicos disponibles sobre la eficacia analgésica de los rubefacientes tópicos se refieren a los salicilatos, utilizados tanto en dolor agudo como crónico. En dolores agudos, el NNT es de 2,1 (1,7-2,8), mientras que en dolor crónico el NNT es claramente inferior, con un valor medio de 5,3 (3,6-10,2) y, de hecho, varios estudios clínicos controlados no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el rubefaciente y el placebo en dolor crónico.
- **Irritantes**. Por su efecto irritante sobre la piel producen esencialmente dolor localizado en la zona de aplicación. Sus más característicos son la **capsaicina** y otros derivados presentes en el pimiento o **cápsico**. Aplicada por vía tópica, la capsaicina desencadena una irritación local, que se manifiesta sintomáticamente como eritema y una sensación de quemazón, a veces con picor. Se trata de un agonista de elevada selectividad por el receptor vaniloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio (TRPV1). El efecto inicial es la activación de los nociceptores cutáneos que expresan TRPV1, que produce dolor áspero y eritema causados por la liberación de neuropéptidos vasoactivos. Tras la exposición a la capsaicina, los nociceptores cutáneos pierden parte de su sensibilidad a diversos estímulos. Estos efectos tardíos de la capsaicina pueden ser considerados como un proceso de desensibilización, sobre el que parece basarse el alivio del dolor. Las alteraciones de los nociceptores cutáneos inducidas por la capsaicina son reversibles y se ha observado que la función normal (detección de sensaciones nocivas) se recupera en pocas semanas. Los datos más relevantes disponibles sobre la eficacia clínica de la capsaicina se refieren a su uso en pacientes con dolor crónico, tanto de tipo musculoesquelético como neuropático. La concentración utilizada es determinante tanto para la eficacia como para la incidencia y gravedad de los efectos adversos. En este sentido, el NNT en dolor neuropático con capsaicina al 0,075% fue de 5,7 (4,0-10), mientras que en dolor crónico de origen musculoesquelético la capsaicina al 0,025% se relacionó con un NNT de 8,1 (4,6-34). La incidencia de eventos adversos locales es mayor con capsaicina que con placebo, siendo el número necesario de pacientes tratados para que uno de ellos experimente un daño significativo (NNH, *number needed to harm*) de 2,5 (2,1-15), con un 54% de pacientes que experimenta eventos adversos locales (irritación, sensación de quemazón, etc.) y un 13% que abandona el tratamiento por este motivo. Un 8% de los tratados con la concentración de 0,075% experimenta tos, pero ninguno con la de 0,025% (que es la comercializada en España).
- **Refrescantes**. Actúan estimulando los receptores cutáneos del frío (corpúsculos de Krause), produciendo una sensación de frescor en la piel. Muchos de ellos tienen un

aroma característico, de carácter agradable, que refuerza psicológicamente la acción analgésica. Algunos de los más típicos son el mentol, el alcanfor, el cineol y el eucaliptol.

La formulación de los medicamentos contrairritantes es importante de cara a alcanzar con mayor o menor éxito su cometido terapéutico. En este sentido, las formas líquidas (linimento, solución, aerosol) suelen ir acompañadas de un masaje sobre la zona dolorida que complementa el efecto contrairritante. Pero esto mismo no es aconsejable con los productos rubefacientes de acción muy vigorosa, ya que podrían provocar un efecto verdaderamente doloroso, incluso superior al que se pretende neutralizar. En muchos casos (linimentos, etc.), los preparados contienen alcohol, lo que refuerza el efecto terapéutico debido a la acción vasodilatadora (mayor aún si se aplica con masaje) y además, al evaporarse sobre la piel, produce frío, actuando como contrairritante refrescante. Algunos medicamentos de este grupo contienen varios tipos de contrairritantes. Los medicamentos contrairritantes están específicamente indicados preferentemente en contracturas musculares, mialgias, lumbalgias y, en general, en dolores que no estén asociados a cuadros inflamatorios.

## TRATAMIENTO EXTRAFARMACOLÓGICO

En los **cuadros dolorosos agudos** leves o moderados causados por pequeñas lesiones osteomusculares es habitual recurrir a medidas extrafarmacológicas previamente o incluso al mismo tiempo que el tratamiento farmacológico. En este sentido, es muy frecuente la aplicación de **frío** o de **calor**.

La selección de uno u otro depende básicamente del tipo y extensión de la lesión traumática. En ambos casos, se busca prevenir o frenar la aparición de las molestias a través de mecanismos fisiológicos. Para ello, se actúa sobre el calibre de los pequeños vasos sanguíneos superficiales, el aporte de sangre a la zona lesionada, la relajación de los músculos afectados y el bloqueo del dolor.

Los cambios fisiológicos básicos que se producen en la zona lesionada con el uso de **hielo** o un **objeto frío** sobre una lesión osteomuscular son:

- Reducción de la respuesta inflamatoria.
- Reducción del flujo sanguíneo.
- Reducción del dolor.

Atendiendo a estas características, la aplicación de frío está especialmente recomendada en pequeños accidentes traumáticos y lesiones deportivas muy recientes o inmediatas, en las que la previsible reacción inflamatoria podría agravar las consecuencias de la propia lesión o accidente.

Existe un amplio abanico de dispositivos y métodos de aplicación de frío a las zonas doloridas, que va desde la simple aplicación de una bolsa de hielo hasta el empleo de dispositivos y sistemas más o menos complejos, pasando por aerosoles de productos volátiles (como el cloruro de etilo).

Por su parte, la aplicación de **calor** en la zona dolorosa, a través de diversos métodos, permite producir los siguientes cambios fisiológicos:

- Incremento del flujo sanguíneo.
- Reducción de la rigidez muscular.
- Incremento de la relajación muscular.

La aplicación de calor produce un doble efecto. Por un lado, la estimulación leve de las terminaciones nerviosas de la piel para el calor produce un efecto contrairritante. Pero, además, facilita la recuperación de la elasticidad del colágeno de la piel y de los tejidos subcutáneos. Su principal riesgo es la falta de control del calor aplicado, que puede llegar a provocar quemaduras o incluso procesos más graves, según la intensidad y localización.

Atendiendo a estas características, la aplicación de calor está especialmente recomendada en los cuadros en los que el componente inflamatorio no sea el más importante, predominando factores de tipo irritativo o neurálgico (lumbalgia), o con entumecimiento muscular o contracturas musculares. Como en el caso anterior, existe una amplia colección de dispositivos que permiten la aplicación de calor seco (que debe ser soportable, en cualquier caso). Desde la tradicional, y efectiva, bolsa de caucho o pequeñas piezas de lana, hasta dispositivos eléctricos más o menos adaptados para determinadas localizaciones anatómicas. El calor húmedo (baños, saunas) también resulta muy útil en algunas condiciones dolorosas agudas.

En ocasiones la combinación alternante de **frío y calor**, en forma de baños de contraste, puede resultar muy útil de ciertas lesiones con un

fuerte componente inflamatorio que respondan mal a otras medidas. Este tipo de tratamiento produce un efecto de bombeo que ayuda a eliminar los productos de desecho provocados por la inflamación.

La **fisioterapia** utiliza al **ejercicio físico** como una forma de tratamiento para resolver los cuadros dolorosos osteomusculares, al incrementar la circulación sanguínea a un nivel más profundo de lo que la aplicación local de calor permite. Esto es útil para recuperar la funcionalidad perdida o reducida por una lesión, pero si se realiza sin ningún control o por profesionales no cualificados se corre el riesgo de perjudicar más de lo que puede beneficiar.

Existen otras modalidades terapéuticas extrafarmacológicas que permiten reducir el dolor, la inflamación y los espasmos musculares. Muchas de ellas se utilizan con coadyuvantes del ejercicio físico, permitiendo potenciar los beneficios de este último. Todos ellos consisten en dispositivos electrónicos que producen calor de forma localizada. Las tecnologías más empleadas son:

- Ultrasonidos.
- Microondas y onda corta.
- Láser de baja intensidad.

En cierto sentido, el **masaje** debe ser considerado como un tratamiento basado en el calor, ya que la fricción sobre la piel incrementa la temperatura de los tejidos y, por consiguiente, aumenta la circulación local. También facilita el **drenaje linfático**, mejorando las condiciones de recuperación de los tejidos dañados. Asimismo, ayuda a relajar los músculos con espasmos. No obstante, si el masaje es aplicado de forma inmediata a la lesión en zona en la que se ha producido algún derrame interno, puede reactivarlo o incrementarlo.

Específicamente, en las lesiones deportivas o traumáticas leves o moderadas se utiliza habitualmente un protocolo de intervención que es denominado PRICES (precios, en inglés) aludiendo un humorísticamente a las medidas que hay que "pagar" por haber cometidos excesos o errores deportivos. En realidad, el término está formado un conjunto de siglas en inglés (*Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation, Suport*), consistente en:

- Pretección (*Protection*): Evitar la causa que ha provocado la lesión (apartar de la actividad deportiva, utilizar dispositivos protectores, etc.).
- Descanso (*Rest*): Debe ser proporcional a la importancia de la lesión. En muchos casos es recomendable mantener en reposo la zona afectada durante más de un día.
- Hielo (*Ice*): Facilita el control de las hemorragias y reduce la respuesta inflamatoria. Debe evitarse en personas con problemas de circulación sanguínea periférica.
- Compresión (*Compression*): Cuando las lesiones se localizan sobre extremidades, es conveniente la utilización de un vendaje moderadamente compresor, utilizando una venda elástica, comenzando siempre por la zona más alejada del corazón y con una disposición en espiral avanzando hacia el corazón. Es conveniente renovar el vendaje cada cuatro horas. Es muy importante que el vendaje no sea excesivamente compresor, ya que podría dificultar la circulación sanguínea e incluso comprimir algún nervio.
- Elevación (*Elevation*): Es conveniente mantener la extremidad lesionada por encima del corazón, para evitar que haya un exceso de aporte sanguíneo e inflamación.
- Apoyo (*Support*): Implica la utilización de dispositivos para mantener inmovilizado la extremidad o facilitar el desenvolvimiento del paciente.

## VALORACIÓN

Es importante no minusvalorar el dolor, ya que un dolor inadecuadamente tratado puede modificar por sí mismo la función cardiaca (aumento de las catecolaminas plasmáticas: taquicardia, hipertensión, infarto de miocardio), la función respiratoria (hipoventilación, hipoxemia, atelectasias, infección), la digestiva (íleo, aumento de secreciones), la genitourinaria (retención urinaria, aumento de la liberación de la hormona antidiurética –ADH–), la musculoesquelética (atrofia muscular), la circulatoria (tromboembolismo), la respuesta inmune, la función cognitiva en pacientes geriátricos, etc.

Los criterios de valoración de los dolores osteomusculares o articulares agudos se centran básicamente en la duración del dolor, su posible origen, su intensidad y los síntomas asociados. La persistencia del dolor es un claro indicativo

del tipo de lesión que lo origina y, en la mayoría de las ocasiones, de la gravedad del proceso. Asimismo, si el dolor es permanente, incluso en reposo, o si sólo aparecen tras realizar determinados movimientos, es un indicativo a tener en cuenta. En general, deberá remitirse al médico a cualquier paciente que presente dolores persistentes durante más de un día, que no hayan remitido de forma sustancial tras la administración de un analgésico convencional (ácido acetilsalicílico, paracetamol o ibuprofeno, por ejemplo).

En cuanto al origen del dolor, se debe valorar si está delimitado a una zona orgánica o a una determinada extremidad, y si de forma evidente existe una causa que justifique tal dolor. Cualquier cuadro doloroso que no esté relacionado directamente con la realización de movimientos bruscos, esfuerzos musculares, o contusiones provocadas por pequeños accidentes deportivos, domésticos o callejeros, deberá ser evaluado directamente por un médico.

Aunque el dolor es, por definición, un síntoma subjetivo cuya intensidad está fuertemente marcada por la propia personalidad del paciente, existe un conjunto de signos algo más objetivos que puede ayudar a valorar externamente la intensidad del cuadro. Quizá el aspecto más determinante consiste en determinar en qué medida es discapacitante para el paciente, lo que se percibe a través de las actividades cotidianas que éste deja de hacer como consecuencia del dolor. Es obvio que un grado importante de discapacidad funcional implica la necesidad de un diagnóstico médico en profundidad.

De igual manera, debe valorarse la proporción existente entre la causa aparente del dolor (golpes, etc.) y la intensidad del mismo. Normalmente, cuando existe una gran desproporción entre el origen y la sensación dolorosa (dolor muy intenso o que irradia a varios órganos o zonas corporarales, frente a pequeñas contusiones o movimientos poco pronunciados), es que existe alguna patología de base que acrecienta de forma anómala tal sensación dolorosa. Ello requiere, inexcusablemente, un adecuado diagnóstico médico.

Otro aspecto muy importante a valorar por el farmacéutico es la presencia de otros signos y síntomas aparentemente asociados al cuadro doloroso. Entre ellos, la presencia de inflamación es quizá el más común, puesto que la mayoría de los dolores agudos de origen osteomuscular o articular, están asociados a reacciones inflamatorias más o menos intensas. También el grado de inmovilidad articular, cuando la zona afectada en una articulación aislada, constituye un elemento a considerar.

Por estos motivos, la presencia de cuadros inflamatorios amplios o que produzcan algún tipo de inmovilidad articular marcada deberán ser evaluados por un médico. De igual manera, también se requiere un diagnóstico médico preciso en el caso de que exista un cuadro hemorrágico abierto o un hematoma extenso, que harían sospechar la existencia de complicaciones vasculares eventualmente importantes.

La existencia de algunas patologías crónicas en el paciente afectado por un dolor osteomuscular agudo puede confundir la adecuada valoración de este último por el farmacéutico. En este sentido, la existencia previa de enfermedades osteomusculares degenerativas o reumáticas (artritis, artrosis, osteoporosis, etc) debe ser valorado y excluirse por completo como origen del cuadro doloroso agudo. Si el origen no es claro, la recomendación evidente es la remisión al médico. Igualmente, si el cuadro doloroso se relaciona con una lesión deportiva en un paciente que ya ha experimentado esa misma lesión con anterioridad, se hace recomendable la visita al traumatólogo, para una revisión en profundidad.

En general, la recomendación de tratamiento, salvadas las comentadas excepciones, mediante el empleo de medicamentos no sujetos a prescripción médica, suele decantarse hacia el empleo en primera instancia de AINE por vía oral, para reducir el dolor agudo. Para amortiguar el dolor residual y, eventualmente, la inflamación, puede echarse mano de los preparados tópicos. Generalmente, se prefiere a los AINE tópicos para aquellos procesos donde el dolor esté claramente asociado a un cuadro inflamatorio relacionado con contusiones, bursitis, etc. Esta opción puede ser especialmente interesante como primer tratamiento, cuando la administración sistémica de AINEs esté contraindicada por la presencia de alguna patología (úlcera gastroduodenal, asma, etc) o por el riesgo de interacciones con otros tratamientos actualmente en curso.

Los medicamentos contrairritantes están indicados en los dolores que no estén asociados a cuadros inflamatorios evidentes. Por este motivo, se recomienda su uso preferentemente en contracturas musculares, mialgias y lumbalgias.

## AINE SISTÉMICOS

| Tipo | Familia | Subfamilia | Fármacos | Medicamentos[a] | Formatos[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| Ácidos arilalcanoicos | Ácidos arilacéticos | Ácidos fenilacéticos | Aceclofenaco | Aclocen<br>Airtal<br>Falcol<br>Gerbin<br>EFG | 100 mg, comprimidos<br>100 mg, sobres<br>150 mg, viales |
| | | | Diclofenaco | Di Retard<br>Dolotren<br>Dolo Voltarén<br>Luase<br>Voltarén<br>EFG | 50/75/100 mg, comprimidos/cápsulas<br>75/100 mg, comprimidos *retard*<br>75 mg, ampollas<br>100 mg, supositorios |
| | | Ácidos indolacéticos | Indometacina | Aliviosin<br>Artrinovo<br>Flogoter<br>Inacid<br>Indolgina<br>Indonilo | 25/50 mg, cápsulas<br>75 mg, cápsulas *retard*<br>50/100 mg, supositorios |
| | Ácidos arilpropiónicos | Mezclas racémicas | Flurbiprofeno | Froben | 50/100 mg, grageas |
| | | | Ibuprofeno | Numerosas[c] | 200/400/600 mg, comprimidos<br>600/800 mg, comprimidos *retard*<br>400 mg, cápsulas<br>400/600 mg, sobres<br>400/600 mg, sobres (sal arginina)<br>100/200 mg/5 mL, solución oral |
| | | | Ketoprofeno | Fastum<br>Ketoprofeno Ratiopharm<br>Orudis | 50 mg, cápsulas<br>100 mg, comprimidos gastrorresistentes<br>200 mg, comprimidos *retard*<br>100 mg, supositorios<br>100 mg, ampollas |
| | | | Naproxeno | Antalgin<br>Lundiran<br>Naprosyn<br>EFG | 250/500[d] mg, comprimidos/cápsulas<br>500 mg, sobres |
| | | Enantiómeros S puros | Dexibuprofeno | Atriscal<br>Seractil | 300/400 mg, comprimidos |
| | | | Dexketoprofeno | Adolquir<br>Enantyum<br>Ketesse<br>Quiralam | 12,5/25 mg, comprimidos<br>25 mg, sobres<br>50 mg, ampollas |
| | Ácidos arilbutíricos | | Ketorolaco[e] | Toradol<br>EFG | 10 mg, comprimidos<br>30 mg, ampollas |
| Oxicamas | | | Lornoxicam | Acabel<br>Bosporon | 4/8 mg, comprimidos<br>8 mg, comprimidos recubiertos (Rapid) |
| | | | Meloxicam | Alviodol<br>Movalis<br>Parocin<br>EFG | 7,5/15 mg, comprimidos |
| | | | Piroxicam | Cycladol<br>Cycladol Dref<br>Feldene<br>Feldene Flas<br>EFG | 20 mg, comprimidos/cápsulas<br>20 mg, comprimidos efervescentes<br>20 mg, comprimidos dispersables<br>20 mg, liofilizados orales |
| | | | Tenoxicam | Reutenox | 20 mg, comprimidos/sobres |
| Coxibes | | | Celecoxib | Artilog<br>Celebrex | 200 mg, cápsulas |
| | | | Etoricoxib | Acoxxel<br>Arcoxia<br>Exxiv | 30/60/90/120 mg, comprimidos |
| | | | Parecoxib | Dynastat | 40 mg, viales |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Benzoatos e isósteros | Salicilatos e isósteros | Salicilatos | Salicilamida | Pridio<br>Rinomicine<br>Yendol | En combinación con paracetamol y otros principios activos[a] |
| | | Acetilsalicilatos | Ácido acetilsalicílico | ASS<br>Aspirina<br>Aspirina Gervasi<br>Inyesprin<br>Rhonal<br>Sedergine | 500 mg, comprimidos<br>500 mg, comprimidos efervescentes<br>500 mg, comprimidos masticables<br>500 mg, comprimidos microencapsulados<br>500 mg, sobres<br>900 mg, viales |
| | | Isósteros de salicilatos | Isonixina | Nixyn Hermes | 200 mg, supositorios<br>400 mg, cápsulas |
| | Antranilatos | | Ácido mefenámico | Coslan | 250 mg, cápsulas |
| Pirazolonas | Pirazolidinodionas | | Fenilbutazona | Butazolidina | 200 mg, grageas |
| | Pirazolonas | | Metamizol | Algi Mabo<br>Dolemicin<br>Nolotil<br>EFG | 500/575[f] mg, cápsulas<br>500/1.000 mg, sobres<br>500/1.000 mg, supositorios<br>2.000 mg, ampollas |
| Aminofenoles | | | Paracetamol | Numerosos[g] | 500/650/1.000 mg, comprimidos/cápsulas<br>500/1.000 mg, comprimidos efervescentes<br>250/325 mg, comprimidos dispersables<br>650/1.000 mg, sobres<br>150/250/300/325/600/650 mg, supositorios<br>60/65/100 mg/mL, solución oral<br>10 mg/mL, solución para infusión i.v. |

[a] No todos los medicamentos tienen todos los formatos indicados
[b] Hay alrededor de 200 medicamentos cuyo único principio activo es el ibuprofeno, incluyendo numerosos genéricos
[c] 550 mg en el caso de la sal sódica
[d] Como sal de trometamol
[e] En preparaciones para síntomas de resfriado y gripe
[f] 575 mg de metamizol magnésico equivalen a 500 mg de metamizol
[g] Hay alrededor de 240 medicamentos cuyo único principio activo es el paracetamol, incluyendo numerosos genéricos
AINE: antiinflamatorios no esteroideos; i.v.: intravenosa

## AINE TÓPICOS

| Fármaco | Forma | Concentración | Medicamento[a,b] |
|---|---|---|---|
| Aceclofenaco | Crema | 1,5% | Airtal, Falcol Difucrem |
| Bencidamina | Aerosol/Crema | 6% | Fulgium |
| | Pomada | 5% | Tantum |
| | | 3% | Tantum Fuerte |
| Dexketoprofeno | Gel | 1,25% | Enantyum, Ketesgel, Quirgel |
| Diclofenaco | Parche | 140 mg | Algipatch, Ratioparch |
| | Gel | 1% | EFG, Dolotren, Voltadol, Voltarén |
| Etofenamato | Gel/Solución | 5% | Aspitopic, Flogoprofen, Zenavan |
| Fenilbutazona | Crema | 5% | Artrodesmol Extra[a], Doctofri[b] |
| Fepradinol | Gel/Aerosol | 6% | Dolgen |
| Flufenámico, ácido | Gel | 3% | Movilat Plus[c] |
| Ibuprofeno | Gel/Solución | 5% | Articalm, Azodermol, Dermilevol, Diltir, Gelobufen, Ibukat, Ibufen, Ibukey, Ibuprox, Ibustick, Nurofen, Ratiodol, Solvium, EFG |
| Indometacina | Gel/Aerosol | 1% | Inacid, Reusin |
| | Pomada | 5% | Indocaf |
| Isonixina | Crema | 2,5% | Nixyn |
| Ketoprofeno | Crema | 1% | Arcental |
| | Gel/Crema | 2,5% | Extraplus, Fastum |
| Mabuprofeno | Aerosol | 10% | Aldospray |
| Piketoprofeno | Crema | 1,8% | Calmatel |
| Piroxicam | Gel | 0,5% | Feldegel, Improntal, Salvacam, Sasulen |
| Salicílico, ácido | Gel | 2% | Movilat[d] |
| Suxibuzona | Crema | 7,1% | Danilon |

[a] Contiene además salicilato de metilo (0,1%) y fluocinolona (0,02%)
[b] Contiene además lidocaína (2%)
[c] Contiene además glucosaminoglucanato polisulfato (0,2%) y ácido salicílico (2%)
[d] Contiene además glucosaminoglucanato polisulfato (0,2%)

**MEDICAMENTOS CONTRAIRRITANTES TÓPICOS**

| Refrescantes | | | | | Irritantes | | Rubefacientes | | | | | Otros | | | MEDICAMENTOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alcanfor | Amonáco | Mentol | Romero | Tomillo | Capsaicina | Capsicum | Salicilato dietilamina | Salicilato metilo | Salicilato trolamina | Mostaza negra | Trementina | Belladona | Castaño de indias | Lavanda | |
| ■ | | | | | | | | | | | | | | | Alcohol alcanforado Cuvé |
| ■ | | | | | | | | | | | | | | | Alcohol alcanforado Orravan |
| ■ | | | | | | | | | | | | | | | Beta Alcanforado |
| | | | ■ | | | | | | | | | | | | Alcohol romero Cuvé |
| | | | ■ | | | | | | | | | | | | Alcohol romero Orravan |
| | | | ■ | | | | | | | | | | | | Beta romero |
| | | | | | ■ | | | | | | | | | | Capsicum Farmaya |
| | | | | | ■ | | | | | | | | | | Capsidol |
| | | | | | ■ | | | | | | | | | | Gelcen |
| | | | | | ■ | | | | | | | | | | Hansaterm |
| | | | | | ■ | | | | | | | | | | Katrum |
| | | | | | | | | | ■ | | | | | | Bexidermil |
| | | | | | | | | | | ■ | | | | | Trementina Orravan |
| | | | | | | | ■ | | | | | | ■ | | Contusin |
| ■ | | ■ | ■ | | | ■ | | ■ | | ■ | | ■ | | | Dolokey |
| | | | | | | | | ■ | | | ■ | | | | Enbrocación Gras |
| ■ | | ■ | ■ | | | ■ | | ■ | | | ■ | | | ■ | Linimento Naion |
| ■ | ■ | | ■ | | | | | ■ | | | ■ | | | | Masagil |
| | | ■ | | | | | | ■ | | | | | | | Radio Salil |
| ■ | | ■ | | | | | | ■ | | | ■ | | | | Reflex |
| | | ■ | | ■ | | ■ | | | | | | | | ■ | Termosan |

# Actualidad farmacoterapéutica

## C SISTEMA CARDIOVASCULAR

### ISQUEMIA MIOCÁRDICA

#### Un antidepresivo para la isquemia miocárdica asociada al estrés

*Entre los pacientes con enfermedad coronaria estable e isquemia miocárdica inducida por el estrés mental, un tratamiento de 6 semanas con escitalopram mejoró significativamente la isquemia miocárdica.*

El estrés mental puede inducir isquemia miocárdica y también ha sido implicado en el desencadenamiento de eventos cardiacos. Sin embargo, las intervenciones farmacológicas destinadas a reducir la isquemia miocárdica inducida por el estrés mental (IMIEM) no habían sido bien estudiados hasta ahora, por lo que un grupo de investigadores procedió a analizar los efectos de 6 semanas de tratamiento con escitalopram vs placebo sobre la IMIEM y otros parámetros fisiológicos y emocionales relacionados con el estrés psicológico. El estudio, denominado REMIT (Responses of Mental Stress Induced Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment), consistió en un ensayo aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes con enfermedad coronaria clínicamente estable y diagnosticados por laboratorio de IMIEM. Los participantes fueron aleatorizados para recibir escitalopram (5 mg/día inicialmente, ajustados hasta 20 mg/día en 3 semanas) o placebo durante 6 semanas.

La incidencia de IMIEM (definida como el desarrollo de anomalías o el empeoramiento del movimiento de la pared regional, reducción del 8% o más de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y/o depresión del segmento ST horizontal o hacia abajo con pendiente de 1 mm o más en 2 o más visitas, con una duración de 3 o más latidos consecutivos, durante 1 o más de 3 tareas estresantes mentales fue valorada en 112 (88,2%) de los 127 participantes asignados al azar para recibir el escitalopram (n = 64) o placebo (n = 63) que completaron las evaluaciones (n = 56 en cada grupo). Al final de las 6 semanas, más pacientes que tomaban escitalopram (34,2%; $IC_{95\%}$ 25,4 a 43,0) presentaron ausencia de MSIMI durante las 3 tareas estresantes mentales en comparación con los pacientes que tomaban placebo (17,5%; $IC_{95\%}$ 10,4 a 24,5%), basados en el modelo de imputación múltiple para un análisis por intención de tratar (ITT). Se observó una diferencia significativa a favor de escitalopram (*odds ratio* 2,62; $IC_{95\%}$ 1,06 a 6,44) y las tasas de isquemia inducida por el ejercicio fueron ligeramente inferiores a las 6 semanas en el grupo de escitalopram (45,8%; $IC_{95\%}$ 36,6 a 55,0) que en los pacientes que recibieron placebo (52,5%; $IC_{95\%}$ 43,3 a 61,8% ), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*odds ratio* ajustado, 1,24; $IC_{95\%}$ 0,60 a 2,58; p= 0,56).

– **Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, Becker RC, Ortel TL, Williams RB, Rogers JG, O'Connor C.** Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the REMIT trial. *JAMA*. 2013; 309(20): 2139-49. doi: 10.1001/jama.2013.5566.

## J TERAPIA ANTIINFECCIOSA SISTÉMICA

### INFECCIONES BACTERIANAS

#### La vacuna antineumocócica conjugada (PCV7) redujo la hospitalización por neumonía

*Los resultados de un reciente estudio epidemiológico demuestran una significativa disminución de las hospitalizaciones por neumonía infantil durante la década posterior a la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada (PCV7). También se observaron reducciones sustanciales en las hospitalizaciones por neumonía en los adultos.*

La introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente (PCV7) en el calendario de vacunación infantil de EE.UU. en 2000 redujo sustancialmente la incidencia de la vacuna del serotipo enfermedad neumocócica invasiva en niños pequeños y en niños mayores y adultos no vacunados. Ya en el año 2004 las hospitalizaciones asociadas con la neumonía de cualquier causa también habían disminuido notablemente entre los niños pequeños. Debido a las dudas sobre la incidencia real de los cuadros causados por los serotipos no vacunales, un grupo de investigadores decidieron estudiar si la reducción de hospitalizaciones relacionadas con la neumonía en los niños pequeños se había mantenido hasta el 2009 y si

esas hospitalizaciones en los grupos de edad más avanzada también había disminuido. Para ello, analizaron las tasas anuales de hospitalización por neumonía de cualquier causa mediante la base de datos Muestra Nacional de Pacientes Internados (*Nationwide Inpatient Sample database*) de Estados Unidos. El motivo de la hospitalización fue clasificado como neumonía si ésta fue el primer diagnóstico realizado o si figuraba en la relación tras un primer diagnóstico de sepsis, meningitis o empiema. Los autores de este estudio utilizaron las tasas medias anuales de hospitalizaciones relacionadas con neumonía entre 1997 y 1999 (antes de la introducción de PCV7) y desde 2007 hasta 2009 (mucho después de su introducción) para estimar la disminución de dicha tasa. Los resultados mostraron que la tasa de hospitalización por neumonía en niños menores de 2 años de edad se redujo en 551,1 por cada 100.000 niños ($IC_{95\%}$ 445,1 a 657,1), lo que se traduce en 47.000 menos hospitalizaciones al año de lo esperado sobre la base de las tasas antes de que se introdujera la PCV7. La tasa para los adultos de 85 años de edad o más se redujo en 1.300,8 por 100.000 ($IC_{95\%}$ 984,0 a 1617,6), que se traduce en 73.000 menos hospitalizaciones al año. Para los grupos de edad de 18 a 39 años, 65 a 74 años y de 75 a 84 años, la tasa anual de hospitalización por neumonía disminuyó en 8,4 por 100.000 ($IC_{95\%}$ 0,6 a 16,2), 85,3 por 100.000 ($IC_{95\%}$ 7,0 a 163,6) y 359,8 por 100.000 ($IC_{95\%}$ 199,6 a 520,0), respectivamente. En general, se calculó una reducción anual ajustada por edad de 54,8 por 100.000 ($IC_{95\%}$ 41,0 a 68,5), lo que significa 168.000 menos hospitalizaciones por neumonía cada año.

– **Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG.** U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 155-63. doi: 10.1056/NEJMoa1209165.

## TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES

### CÁNCER DE MAMA

### Un mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de pescado parece reducir el riesgo de cáncer de mama

*Los datos procedentes de una revisión sistemática y un meta-análisis de un amplio número de estudios clínicos sugieren que un mayor consumo en la dieta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 procedentes de pescado se asocia con una significativa reducción del 14% en el riesgo de padecer cáncer de mama.*

La importancia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la salud ha sido objeto de numerosos estudios, aunque no todos con el debido rigor metodológico. El cáncer de mama, el más prevalente entre las mujeres, no es una excepción en esta línea. Por este motivo, un grupo de investigadores decidieron investigar la asociación entre la ingesta de pescado y, en general, de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y el riesgo de cáncer de mama, evaluando una posible relación dosis-respuesta. Para ello, seleccionaron un conjunto de veinte seis publicaciones, incluyendo 20.905 casos de cáncer de mama y 883.585 participantes de 21 estudios prospectivos de cohortes independientes. Un total de once artículos (13.323 episodios de cáncer de mama y 687.770 participantes) investigaron la ingesta de pescado, 17 artículos investigaron la de ácidos poliinsaturados omega-3 procedentes de pescado (16.178 episodios de cáncer de mama y 527.392 participantes) y 12 artículos investigaron específicamente el consumo de ácido alfalinolénico (14.284 episodios de cáncer de mama y 405.592 participantes). El mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 procedentes del pescado se asoció con una reducción del 14% de riesgo de cáncer de mama (riesgo relativo, RR= 0,86; $IC_{95\%}$ 0,78 a 0,94), sin que el riesgo relativo variase según se midiese la ingesta dietética (RR= 0,85; $IC_{95\%}$ 0,76 a 0,96) o como biomarcadores tisulares (RR= 0,86; $IC_{95\%}$ 0,71-1,03). Los análisis de subgrupos indicaron también que la asociación inversa entre el consume de ácidos grasos polinsaturados omega-3 del pescado y el riesgo fue más evidente en los estudios que no se ajustaron por el índice de masa corporal (IMC) (RR= 0,74; $IC_{95\%}$ 0,64 a 0,86) que en aquellos que lo hicieron (RR= 0,90; $IC_{95\%}$ 0,80-1,01). El análisis de la relación dosis-respuesta indicó que el riesgo de cáncer de mama se redujo en un 5% por cada 0,1g/día adicional (RR= 0,95; $IC_{95\%}$ 0,90 a 1,00) o por cada 0,1% adicional de dichos ácidos grasos sobre el total de la energía/día (RR=0,95; $IC_{95\%}$ 0,90 a 1,00). Por el contrario, no se observó una asociación significativa para el consumo de pescado o la exposición al ácido alfa-linolénico.

– **Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D.** Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*. 2013; 346: f3706. doi: 10.1136/bmj.f3706.

# M APARATO LOCOMOTOR

## ARTRITIS REUMATOIDE

### Riesgo cardiovascular de los AINE y artritis reumatoide

*El riesgo cardiovascular asociado al uso de antiinflamatorios no esteroídicos (AINE) en pacientes con artritis reumatoide fue modesta aunque significativamente menor que en las personas sin artritis reumatoide. Por otra parte, sólo unos pocos AINE fueron asociados con un aumento de riesgo cardiovascular, lo que sugiere que el uso de AINE se debe evaluar en cada paciente en base a la indicación de alivio del dolor y el riesgo de factores de los efectos adversos, y no evitarse automáticamente debido a la única preocupación por el riesgo cardiovascular.*

Con el objetivo de analizar el riesgo cardiovascular asociado con los AINE en pacientes con artritis reumatoide, se llevó a cabo un estudio de cohorte longitudinal, utilizando para ello los datos del registro nacional danés a nivel individual de pacientes hospitalizados y de prestación de asistencia sanitaria ambulatoria, así como del tratamiento farmacológico durante 1997-2009. En total, se identificaron 17.320 pacientes con artritis reumatoide, que fueron emparejados con 69.280 controles (4: 1) por edad y sexo. Se definió el riesgo cardiovascular asociado a AINE como una variable combinada de incidencia de infarto de miocardio, ictus o mortalidad cardiovascular, evaluada en modelos de supervivencia multivariable. Los resultados mostraron que durante el seguimiento (mediana de 4,9 años) se produjeron 6.283 eventos cardiovasculares, observándose que el riesgo cardiovascular asociado con el uso de AINE fue en general significativamente menor en los pacientes con artritis reumatoide (tasa de riesgo, HR= 1,22; $IC_{95\%}$ 1,09-1,37) que en los controles (HR= 1,51; $IC_{95\%}$ 1,36 a 1,66; p <0,01 para la diferencia). Se observó un patrón específico de riesgo asociado a cada AINE, al menos en los pacientes con con artritis reumatoide; así, el uso de rofecoxib (HR= 1,57; $IC_{95\%}$ 1.16 a 2.12) y de diclofenaco (HR= 1,35; $IC_{95\%}$ 1,11-1,64) se asoció con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide, pero no hubo un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de otros AINE en estos pacientes.

– **Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen AM, Madsen OR, Torp-Pedersen C, Hansen PR.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun 8. [Epub ahead of print]

### … y más sobre riesgos cardiovasculares de los AINE

*Los riesgos vasculares de diclofenaco de dosis altas y, posiblemente, del ibuprofeno, son comparables a la de los coxibes, mientras que el naproxeno en dosis altas se asocia con un menor riesgo vascular que otros AINE. Aunque todos ellos aumentan los riesgos cardiovasculares y gastrointestinales, la dimensión de estos riesgos se puede predecir, lo que podría ayudar a guiar la toma de decisiones clínicas.*

Los efectos vasculares y gastrointestinales de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo la de los inhibidores selectivos de la COX-2 (*coxibes*), no están perfectamente caracterizados, especialmente en pacientes con mayores riesgos de enfermedad vascular. Por ello, se ha procedido a realizar un amplio meta-análisis incluyendo a 280 ensayos clínicos de AINE vs placebo (124.513 participantes, 68.342 personas-año) y 474 ensayos clínicos de un AINE vs otro AINE (229.296 participantes, 165.456 personas-año). Las variables analizadas fueron la incidencia de eventos vasculares importantes (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte vascular), eventos coronarios graves (infarto de miocardio no fatal o muerte coronaria), accidente cerebrovascular, mortalidad e insuficiencia cardíaca, así como la incidencia de complicaciones gastrointestinales importantes (perforación, obstrucción o hemorragia). Los resultados encontrados mostraron que los eventos vasculares se incrementaron en alrededor de un tercio con los coxibes (riesgo relativo, RR= 1,37; $IC_{95\%}$ 1,14 a 1,66; p= 0,0009) o el diclofenaco (RR=1,41; $IC_{95\%}$ 1,12 a 1,78; p= 0,0036), principalmente debido a un aumento de los eventos coronarios (coxibes, RR= 1,76; $IC_{95\%}$ 1,31 a 2,37; p= 0,0001; diclofenac, RR= 1,70; $IC_{95\%}$ 1,19 a 2,41; p= 0,0032). También se apreció que el ibuprofeno fue asociado con un aumento significativo de los eventos coronarios (RR= 2,22; $IC_{95\%}$ 1,10 a 4,48, p = 0,0253), pero no de los eventos vasculares (RR= 1,44; $IC_{95\%}$ 0, 89 a 2,33). En comparación con placebo, de cada 1.000 pacientes asignados a un coxib o a diclofenac durante un año, tres más tuvieron

eventos vasculares graves, uno de ellos mortal. Por su parte, el naproxeno no fue asociado con ningún aumento significativo de los eventos vasculares mayores (RR= 0,93; $IC_{95\%}$ 0,69 a 1,27). La mortalidad de origen vascular fue significativamente mayor en los pacientes tratados con coxibes (RR= 1,58; $IC_{99\%}$ 1,00 a 2,49; p = 0,0103), con diclofenac (RR= 1,65; $IC_{95\%}$ 0,95 a 2,85; p= 0,0187) y de manera no significativa con ibuprofeno (RR= 1,90; $IC_{95\%}$ 0,56 a 6,41; p= 0,17), pero no con naproxeno (RR= 1,08; $IC_{95\%}$ 0,48 a 2,47; p= 0,80). El riesgo de insuficiencia cardiaca se duplicó más o menos por todos los AINE y todos los regímenes de AINE aumentaron la incidencia de complicaciones gastrointestinales (coxibes: RR= 1,81; $IC_{95\%}$ 1,17 a 2,81; p= 0,0070; diclofenaco: RR= 1,89; $IC_{95\%}$ 1,16 a 3,09; p= 0,0106; ibuprofeno: RR= 3,97; $IC_{95\%}$ 2,22 a 7,10; p < 0,0001; naproxeno: RR= 4,22; $IC_{95\%}$ 2,71 a 6,56; p < 0 • 0001).

– **Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration.** Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013. pii: S0140-6736(13)60900-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

# N SISTEMA NERVIOSO

## ESQUIZOFRENIA

### La eficacia y la seguridad de los antipsicóticos, revisada en profundidad

*Los diversos antipsicóticos no solo difieren en la incidencia y gravedad de los efectos adversos, sino que se aprecian diferencias, leves pero significativas, en cuanto a eficacia. Un amplio meta-análisis pone en cuestión la clasificación actual de los antipsicóticos como de primera y de segunda generación, proponiendo que un replanteamiento más personalizado del tratamiento y una revisión de las guías de práctica clínica y de las políticas de salud mental.*

Todavía hoy sigue habiendo una abundante controversia sobre qué fármaco antipsicótico debe ser considerado de primera elección para el tratamiento de la esquizofrenia. La respuesta a esta cuestión no puede ser resuelta mediante un simple meta-análisis por pares de medicamentos. Por este motivo, se ha llevado un ambicioso estudio con el objetivo de integrar la evidencia disponible para analizar de forma global la eficacia, la incidencia de eventos adversos y el riesgo de interrupción del tratamiento. Para ello, se llevó a cabo en un marco estadístico de tipo bayesiano, un meta-análisis de tratamientos múltiples (que utiliza ambas comparaciones directas e indirectas) de ensayos controlados aleatorios, comparando 15 fármacos antipsicóticos y placebo en el tratamiento agudo de la esquizofrenia. Para ello, se realizaron búsquedas en el registro del Grupo Cochrane de Esquizofrenia, así como en Medline, Embase, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, y ClinicalTrials.gov para los estudios publicados hasta el 1 de septiembre 2012. Los resultados de esta búsqueda se complementaron con informes procedentes de la *Food and Drug Administration* y con datos de laboratorios farmacéuticos. Se seleccionaron estudios ciegos, aleatorizados y controlados en pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados, excluyéndose los ensayos realizados en pacientes con predominio de síntomas negativos, otras patologías concomitantes, o resistencia al tratamiento, y aquellos realizados en pacientes estables.

En total, se identificaron 212 ensayos adecuados, con datos correspondientes a 43.049 pacientes. Los resultados del meta-análisis indicaron que todos los fármacos estudiados fueron significativamente más efectivos que el placebo. En este sentido, las diferencias de medias estandarizadas con intervalos de confianza del 95% fueron: clozapina 0,88 ($CI_{95\%}$ 0,73 a 1,03); amisulprida 0,66 (0,53 a 0,78); olanzapina 0,59 (0,53 a 0,65); risperidona 0,56 (0,50 a 0,63); paliperidona 0,50 (0,39 a 0,60); zotepina 0,49 (0,31 a 0,66); haloperidol 0,45 (0,39 a 0,51); quetiapina 0,44 (0,35 a 0,52); aripiprazol 0,43 (0,34 a 0,52); sertindol 0,39 (0,26 a 0,52); ziprasidona 0,39 (0,30 a 0,49); clorpromazina 0,38 (0,23 a 0,54); asenapina 0,38 (0,25 a 0,51); lurasidone 0,33 (0,21 a 0,45) y iloperidone 0,33 (0,22 a 0,43). La *odds ratio* en comparación con placebo para todas las causas de interrupción osciló entre 0,43 de los mejores fármacos (amisulprida) y 0,80 para el peor (haloperidol); para los efectos secundarios extrapiramidales varió entre 0,30 (clozapina) y 4,76 (haloperidol), y para la sedación osciló entre 1,42 (amisulprida) y 8,82 (clozapina). Las diferencias de medias estandarizadas en comparación con placebo variaron para el aumento de peso entre -0,09 para el mejor fármaco (haloperidol) para -0,74 para el peor (olanzapina), para el aumento de los niveles de prolactina de 0,22 (aripiprazol) a -1,30 (paliperidona), y para la prolongación del intervalo QTc oscilaron entre 0,10 (lurasidone) y -0,90 (sertralina).

Los resultados de eficacia no cambiaron sustancialmente tras excluir los grupos de placebo y de haloperidol, o cuando se consideraron para metaregresión y análisis de sensibilidad la dosis, el porcentaje de abandonos, el grado de cegamiento del estudio, el patrocinio de la industria farmacéutica, la duración del estudio, la cronicidad y el año de publicación.

– **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al.** Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Jun 26. pii: S0140-6736(13)60733-3. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

## TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

### Prazosina en estrés postraumático

*La prazosina ha demostrado ser significativamente eficaz el trastorno de estrés postraumático relacionado con las pesadillas en soldados en servicio activo, y los beneficios son clínicamente significativos. Posiblemente, los estudios que combinan la prazosina con psicoterapias efectivas podrían demostrar un beneficio clínico adicional.*

En un reciente ensayo clínico controlado se investigó la utilización de prazosina, un bloqueante alfa-1 adrenérgico habitualmente utilizado en hipertensión y en adenoma prostático, para el tratamiento de pesadillas traumática en soldados en servicio activo con trastorno de estrés postraumático (TEPT) tras regresar de despliegues bélicos en Irak y Afganistán, analizando los efectos sobre la calidad del sueño, la función global y otros síntomas generales. Para ello, sesenta y siete soldados fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con prazosina o con placebo durante 15 semanas. La dosis del fármaco fue ajustada en función de la respuesta relacionada con las pesadillas durante las primeras seis semanas, hasta un máximo de 5 mg a media mañana y 20 mg a la hora de acostarse para los hombres y 2 mg a media mañana y 10 mg por la noche para las mujeres. Las dosis medias antes de acostarse fueron de 15,6 mg de prazosina y 18,8 mg de placebo para los hombres y de 7,0 mg de prazosina y 10,0 mg de placebo para las mujeres, mientras que las dosis medias a media mañana fueron de 4,0 mg de prazosina y 4,8 mg de placebo para los hombres y de 1,7 mg de prazosina y 2,0 mg de placebo mg para las mujeres.

Las variables primarias de eficacia analizadas fueron los item de pesadilla en la *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS) y en el *Pittsburgh Sleep Quality Index* y el cambio en el ámbito del funcionalismo en la *Clinical Global Impressions Scale*. Las variables secundarias fueron los 17 ítems del CAPS, la *Hamilton Depression Rating Scale*, el *Patient Health Questionnaire-9* y el Quality of Life Index. Se mantuvo en todos los pacientes los psicofármacos y la psicoterapia de apoyo. Los resultados mostraron que la prazosina fue efectiva en la prevención de las pesadillas traumáticas, la calidad del sueño, la función global, la puntuación global de CAPS y específicamente en los síntomas hiperexcitación CAPS. El fármaco fue bien tolerado y no se observaron diferencias de presión arterial entre los pacientes tratados con prazosina y con placebo.

– **Raskind MA, Peterson K, Williams T, Hoff DJ, Hart K, Holmes H, Homas D, Hill J, Daniels C, Calohan J, Millard SP, Rohde K, O'Connell J, Pritzl D, Feiszli K, Petrie EC, Gross C, Mayer CL, Freed MC, Engel C, Peskind ER.** A Trial of Prazosin for Combat Trauma PTSD With Nightmares in Active-Duty Soldiers Returned From Iraq and Afghanistan. *Am J Psychiatry*. 2013 Jul 12. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12081133. [Epub ahead of print]

## TENDENCIAS SUICIDAS

### El litio, un eficaz agente preventivo de las tendencias suicidas

*El litio ha demostrado ser un tratamiento efectivo para reducir el riesgo de suicidio en personas con trastornos del ánimo. Aunque parece que puede ejercer tales efectos antisuicidas reduciendo la tasa de recaídas del trastorno de estado de ánimo, posiblemente otros mecanismos adicionales también deben ser tenido en cuenta ya que hay cierta evidencia de que el litio reduce la agresión y, posiblemente, la impulsividad, lo que podría ser otro mecanismo de mediación del efecto antisuicida.*

Con el fin de evaluar si el litio tiene un efecto preventivo específico para el suicidio y las autolesiones producidas por personas con trastornos del estado de ánimo, tanto de tipo unipolar como bipolar, se llevó a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios que comparaban litio con placebo o fármacos activos en el tratamiento a largo plazo para los trastornos del estado de ánimo, valorando especialmente fueron el número de personas que completaron fatalmente el suicidio, realizaron una autoagresión deliberada o murieron por cualquier causa.

Se incluyó en el meta-análisis un total de 48 ensayos controlados aleatorios (6674 participantes, 15 comparaciones). El litio fue más eficaz que el placebo para reducir el número de suicidios (*odds ratio* 0,13; $IC_{95\%}$ 0,03 a 0,66) y reducir la mortalidad por cualquier causa (0,38; $IC_{95\%}$ 0,15 a 0,95), pero no se observaron beneficios claros para el litio en comparación con el placebo en la prevención de la autoagresión deliberada (0,60; $IC_{95\%}$ 0,27 a 1,32). En la depresión unipolar, el litio se asoció con una reducción del riesgo de suicidio (0,36; $IC_{95\%}$ 0,13 a 0,98) y también el número total de muertes (0,13; $IC_{95\%}$ 0,02 a 0,76) en comparación con el placebo. Cuando se comparó el tratamiento de litio con otros tratamientos activos, solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa con carbamazepina para la autoagresión deliberada, aunque tendía a ser generalmente mejor que los otros comparadores activos, con pequeña variación estadística entre los resultados.

– **Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR.** Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.

# R APARATO RESPIRATORIO

## EPOC

### No todas las combinaciones a dosis fijas de un corticosteroide y un agonista beta-2 adrenérgico son iguales

*Parecen existir diferencias significativas entre las diversas combinaciones fijas en inhalación de corticosteroides y agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción prolongada, con respecto al riesgo de neumonía y otros eventos relacionados con neumonía, en el tratamiento de pacientes con EPOC.*

Con el objetivo de investigar la incidencia de neumonía y de eventos relacionados con ésta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con dos diferentes combinaciones fijas en inhalación de corticosteroides inhalados y agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción prolongada, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo observacional emparejado (1:1) a partir de datos hospitalarios suecos entre los años 1999 y 2009, procedentes de pacientes con EPOC diagnosticados y tratados con budesonida/formoterol o fluticasona/salmeterol. En total se seleccionador los registros correspondientes a 9.893 pacientes (2738 en el grupo de fluticasona/salmeterol y 7.155 en el de budesonida/formoterol), obteniéndose dos grupos emparejados de 2.734 pacientes cada uno. En estos pacientes, 2.115 (39%) tuvieron al menos un episodio registrado de neumonía durante el período de estudio, con 2.746 episodios registrados durante 19.170 años-paciente de seguimiento. En comparación con budesonida/formoterol, las tasas de neumonía y de hospitalización fueron mayores en los pacientes tratados con fluticasona/salmeterol: 1,73 ($CI_{95\%}$ 1,57 a 1,90; p <0,001) y 1,74 ($CI_{95\%}$ 1,56 a 1,94; P <0,001) , respectivamente. La tasa de eventos de neumonía por cada 100 pacientes-año de fluticasona/salmeterol fue de 11.0 ($CI_{95\%}$ 10.4 a 11.8), en comparación con 6,4 ($CI_{95\%}$ 6,0 a 6,9) para budesonida/formoterol y la tasa de hospitalización fue de 7,4 ($CI_{95\%}$ 6,9 a 8,0) vs 4.3 ($CI_{95\%}$ 3.9 a 4.6 ). La duración media de los ingresos hospitalarios relacionados con la neumonía fue similar en ambos grupos, pero la mortalidad relacionada con la neumonía fue mayor en el grupo de fluticasona/salmeterol (97 muertes) que en el grupo de budesonida/formoterol (52 muertes) (riesgo relativo, RR= 1,76; $CI_{95\%}$ 1,22 a 2,53; p= 0,003). Sin embargo, la mortalidad por cualquier causa no fue diferente entre los tratamientos (RR= 1,08; $CI_{95\%}$ 0,93 a 1,14; p = 0,59).

– **Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Ställberg B, Stratelis G, Goike H, Jörgensen L, Johansson G.** Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ*. 2013; 346: f3306. doi: 10.1136/bmj.f3306.

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 826-829

# Estudios de farmacoeconomía

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

## EFICIENCIA DE UNA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN DEPRESIÓN

La depresión mayor es un trastorno mental que presenta una prevalencia elevada, constituyendo un importante problema de salud en nuestra sociedad. Por una parte, reduce muy considerablemente la calidad de vida de quienes lo padecen así como de sus seres próximos; por otra, supone un incremento notable de la utilización de recursos, habiéndose estimado que supone hasta un 4% del PIB en Europa. Un estudio en Cataluña lo cifró en 735 millones de euros en 2006. La mayor parte de dicho coste se debe a una reducción en la productividad laboral, de modo que esta enfermedad afecta muy significativamente a la economía de la sociedad en general.

El presente estudio constituye un magnífico ejemplo en nuestro país de cómo se debe acometer la puesta en marcha de cualquier tecnología sanitaria en el campo de la farmacia comunitaria: evaluando la efectividad de la misma (debe ser más efectiva que no llevarla a cabo), su seguridad (no debe asociarse a ningún daño adicional) y su eficiencia (el coste de su implementación debe estar justificado por un aumento de los resultados de salud). Si cumple estas premisas, y sólo si cumple las tres de forma conjunta, la intervención debería ser llevada a la práctica cotidiana de la farmacia comunitaria, pudiendo solicitarse, y concederse, una remuneración de la misma pues en el caso de que no fuera obtenida la misma, la sociedad se vería perjudicada por no obtener la mejora de los resultados de salud. Un aspecto que no debería olvidarse es que otros profesionales de la salud, como el de enfermería, han realizado una gran variedad de estudios a este respecto, como el que se describe en artritis al final de esta sección.

Los autores[1] han efectuado un ensayo naturalístico, controlado y aleatorizado para evaluar la efectividad y seguridad de una intervención farmacéutica durante 6 meses en pacientes con depresión tratados farmacológicamente, con el fin de mejorar su adherencia y, en consecuencia, mejorar sus resultados de salud. Simultáneamente, han recogido la información necesaria para llevar a cabo un análisis coste utilidad de dicha intervención.

El análisis se realizó desde la perspectiva de la sociedad, haciendo además un análisis secundario desde la perspectiva del sistema de salud. Los pacientes evaluados presentaron diagnóstico de depresión y tuvieron una primera prescripción de antidepresivos de un médico de atención primaria (30 médicos de 4 centros de salud en 2 poblaciones distintas). Éste entregó de forma ciega un sobre al paciente, en donde se indicaba al farmacéutico al grupo en que se asignaba.

La intervención, una vez que los farmacéuticos fueron entrenados para la misma, fue de tipo educacional, incidiendo en la importancia del cumplimiento y la problemática de su reducción. Se efectuó extensamente (media: 14,4 min.) en la primera visita y reducida (7,7 min.) en las sucesivas. En el grupo de control se efectuó un cuidado usual, con un tiempo similar entre la primera visita y las sucesivas (media: 7,8 y 7,7 min., respectivamente).

La variable de resultado fue el grado de adherencia, medido mediante el registro electrónico de las dispensaciones, a través del ratio de posesión de la medicación; se consideró un grado de adherencia bajo si dicho ratio era inferior al 80%. Asimismo, se midió la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), a través del instrumento EuroQol 5D; a partir de las utilidades obtenidas se calcularon los años de vida ajustados a calidad (AVAC). Finalmente, se estimó la variación de la gravedad de la depresión mediante el PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire* 9-item).

Los costes incluyeron los de tipo sanitario directo, como adquisición de los medicamentos, consultas a profesionales, pruebas de laboratorio, hospitalizaciones y el tiempo dedicado por el farmacéutico para la intervención. Asimismo, dada la perspectiva social, se incluyeron los costes indirectos, derivados de la pérdida de productividad laboral. En el posterior análisis bajo la perspectiva del sistema de salud, estos últimos costes no se incluyeron.

Los resultados se obtuvieron por el principio de intención de tratar. De este modo, se evaluaron 87 pacientes en el grupo de intervención y 92 en el de control. La metodología utilizada, mediante la utilización de modelos lineales generalizados en dos partes, es muy adecuada. Finalmente, a partir de los costes y beneficios obtenidos se estimó el ratio coste utilidad incremental (RCUI) expresado como coste

[1] **Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P et al.** Cost-effectiveness of a community pharmacist intervention in patients with depression: A randomized controlled trial (PrODEFAR study). *PLOS ONE*. 2013; 8(8): e70588.

incremental por paciente adicional con adherencia o por AVAC ganado o por sintomatología reducida. Se efectuó un bootstrap con 500 iteraciones a partir del cual se dibujó la correspondiente curva de aceptabilidad de coste utilidad. Posteriormente se realizaron varios análisis de sensibilidad.

Los resultados obtenidos mostraron que el coste asociado al grupo de intervención fue superior al del grupo control, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa. Asimismo, tampoco hubo diferencias significativas respecto de los resultados hallados. La representación en el plano coste efectividad incremental (€ versus AVAC) mostró que la mayor proporción de las iteraciones presentaban un coste así como unos resultados superiores (si bien, el correspondiente a la CVRS era muy reducido: 0,01 AVAC). Por ello, de la curva de aceptabilidad de coste efectividad se estimó que la probabilidad de que la intervención fuera eficiente –desde la perspectiva social-, era del 71% para una disposición a pagar de 17.000 € por obtener un paciente adicional con cumplimiento adecuado o una probabilidad ligeramente superior para dicha disposición a pagar por AVAC adicional. Sin embargo, la probabilidad de ser eficiente para obtener remisión de síntomas antidepresivos nunca llegó a ser superior al 50%, significando que la probabilidad de que fuera ineficiente a ese respecto, era superior. Desde una perspectiva del sistema de salud, los resultados se modificaban significativamente (Tabla 1)

Los autores indican que la intervención no mostró diferencias significativas en la adherencia, la calidad de vida relacionada con la salud ni en la sintomatología. Los costes fueron superiores, si bien tampoco se observó una diferencia significativa. Por todo ello concluyen que no se puede recomendar la implementación de una intervención de baja intensidad en depresión con el fin de mejorar el cumplimiento terapéutico.

Aunque el resultado no ha sido el deseado, este estudio presenta aporta unos datos realmente muy interesantes. Primero, un siguiente estudio a este respecto, debería incrementar el tamaño de la muestra, con el fin de obtener poder estadístico para el análisis económico posterior; además, como indican sus autores, debería llevarse a cabo mediante clústeres, con el fin de evitar la contaminación en el estudio; otro aspecto que sería mejorable es la duración del estudio, probablemente corta para esperar unos resultados satisfactorios; finalmente, es muy probable que seleccionando una muestra con mayor riesgo, por ejemplo, dirigida sólo a depresión mayor–que en el estudio era sólo del 50%- el resultado de efectividad y eficiencia fuera superior. No obstante, una buena característica de este estudio es mostrar el cauce a seguir para proponer una cartera de servicios farmacéuticos a los integrantes del sistema de salud (decisores y otros profesionales sanitarios). Como ocurre en cualquier campo de la ciencia, sin una demostración empírica de la validez de una intervención no es posible su aceptación.

## COSTE EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS FRENTE AL VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO

El virus sincitial respiratorio (VSR) causa habitualmente infecciones en el tracto respiratorio que, en la mayoría de los casos, son autolimitantes y exentos de problemas; sin embargo, en algunas ocasiones puede llegar a ser grave, causando infecciones más serias en el tracto respiratorio inferior (ITRI), como bronquiolitis o neumonía, y requiriendo de hospitalización en niños pequeños. Así, hasta 28 ingresos de cada 1.000 en niños menores de un año son atribuibles a infecciones por el VSR. En el caso de coexistir ciertas condiciones clínicas, como patología pulmonar crónica (PPC) o cardiopatía congénita (CC) o bien en los niños prematuros (PR) de menos de 35 semanas de gestación, el riesgo de complicaciones tras la infección por el VSR es alto, traduciéndose en una hospitalización más prolongada, llegando a producirse el ingreso en cuidados intensivos.

Palivizumab (PLZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado con indicación de la prevención de la ITRI grave, que requiere hospitalización, causada por el VSR en niños de alto riesgo (niños PR de <35 semanas de gestación y edad menor de 6 meses, niños menores de 2 años con PPC que hayan requerido tratamiento para displasia broncopulmonar en los 6 meses previos y niños menores de 2 años nacidos con CC hemodinámicamente significativa). Los estu-

**TABLA 1**

| Tipo de resultado | Diferencia de costes (€) | Diferencia de resultado | RCUI (€/resultado) |
|---|---|---|---|
| **Adherencia** | 74 (IC95%: -163;13.510) | 0,04 (IC95%:-0,2; 0,1) | 1.866 |
| **Sintomatología** | 74 (IC95%:-163; 13.510) | -0,01 (IC95%:-0,2; 0,1) | -7.651 |
| **AVAC** | 74 (IC95%:-163; 13.510) | 0,01 (IC95%:-0,02; 0,03) | 9.872 |

| TABLA 2 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Palivizumab | | No palivizumab | | |
| Niños | Coste (£) | AVAC | Coste (£) | AVAC | RCEI |
| CC | 6.361 | 25,97 | 4.491 | 25,91 | 33.216 |
| PPC | 5.694 | 26,13 | 4.408 | 26,06 | 19.168 |
| PR <29 sem | 3.678 | 26,22 | 3.542 | 26,19 | 3.845 |
| PR 29-32 sem | 3.537 | 26,23 | 2.725 | 26,20 | 30.205 |
| PR 33-35 sem | 3.181 | 26,23 | 7.362 | 26,20 | 99.056 |

dios realizados mostraron que PLZ es efectivo para reducir la incidencia de ITRI que requiere de hospitalizaciones en las situaciones de riesgo citadas. No obstante, dado su precio, se hace necesaria una evaluación económica que determine su eficiencia respecto de no realizar profilaxis alguna.

Por este motivo, los autores diseñaron un árbol de decisión para estimar el coste y los resultados asociados a las[2] dos alternativas evaluadas: profilaxis o no, mediante la administración parenteral de PLZ, en niños de riesgo elevado. El análisis se efectuó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud británico (NHS) y con un horizonte temporal de un año. Los datos acerca del riesgo base se extrajeron de la literatura científica; los costes, de las bases de datos existentes.

El modelo, que simula la evolución natural de los niños, diferencia dos partes. En la primera, los niños reciben o no la profilaxis con PLZ, dosificándose éste en función del peso –por lo que se ajustó la dosis cada mes, en función del aumento natural del peso del niño. Ambas alternativas presentan un riesgo de hospitalización a causa de ITRI causada por el VSR; de éstos, unos serán ingresados en planta, de los cuales algunos requerirán pasar a cuidados intensivos. Con posterioridad, en una segunda etapa, el modelo analiza el riesgo de muerte y de incidencia de secuelas tras la hospitalización, considerando que éstas persisten durante la fase inicial de la infancia, por lo que se analizan durante los 2 años posteriores.

Los ensayos clínicos habían demostrado que los riesgos de hospitalizaciones asociadas a la infección se reducían hasta en un 45%, en función de la comorbilidad del paciente de riesgo (PPC, CC); en el caso de los PR, dicha reducción aumentaba considerablemente hasta el 80%, siendo mayor dicho descenso a medida que se reducía el tiempo de gestación del PR (que se subdividió en <29 semanas, entre 29 y 32 semanas, y entre 33 y 35 semanas). La incidencia de secuelas posteriores se asociaba a un incremento de utilización de recursos sanitarios, a la vez que a un decremento de la calidad de vida.

Los resultados mostraron que PLZ sería eficiente sólo en las situaciones de mayor riesgo, obteniendo valores muy elevados del ratio coste efectividad incremental (RCEI) en las de menor riesgo (Tabla 2)

Por otra parte, se realizó un análisis probabilístico, cuyos resultados mostraron en la correspondiente curva de aceptabilidad de coste efectividad que para una disposición a pagar de 30.000 £/AVAC la probabilidad de que el tratamiento fuera coste efectivo era sólo del 5,4% en el caso de PR de 33 a 35 semanas de gestación, aumentando hasta el 51,22% para los PR <29 semanas; en el caso de niños con comorbilidades, dicha probabilidad fue del 51,52% para la PPC y del 60,06% para la CC.

Un análisis interesante que se efectuó posteriormente fue la estimación del nivel de riesgo inicial de hospitalización que sería preciso para que el tratamiento fuera eficiente. Para los niños PR de 33 a 35 semanas, dicho riesgo basal debería ser igual o superior al 22,23% para una disposición a pagar de 20.000 £/AVAC o del 17,94% si se aumentaba hasta los 30.000 £/AVAC

Por todo ello, los autores concluyen que el tratamiento profiláctico de hospitalización asociada a infección grave por el virus sincitial respiratorio es eficiente en niños de alto riesgo.

Este análisis es un ejemplo adecuado que muestra que, en muchas ocasiones, la utilización de las tecnologías sanitarias no se traduce en resultados generales de eficiencia o de ineficiencia. Es el análisis de subgrupos el que indicará las situaciones, subgrupos de pacientes, etc. en donde la tecnología puede ser eficiente y en donde no lo es. De ello se deriva una consecuencia lógica: si se busca una utilización racional de los recursos sanitarios, la asignación de los mismos –por ejemplo para la financiación de tratamientos farmacológicos- debería priorizarse para las situaciones en las que fuera eficiente.

[2] **Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K.** A cost-effectiveness analysis of respiratory syncitial virus (RSV) prophylaxix in infants in the United Kingdom. *Health Econom Rev.* 2013; 3: 18.

| TABLA 3 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Análisis | Intervención | Control | Diferencias (IC95%) |
| **Coste (£)** | **PP** | **2.286** | **1.276** | **710 (-352; 1.773)** |
| | IT | 2.304 | 2.386 | -128 (-1.263; 1.006) |
| **AVAC** | PP | 0,561 | 0,552 | 0,016 (-0.049; 0,082) |
| | IT | 0,575 | 0,554 | 0,020 (-0,030; 0,071) |

## EFICIENCIA DE UNA INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA EN ARTRITIS

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria que genera una reducción muy notable de la calidad de vida, asociada a una incidencia aumentada de morbilidad e incluso de mortalidad. Asimismo, este importante problema de salud se traduce igualmente en un considerable incremento de la utilización de recursos. Por todo ello, el objetivo principal de su tratamiento es el de reducir su progresión y mejorar el bienestar del paciente. Un objetivo actual adicional es el de la remisión.

El personal de enfermería trabaja en este aspecto en colaboración con otros profesionales con el fin de aportar unos resultados de salud positivos. En países como Canadá, USA o Australia o alguno europeo, como Holanda o los países escandinavos, existen enfermeros especializados que manejan al paciente tras el diagnóstico y prescripción de un tratamiento por el reumatólogo. De este modo, su función es evaluar la actividad de la enfermedad, controlar los efectos de la terapia, prescribir o recomendar cambios en la medicación, educar al paciente respecto de su patología, etc. Esta función del personal de enfermería ha hecho que la *European League Against Rheumatism* (EULAR) haya publicado unas recomendaciones sobre el papel de enfermería en el manejo de la artritis.

A la vista de lo expuesto, los autores[3] realizaron un ensayo pragmático, controlado, aleatorizado y de no inferioridad en 10 centros para evaluar la efectividad en una intervención a lo largo de 12 meses de seguimiento; posteriormente se efectuó una evaluación económica del mismo. La intervención, de una duración de unos 30 minutos, recoge datos de la historia, efectúa un examen físico, de control del dolor y prescribe o recomienda modificaciones en la mediación; asimismo, puede derivar al paciente al reumatólogo si lo ve conveniente. En el grupo de control se efectuó un cuidado usual, que es similar a la intervención pero con una duración media de unos 15 minutos.

La variable principal de resultado de la efectividad fue el DAS28 (índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones); el análisis de no inferioridad estimó previamente como hipótesis nula que la diferencia entre los valores del DAS28 debería ser ≥0,6. La variable secundaria analizó el dolor y la fatiga mediante una escala visual analógica; asimismo, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud mediante la aplicación del EuroQol 5D. Por otra parte, durante el estudio se recogieron los datos de los recursos utilizados. El estimador de la eficiencia fue el ratio coste utilidad incremental (RCUI). Los resultados se analizaron según el principio de intención de tratar, si bien se analizaron posteriormente por protocolo.

Los resultados obtenidos de los 91 pacientes del grupo de intervención y 90 del control recibieron una atención cuya duración media total fue de 111 y 71 minutos respectivamente. En el grupo de intervención se observaron menos modificaciones en la medicación, menos inyecciones de corticoides y requirieron menos investigaciones radiológicas que en el grupo control. Además, la mejoría en el DAS28 fue mejor con la intervención. Sin embargo, el grupo de control presentó un coste menor respecto de las consultas, aunque no hubo diferencias significativas en el coste total. El estimador de la eficiencia mostró a la intervención como coste efectiva respecto del cuidado usual, en el análisis por protocolo (PP) pero no en el de intención de tratar (IT).

En el plano coste efectividad incremental, derivado del análisis probabilístico, se observa que, en el análisis por intención de tratar y desde la perspectiva del sistema de salud, el 49,4% de las iteraciones se corresponden con un menor coste y una mayor efectividad (en AVAC)

Los autores concluyen que el estudio ofrece pruebas que soportan la no inferioridad de la intervención de enfermería en el cuidado de la artritis. Asimismo indican que puede haber algún beneficio clínico, especialmente en los resultados específicos de la enfermedad, si bien no pueden aportar conclusiones firmes acerca de la eficiencia de dicha intervención.

[3] **Ndosi M, Lewis M, Hale C, Quinn H, Ryan S, Emery P, Bird H, Hill J.** The outcome and cost effectiveness of nurse. led care in people with rheumatoid arthritis: a multicentre randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013; Aug 27. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203403

Panorama Actual Med 2011; 37 (366): 830-833

# Actualidad socioeconómica del medicamento

## INTERNACIONAL: LAS PATENTES MANTIENEN LOS PRECIOS ELEVADOS PARA LOS NUEVOS MEDICAMENTOS CONTRA EL VIH

El precio de los antirretrovirales (ARV) de primera y segunda línea para el tratamiento del VIH está descendiendo gracias a la competencia entre los productores de genéricos, pero los ARV más nuevos continúan teniendo un precio muy alto, de acuerdo al informe anual *Desenmarañando la red de reducción de precios de los ARV*, dado a conocer por la organización médico-humanitaria internacional Médicos Sin Fronteras (MSF) en la *Conferencia de la Sociedad Internacional sobre Sida* en Kuala Lumpur (Malasia).

El "mejor precio posible" de una terapia combinada en una solo comprimido de una toma diaria recomendada por la OMS para tratamiento de primera línea (tenofovir/lamivudina/efavirenz) se ha reducido un 19% desde el año pasado (de 132 a 106 euros por persona y año), con algunos países pudiendo alcanzar precios aún más bajos en pedidos de gran volumen. Asímismo y dado que han surgido nuevos competidores genéricos, los precios de los dos principales medicamentos usados en el tratamiento de segunda línea (atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir) han caído un 28% respecto al año pasado. La combinación más asequible de segunda línea (zidovudina/lamivudina + atazanavir/ritonavir) tiene actualmente un precio de 232 euros por año; esto representa una caída de 75% en el precio del tratamiento de segunda línea desde 2006. Sin embargo, el tratamiento de segunda línea más económico sigue duplicando el coste de los ARV de primera línea.

Sin embargo, para los nuevos medicamentos contra el VIH, como los inhibidores de la integrasa, la competencia genérica está bloqueada a causa de las patentes. Como resultado, estos son mucho más caros. El mejor precio posible de una terapia de rescate para los pacientes en quienes fracasa el tratamiento de segunda línea (raltegravir + etravirina + darunavir + ritonavir) es de 1.539 euros al año en los países más pobres, casi 15 veces el coste del tratamiento de primera línea. Los países que no tienen acceso a estos precios están pagando muchas veces más. Por ejemplo, Tailandia y Jamaica pagan 3.652 euros y 5.043 euros respectivamente sólo para el nuevo fármaco darunavir; Paraguay paga 5.973 euros sólo por la etravirina y Armenia 10.140 euros por el raltegravir (uno sólo de los tres o cuatro medicamentos necesarios para un régimen completo).

Asegurar la asequibilidad de los medicamentos futuros es también una prioridad. Expertos en VIH destacan que los nuevos fármacos potentes y bien tolerados como el inhibidor de la integrasa dolutegravir podrían, en el futuro, ser utilizados en la mejora de primera o segunda línea, por lo que el acceso asequible a estos nuevos medicamentos es más urgente.

Si la reducción del precio de las combinaciones de primera y segunda línea fue posible, fue gracias a la producción de genéricos en India al no aceptarse la patente de los medicamentos más antiguos. Ahora, al patentarse más y más nuevos medicamentos para el VIH en países con una importante capacidad de producción de genéricos, como la propia India, se impone encontrar soluciones para que bajen los precios. Cuando las patentes impiden el acceso, deberían emitirse licencias obligatorias en interés de la salud pública. India emitió su primera licencia obligatoria en 2012 para un medicamento contra el cáncer que se considera inalcanzable, y deberían hacerse movimientos como este en casos similares para superar los precios inabordables de medicamentos contra el VIH.

http://tinyurl.com/lqm5z48

## UNIÓN EUROPEA: INVESTIGADO EL RÉGIMEN ALEMÁN DE AYUDAS A LAS FARMACÉUTICAS EN DIFICULTADES

La Comisión Europea (CE) ha informado de que está investigando el régimen alemán de

ayudas a empresas farmacéuticas en dificultades económicas, para determinar si es compatible con las normas europeas sobre ayudas estatales. Bruselas ha abierto una "*investigación en profundidad*" sobre ese régimen, que permite a ciertos laboratorios farmacéuticos obtener exenciones en los reembolsos que están obligados a conceder a los fondos públicos de seguros de enfermedad y a las aseguradoras privadas. La autoridad federal alemana ha acordado distintas derogaciones sobre la base de esa normativa, explicó la CE. La apertura de la investigación se produce después de una denuncia presentada ante la Comisión por una empresa farmacéutica alemana.

Bruselas cree que las derogaciones en Alemania comportan un elemento de "ayudas de Estado", al incidir en los recursos estatales, ya que aumentan los gastos que recaen sobre los fondos públicos de seguros de enfermedad. Además, la CE sospecha que el sistema alemán puede ser incompatible con la legislación comunitaria, ya que los supuestos previstos para beneficiarse de esas exenciones hacen muy probable que todos los beneficiarios sean empresas en dificultades económicas.

Bruselas ha recordado que las ayudas estatales a las empresas con problemas "necesitan cumplir los criterios comunes establecidos en las directrices europeas para salvar y reestructurar a las empresas en dificultades financieras". El objetivo es "impedir que sociedades enfermas sean mantenidas en vida de manera artificial con subsidios públicos, en perjuicio de competidores más eficientes". En este momento, la CE tiene dudas de que la medida alemana cumpla con las directrices porque la ayuda no se limita en el tiempo ni se aprueba sobre la base de un plan de reestructuración.

## ESTADOS UNIDOS: PROMOCIÓN DE MEDICAMENTOS EN INTERNET, UNA ESTRATEGIA PARA ENGAÑAR

En la era tecnológica, el acceso a información de salud a través de Internet se ha tornado vital. Una encuesta realizada en julio de 2010 reveló que tres cuartas partes de los estadounidenses habían utilizado el Internet para buscar información de salud. La industria farmacéutica publicita sus medicamentos más caros a los usuarios de Internet, y para esto gasta más de 1.000 millones de dólares en la publicidad en línea.

Desafortunadamente, la regulación de la promoción no ha sido actualizada para responder a los retos de la tecnología: la FDA no ha establecido reglas claras sobre lo que está permitido. Este vacío regulatorio ha permitido la aparición de un sinfín de estrategias para hacer publicidad de medicamentos que hasta ahora nadie controla. Una de las estrategias que se utilizan son las "vanity URLs". Cuando se hace una búsqueda con una herramienta como Google, Yahoo o Bing los "vanity URLs" aparecen en la parte superior de la página de resultados, dentro de en un recuadro titulado "enlaces patrocinados". A diferencia de otros anuncios que también aparecen en ese recuadro, los "vanity URLs" evitan mencionar el nombre de productos concretos, con lo que aparentan ser páginas para educar a los lectores sobre una enfermedad determinada.

Por ejemplo, si hace una búsqueda con la palabra "high blood pressure (hipertensión)", la herramienta de búsqueda le proporcionará un recuadro de "enlaces patrocinados" donde aparecerán páginas como www.understand-high-blood-pressure.com o www.managing-mybloodpressure.com. Estos enlaces redirigirán al lector hacía las páginas de propaganda del patrocinador sobre los productos para tratar la enfermedad. Este tipo de enlaces, han estado sustituyendo desde el 2009 los enlaces a la publicidad que solía tener la industria farmacéutica.

Google generalmente prohíbe los "vanity URLs" por su naturaleza engañosa, pero hace una excepción con la industria farmacéutica, quizás porque se trata de un negocio muy lucrativo. La FDA no ha tomado una postura al respecto, y dice que incluirá este tema cuando discuta las líneas más generales sobre la promoción de la industria farmacéutica. Aunque no todos los enlaces patrocinados por la industria son engañosos; algunos llevan a páginas que solo tienen información genérica y específica sobre cierto tipo de enfermedad.

Si bien la industria dice que los anuncios para los que buscan ayuda es una forma inocua de educar a la población sobre ciertas enferme-

dades, las compañías salen beneficiadas como mínimo de dos formas. La forma más directa es a través de los enlaces que se incluyen en esas páginas (bajo "opciones de tratamiento" por ejemplo) y que lo llevan a sus productos de marca para tratar ese problema. Además, esas páginas de Internet suelen parecerse a las páginas promocionales de la compañía. En algunos casos, la información se presenta de tal manera que aunque no dan el nombre de marca del producto es fácil adivinarlo, lo que ha llevado a que la FDA les haya tenido que llamar la atención más de una vez.

Estos anuncios también sirven para que personas sanas cuestionen si padecen la enfermedad y si el medicamento que aparece en el enlace de ese sitio de Internet es el adecuado (para esa enfermedad que podría no existir): "Cuando hay un medicamento, la enfermedad y los enfermos aparecen". Esto es especialmente cierto cuando los síntomas son vagos y subjetivos.

Un buen ejemplo de lo que es una página de Internet para los que buscan ayuda es el que se refiere a casos de hombres mayores con niveles de testosterona inferiores a lo normal. Los niveles de testosterona se reducen con el proceso de envejecimiento, y si bien algunos hombres pueden tener niveles excesivamente bajos, la comunidad médica no se pone de acuerdo para determinar el umbral normal y ni siquiera saben si los niveles bajos pueden ocasionar síntomas. El patrocinador de esta página para los que buscan ayuda, produce un gel de testosterona que sirve para tratar a los hombres que se pueden encuadrar en la categoría de niveles bajos de testosterona. Además, en la página hay un enlace para que los hombres que piensan que pueden tener niveles bajos de testosterona contesten un cuestionario y puedan determinar si padecen o no la enfermedad. En la página se incluyen preguntas sobre síntomas frecuentes como "¿Se siente triste y/o gruñón?" o "¿se queda dormido después de cenar?" Una vez que a los usuarios se les ha "convencido" de que tienen que tienen la enfermedad, se les invita a aprender sobre los posibles tratamientos entrando la página donde se promociona el gel de testosterona.

– Online drug promotion: A prescription for deception. *Worst Pills Best Pills Newsletter,* Julio de 2013

## ARGENTINA: DENUNCIAN LAS PUBLICIDADES DE MEDICAMENTOS CON FAMOSOS.

La Asociación de Agentes de Propaganda Médica (AAPM) denunció ante la ANMAT el aumento de la publicidad de medicamentos de venta libre para enfermedades de la temporada invernal en las que aparecen famosos "promocionando supuestos efectos 'milagrosos'". Los visitadores médicos aseguran que estos anuncios televisivos alientan la automedicación y ocultan los efectos secundarios que podrían provocar. Por eso reclaman la intervención de la máxima autoridad regulatoria del mercado farmacéutico argentino ante las publicidades de, al menos, dos antigripales de venta libre que protagonizan dos "famosos" de la televisión argentina. La AAPM exige la aplicación del Programa de Monitoreo y Fiscalización de Publicidad y Promoción de Productos sujetos a Vigilancia Sanitaria, creado por la ANMAT a través de la Disposición 2845/11 y otras normas que advierten sobre la necesidad de proteger "los derechos e intereses de los consumidores". Las publicidades denunciadas se ven en canales de televisión abiertos, señales de cable, medios audiovisuales y publicidad estática de carteleras en la vía pública y en las estaciones de subte.

La asociación aporta un argumento científico: durante el 2011 se asistieron 3.741 pacientes en la guardia de la División Toxicología del Hospital Fernández. El 11,5 % de los casos (430 pacientes) correspondieron a intoxicaciones medicamentosas: 125 se originaron en medicamentos de venta bajo receta archivada y los 305 restantes, en su gran mayoría en medicamentos de venta libre.

En la publicidad de los antigripales antes citados, la información científica y las contraindicaciones por un posible abuso brillan por su ausencia. Los "famosos" solo se centran en la rapidez de los antigripales para resolver un estado congestivo. Los anuncios tampoco advierten que no se deben sobrepasar las dosis diarias recomendadas y que hay que evitar la ingesta de alcohol y los tratamientos superiores a los diez días sin prescripción médica, entre otras.

– *El Clarin* (Argentina), 1 de agosto de 2013

## ESPAÑA: DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO AL VIH

Un estudio español, publicado en la edición digital de *Medicina Clínica*, ha concluido que el deterioro cognitivo es común entre personas con VIH, hecho que se asocia a una disminución de la calidad de vida y del control sobre la reproducción del virus, así como a un deterioro del sistema inmunitario.

El deterioro neurocognitivo asociado al VIH ha sido uno de los temas más relevantes en los últimos años de investigación. Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual se desencadena dicho deterioro, se han detectado algunos factores de riesgo de padecerlo, tales como un bajo recuento de CD4, no tomar tratamiento antirretroviral o presentar comorbilidades graves. Dada la ausencia de datos que permitieran establecer la prevalencia de alteraciones cognitivas en personas con VIH españolas, los investigadores diseñaron un estudio observacional, en el que se contó con la participación de 791 personas con VIH procedentes de toda la geografía española, captadas a través de cuatro hospitales y 10 organizaciones no gubernamentales (ONG) que trabajan en el campo de la infección por VIH.

Las personas que integraron el ensayo cumplimentaron un cuestionario que incluyó, además de las preguntas dirigidas a valorar el estado cognitivo, variables demográficas y clínicas tales como sexo, edad, orientación sexual, nivel de estudios, vía de transmisión del VIH, año de diagnóstico, recuento de CD4, carga viral, tratamiento antirretroviral y nivel de adherencia al tratamiento.

La presencia de posibles alteraciones cognitivas se midió a través de preguntas que permitieran que los participantes valorasen cambios en la memoria, la capacidad de concentración, de razonamiento, de planificación, de aprendizaje, la comunicación y el uso del lenguaje, entre otras áreas, y cómo dichos cambios habían alterado su vida diaria o su capacidad para trabajar.

La salud psicológica fue evaluada por medio del Cuestionario de Salud General, de 12 ítem (GHQ-12, en sus siglas en inglés), mientras que la calidad de vida se evaluó a través de preguntas adaptadas del cuestionario MOS-HIV dirigidas a valorar la calidad de vida relativa al área física, la psicológica y la emocional.

Prácticamente la mitad de los participantes (49,8%) manifestaron percibir alteraciones cognitivas. La concentración y la memoria fueron las áreas más frecuentemente percibidas como afectadas; algo más del 20% de las personas incluidas en el estudio también expresaron quejas relacionadas con otras áreas tales como la capacidad para razonar, la capacidad para planificar y el lenguaje. Entre quienes manifestaron percibir alteraciones cognitivas, casi tres cuartas partes (72,1%) las relacionaron con un peor desempeño de las actividades de la vida cotidiana o de aquellas relacionadas con el trabajo. La percepción de alteraciones cognitivas se relacionó significativamente con llevar más tiempo viviendo con VIH, tener historial de uso de drogas inyectables o presentar recuentos de CD4 más bajos.

En cuanto a las combinaciones de antirretrovirales, en el estudio se detectó que, con una terapia antirretroviral basada en la combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido (ITIN/t) con inhibidores de la proteasa (IP), la percepción de alteraciones cognitivas era mayor que con terapias que combinaran ITIN/t con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINN) o monoterapia con IP. La percepción de alteraciones cognitivas por parte de los participantes, asimismo, se asocio a un mayor impacto de problemas de orden psicológico (con ligero predominio de la ansiedad sobre la depresión) y a una peor calidad de vida (tanto general como en sus dimensiones física, psicológica y social).

– **Muñoz-Moreno JA, Fuster MJ, Ferrer MJ, et al.** Quejas cognitivas en personas con VIH en España: prevalencia y variables relacionadas. *Med Clin [Epub ahead of print].*

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 834-838

# Otras plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (II): azafrán, manzanilla y escutelaria

María Emilia Carretero-Accame

Como continuación al artículo anterior en el que se incluyeron tres especies vegetales que no se utilizan habitualmente en el mundo occidental para el tratamiento de alteraciones del SNC como son la ansiedad, el insomnio y la depresión, se presentan a continuación otras tres plantas medicinales, dos de ellas muy bien conocidas y utilizadas desde la antigüedad en Europa y Asia, y otra procedente de la medicina tradicional americana, azafrán, manzanilla y escutelaria americana, respectivamente. Como en el artículo pasado, únicamente se hará referencia a los estudios experimentales y clínicos que hacen referencia a su posible empleo en las alteraciones mencionadas.

## Azafrán (*Crocus sativus* L.)

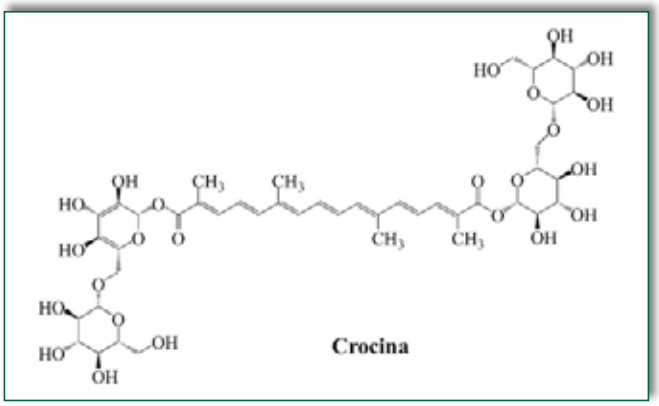
Utilizado desde la antigüedad en toda el área mediterránea, donde parece ser que fue introducido desde Asia, el azafrán es una especia con interesantes propiedades medicinales. Se cultiva en España, Italia, Grecia y Turquía, en el norte de África, en la India, Irán y China, y en Méjico y Australia. Irán produce el 90% de la producción mundial. La especie es estéril por lo que la reproducción es por vía vegetativa y su recolección manual, lo que hace que alcance un precio elevadísimo.

Se trata de una pequeña planta de la familia Iridaceae, herbácea, perenne, bulbosa, que florece a finales del verano y en otoño, cuyas flores constan de seis pétalos color lila provistas de un estilo amarillento rematado por tres largos estigmas rojizos de sabor algo amargo y picante.

La parte utilizada son los estigmas desecados aunque en ocasiones van acompañados por restos del estilo (*Stigma croci*). Como se comentará mas adelante, en algunos de los trabajos científicos publicados se han utilizado los pétalos y también el bulbo de la planta. La razón es sencilla, se buscan los principios activos u otros compuestos con actividad en otros órganos, ya que los estigmas corresponden a una parte muy pequeña. Como es bien sabido la recolección es muy laboriosa, se necesitan muchas flores para tener una pequeña cantidad de estigmas, se emplea mayoritariamente como especia y por todo ello, como ya se ha comentado, su precio es muy elevado. Se falsifica y adultera con bastante frecuencia por lo que es muy importante un buen control de identidad y calidad de la especie que se va a utilizar.

Los estigmas de azafrán contienen carotenoides solubles en agua, las denominadas crocinas (mono- y diglucósidos de crocetina). Destacan las crocinas 1-4, siendo la crocina 1 la que se encuentra en mayor proporción y la mejor estudiada por su actividad. Se encuentran además flavonoides (quercetina, kenferol) (sobre todo identificados en los pétalos de la flor), trazas de aceite esencial, lípidos, mucílagos y glucósidos amargos como el picrocrocósido o picrocrocina hidrolizable en glucosa y un derivado intermedio que se transforma en safranal el cual es un aldehído monoterpénico principal componente del aceite esencial. El color del azafrán se debe a los carotenoides, el sabor amargo a la picrocrocina y el aroma al safranal.

El azafrán se ha utilizado en diversas medicinas tradicionales como eupéptico, digestivo, carminativo, anticatarral, expectorante, emenagogo, tónico, sedante, antiespasmódico, antiasmático y antiséptico. La medicina Ayurvédica lo incluye además como adaptógeno y la medicina tradicional China como afrodisiaco. En la terapéutica actual se emplea en enjuagues bucales y por vía tópica para tratar los dolores de la dentición en niños pequeños. Numerosos ensayos publicados en los últimos años, han demostrado que el azafrán posee otras actividades como son: quimiopreventiva y antitumoral, captador de radicales libres, antidepresiva, mejora de la memoria, protectora en enfermedades neurodegenerativas y protectora hepática.



Crocina

Aunque en la literatura científica se encuentran numerosas publicaciones sobre las diversas actividades del azafrán (antioxidante, analgésica, antiinflamatoria, antiagregante, antiasmática, antitumoral, etc.), aquí únicamente se reflejarán los datos mas significativos sobre su actividad en las afecciones del SNC.

En algunas zonas, el azafrán se utiliza popularmente para tratar el insomnio y la ansiedad. Estos efectos se han corroborado en animal de experimentación (rata y ratón) habiendo mostrado tanto el extracto acuoso como alguno de sus componentes aislados, en concreto safranal y crocinas, propiedades ansiolíticas e hipnóticas. En este mismo sentido, recientemente se ha comprobado en ratón, mediante monitorización de la actividad locomotora y electroencefalograma, tras la administración ip. de crocina y crocetina, que estos carotenoides aumentan el tiempo total de sueño no REM, no afectan a la cantidad de sueño REM u originan algún efecto adverso, como puede ser un efecto rebote del insomnio después de la inducción del sueño.

También muy recientemente se ha comprobado que las crocinas aisladas pueden ser beneficiosas en casos de comportamiento obsesivo-compulsivo inducido químicamente en ratas. Posiblemente las crocinas interactúan con el sistema serotoninérgico. Del mismo modo las crocinas han demostrado en ensayos *in vivo* e *in vitro* una moderada actividad inhibidora de acetilcolinesterasa, lo que justificaría la posible aplicación del azafrán en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En cuanto a la actividad antidepresiva, diversos ensayos experimentales en animal y en humanos han demostrado que los estigmas son superiores al placebo en el tratamiento de la depresión mayor y los estigmas, pétalos y bulbos del azafrán son eficaces y comparables a antidepresivos de síntesis en el tratamiento de la depresión leve a moderada. Crocina I parece ser la principal responsable de esta actividad, pero en el caso de los bulbos, las fracciones activas no contienen crocinas por lo que pueden ser otros compuestos como los ácidos hexadecanoico y octadecadienoico, algunos flavonoides y/o terpenoides los responsables.

Por ejemplo, se ha observado en ratón un efecto antidepresivo tras administrar por vía ip. los extractos acuoso y etanólico de azafrán, y sus constituyentes aislados safranal y crocina. El efecto se evaluó mediante diversos test como el de natación forzada o el de campo abierto. Probablemente la crocina actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina, y el safranal vía inhibición de la recaptación de serotonina.

En lo que respecta a los ensayos clínicos, no son numerosos y suelen incluir un número pequeño de pacientes, pero a pesar de ello y aunque sería muy conveniente llevar a cabo nuevos ensayos, los resultados son satisfactorios. Se han efectuado con los estigmas y con los pétalos de la flor. La dosis mas frecuentemente utilizada es de 30 mg/día y los resultados son comparables a los conseguidos con la administración de fluoxetina e imipramina.

Así, en el primer ensayo clínico piloto (aleatorizado, doble ciego) publicado sobre la actividad antidepresiva del azafrán en comparación con un fármaco de referencia (imipramina), se seleccionaron 30 pacientes con depresión leve a moderada. Los pacientes recibieron 30 mg de estigmas de azafrán o 100 mg de imipramina durante 6 semanas. Se pudo comprobar una eficacia similar con los dos tratamientos pero en el grupo imipramina se observaron efectos anticolinérgicos.

Posteriormente se realizó un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo con 40 pacientes con depresión leve a moderada a los que se administró 30 mg/día de pétalos de azafrán o placebo, durante seis semanas. Se observó un efecto antidepresivo significativamente mejor para el grupo tratado con azafrán valorado según la *Hamilton Depression Rating Scale*.

Igualmente se ha comparado el efecto antidepresivo de los estigmas y de los pétalos de azafrán (30 mg/día) con fluoxetina (20 mg/día) en dos ensayos clínicos piloto, aleatorizados, doble ciego, de seis y ocho semanas de duración, respectivamente. La eficacia de ambos tratamientos fue de nuevo similar, no encontrándose diferencias significativas en lo referente a efectos adversos entre los grupos.

El azafrán puede ser eficaz en el tratamiento de la sintomatología del síndrome premenstrual. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo sobre mujeres de entre 20 y 45 años con al menos seis meses de experiencia en dicho síndrome. La administración de 30 mg/día de azafrán produjo una mejoría de los síntomas siguiendo dos escalas de valoración *Daily Symptom Report* y *Hamilton Depression Rating Scale*.

Por otra parte, el safranal aislado ha mostrado propiedades anticonvulsivantes en animales de experimentación mediante el ensayo de convulsiones inducidas por pentilentetrazol.

El azafrán es una droga bastante segura, una dosis de hasta 1,5 g/día no parece originar ningún problema. Teniendo en cuenta que en los ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión se suelen administrar 30 mg/día, el margen de seguridad es muy amplio. Dosis de mas de 10 g pueden ser abortivas; con 5 g se han producido efectos tóxicos y la dosis letal para un adulto es de unos 20 g. No debe utilizarse durante el embarazo ya que posee propiedades emenagogas y puede estimular las contracciones uterinas.

## Manzanilla (*Matricaria recutita* L.)

Otra especie a la que se atribuye además de propiedades digestivas y antiinflamatorias un efecto ansiolítico es la manzanilla. Tradicionalmente se ha empleado como relajante, sedante, favorecedor del sueño y espasmolítico, y su actividad se ha comprobado mediante experimentación animal. También se han publicado los resultados de algunos ensayos clínicos que se comentarán mas adelante.

La especie *Matricaria recutita, Chamomilla recutita* o *Matricaria chamomilla* L., perteneciente a la familia Asteraceae es originaria del sur y este de Europa y del oeste asiático. Se conoce, entre otras denominaciones, como manzanilla alemana, manzanilla dulce o manzanilla de Castilla. Se utilizan sus capítulos florales desecados que poseen flores liguladas blancas y flores tubulares amarillas que se insertan sobre un receptáculo cónico y hueco. Estos capítulos contienen un aceite esencial de color azul debido a la presencia de chamazulenos y además diversos sesquiterpenos como alfa-bisabolol, óxidos del alfa-bisabolol, beta-farneseno, etc.; flavonoides (apigenina y derivados de la misma, luteolol, quercetol y derivados, etc.); cumarinas; ácidos fenólicos y mucílago.

Se trata de una droga muy empleada con diversos fines en casi todo el mundo, muy bien tolerada aunque puede originar reacciones alérgicas. En esta ocasión, como en el caso del azafrán, únicamente se comentarán los estudios referentes a su actividad a nivel central.

A pesar del conocimiento que se tiene de la manzanilla, el mecanismo por el que actúa a nivel del SNC no se conoce con precisión. Diversos autores sugieren que su contenido en flavonoides, principalmente en apigenina, es responsable de los efectos sedantes actuando a nivel de los receptores del GABA.

En ensayos en ratón se comprobó que la infusión de manzanilla ejerce un efecto antidepresivo sobre el SNC. Posteriormente se observó que algunos de sus componentes, especialmente la apigenina, se une al receptor benzodiazepínico y podría ser responsable de la actividad ansiolítica, aunque según los autores no lo sería de los efectos sedantes o miorelajantes. Algún tiempo después otros investigadores estudiando el perfil farmacológico de apigenina mediante estudios generales de comportamiento y el de las convulsiones inducidas por picrotoxina en rata, han contradicho las afirmaciones anteriores ya que opinan que la apigenina no tiene actividad ansiolítica y que su efecto sedante no es mediado por receptores benzodiazepínicos y por tanto, no puede ser debido a la activación de receptores $GABA_A$.

También se ha estudiado el perfil psicofarmacológico en ratón del aceite esencial de manzanilla cuyos componentes principales son los sesquiterpenos óxidos de alfa-bisabolol A y B, beta-farneseno y alfa-bisabolol, ordenados de mayor a menor concentración. Se aplicaron las técnicas habituales en este tipo de estudios y como referencia psicoestimulante cafeína, siendo el perfil de actividad semejante para el aceite esencial y la cafeína.

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos controlado frente a placebo, para valorar la eficacia de la manzanilla en trastornos de ansiedad generalizada. Durante 8 semanas se administró un extracto de manzanilla por vía oral a 57 pacientes (extracto de manzanilla n= 28; placebo n= 29) con dicho trastorno de leve a moderado. El extracto se administró en forma de cápsulas de 220 mg estandarizado con un contenido de 1,2% de apigenina. A pesar de que el ensayo tiene algunas limitaciones que deberían subsanarse en ensayos posteriores, se observó una actividad ansiolítica moderada mas apreciable en los pacientes con ansiedad generalizada leve. Las reacciones adversas fueron el doble en el grupo placebo y únicamente dos pacientes tuvieron que dejar el tratamiento por efectos adversos, uno en el grupo manzananilla por molestias abdominales y otro en el grupo placebo por reacción alérgica. Posteriormente, los autores del estudio revisaron los datos del ensayo y añadieron que además de la actividad ansiolítica la manzanilla presenta una significativa actividad antidepresiva.

También se ha publicado un ensayo clínico sobre la eficacia y seguridad de la manzanilla en el tratamiento de pacientes con insomnio primario crónico. Es un ensayo aleatorizado y controlado frente a placebo, aunque con un número no muy elevado de pacientes. Los 34 pacientes incluidos en el estudio (17 en el grupo placebo y otros 17 en el grupo manzanilla), tenían entre 18 y 65 años, y recibieron por vía oral, 270 mg de un extracto de la droga/dos veces/día o el placebo, durante cuatro semanas. De este estudio se deduce que el extracto de manzanilla a la dosis y en la forma administrada no presenta ventajas sobre el placebo en los criterios de valoración fijados en este estudio para medir la eficiencia subjetiva del sueño y el tiempo total de sueño. Sin embargo, si se observó una pequeña mejoría, no estadísticamente significativa, en otras medidas del sueño como el tiempo de latencia y los despertares nocturnos, entre otras. Por otra parte, los efectos adversos detectados fueron leves y transitorios, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

## Escutelaria (*Scutellaria lateriflora* L.)

Las escutelarias o "skullcaps" son plantas herbáceas, finas, rara vez arbustivas pertenecientes al género *Scutellaria* de la familia Lamiaceae. Su nombre

botánico deriva de "scutella" (plato pequeño) por la presencia de una pequeña protuberancia en forma de disco situada en la parte superior del cáliz. Éste tiene una forma acampanada característica y está constituido por dos labios enteros siendo el superior el que soporta la protuberancia a la que hace alusión su denominación botánica. A pesar de pertenecer a la familia Lamiaceae, carecen de olor.

*Scutellaria lateriflora* L. conocida como escutelaria americana, escutelaria de Virginia o *Mad-dog* o *Mad-weed*, es originaria de América del Norte aunque en la actualidad se cultiva también en Europa. Es una planta herbácea perenne de porte no muy grande, con hojas lanceoladas, opuestas y flores pequeñas de color azulado dispuestas en inflorescencias terminales. En ocasiones es sustituida con fines medicinales por la especie *S. galericulata*, utilizada como planta ornamental y distribuida por todo el Hemisferio Norte.

La parte aérea (especialmente las hojas) se utiliza tradicionalmente, desde hace mucho tiempo para tratar diversas afecciones, entre ellas como relajante del SNC, para promover el sueño y como anticonvulsivante.

La planta contiene numerosos flavonoides (baicaleina, baicalina, wogonina, wogonósido, escutelareina, etc.), aminoácidos (GABA, glutamina), heterósidos feniletanoides, aceite esencial, diterpenoides, ácidos fenólicos, lignanos, iridoides y taninos.

Se han estudiado sus propiedades ansiolíticas tanto en animales de experimentación como en humanos, atribuyéndose esta actividad principalmente a la presencia de los flavonoides y aminoácidos. Alguno de los flavonoides aislados de la planta (escutelareina e ikonikósido I) son capaces de unirse al receptor 5-$HT_7$ en el cerebro, este receptor está implicado en la patogénesis y prevención de enfermedades como la depresión, la migraña o trastornos del sueño. Baicalina y su genina baicaleina, se unen en el lugar de unión de las benzodiacepinas del receptor GABAA emulando la acción del neurotransmisor GABA principal inhibidor del SNC.

Mediante los test habituales de comportamiento, se ha estudiado *in vivo* en ratas el efecto ansiolítico de extractos de *Scutellaria lateriflora* administrados por vía oral y en un ensayo clínico doble ciego, controlado frente a placebo, en voluntarios sanos, se ha evidenciado una importante actividad ansiolítica sin signos evidentes de toxicidad ni efectos adversos.

La actividad anticonvulsivante se ha comprobado en ratas mediante dos modelos experimentales de inducción de convulsiones: con pilocarpina precedida de metil-escopolamina y con pentilentetrazol. La dosis eficaz se calculó en el modelo pilocarpina resultando estar en un rango de entre 60 y 150 mg/kg de extracto, siendo 90 mg/kg la dosis mejor. De nuevo se responsabiliza a los flavonoides de la actividad anticonvulsivante; la wogonina, flavonoide metoxilado en C8 aislado del extracto, ha demostrado poseer dicha actividad en animales con convulsiones inducidas químicamente y por electroshock.

Existen diferentes formas comerciales, pero el contenido en principios activos y la proporción de los mismos es muy variable en las mismas, por ello es muy importante utilizar preparados estandarizados y de confianza (en ocasiones se han comercializado otras especies de *Scutellaria* cuya composición química es diferente a *S. lateriflora*).

La posología basada en el uso tradicional (Fitoterapia, Vademécum de prescripción, 2003) es la siguiente:

Droga desecada: 1-2 g/tres veces/día
Infusión: 2 g/50 ml de agua/tres veces/día
Extracto líquido (1:1, etanol al 25%): 2-4 ml/tres veces/día
Tintura (1:5, etanol al 45%): 2 ml/tres veces/día

No se deben emplear dosis muy superiores a las aconsejadas y no se recomienda su empleo en niños,

ni durante el embarazo y periodo de lactancia. Igualmente debe evitarse su administración conjunta con fármacos sedantes, hipnóticos y anticonvulsivantes.

La raíz de otra especie del mismo género, *Scutellaria baicalensis*, conocida como "Chinese skullcap" originaria de China y Rusia, es utilizada en la medicina tradicional China por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antialérgicas, antifúngicas, antivirales, antioxidantes, antitumorales, etc. Ensayos en cultivos celulares han demostrado también su actividad neuroprotectora y asimismo ensayos en animales de experimentación indican para esta planta propiedades hipoglucemiantes, hipotensoras y ansiolíticas. De sus raíces se han aislado cuatro flavonas que han mostrado en un ensayo *in vitro* afinidad, en mayor o menor grado, por el receptor GABAA en sinaptosomas de ratón. Estas flavonas se han aislado también en *S. lateriflora*.

## Bibliografía


- Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A *et al. Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual síndrome: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *BJOG* 2008, 115(4): 515-9.
- Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K *et al*. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med* 2004, 4:12.
- Amsterdam JD, Li Y, Soeller I *et al***.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (Chamomile) extract of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009, 29(4): 378-82.
- Amsterdam JD, Shults J, Soeller I *et al***.** Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study. *Altern Ther Health Med* 2012, 18(5): 44-9.
- Avallone R, Zanoli P, Puia G *et al.* Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla. Biochem Pharmacol* 2000, 59(11): 1387-94.
- Awad R, Arnason JT, Trudeau V *et al.* Phytochemical and biological analysis of skullcap (*Scutellaria lateriflora* L.): a medicinal plant with anxiolytic properties. *Phytomedicine* 2003, 10(8): 640-9.
- Basti AA, Moshiri E, Noorbala AA *et al***.** Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31(2): 439-42.
- Can OD, Demir Özkay U, Kiyan HT, Demirci B. Psychopharmacological profile of Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil in mice. *Phytomedicine* 2012, 19(3-4): 306-10.
- Della Loggia R, Traversa U, Scarcia V, Tubaro A. Depressive effects of *Chamomilla recutita* (L). Rausch, tubular flowers, on central nervous system in mice. *Pharmacol Res Commun* 1982, 14(2): 153-62.
- Georgiadou G, Tarantilis PA, Pitsikas N. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 2012, 528(1): 27-30.
- Geromichalos GD, Lamari FN, Papandreou MA *et al.* Saffron as a source of novel acetylcholinesterase inhibitors: molecular docking and *in vitro* enzymatic studies. *J Agric Food Chem* 2012, 60(24): 6131-8.
- Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytother Res* 2009, 23(6): 768-74.
- Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in the rat: involvement of the GABAergic and opioids systems. *Phytomedicine* 2007, 14(4): 256-62.
- Lechtenberg M, Schepmann D, Niehues M *et al.* Quality and functionality of saffron: quality control, species assortment and affinity of extract and isolated saffron compounds to NMDA and sigma1 (sigma-1) receptors. *Planta Med* 2008, 74(7):764-72.
- Masaki M, Aritake K, Tanaka H *et al.* Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice. *Mol Nutr Food Res* 2012, 55(2): 304-8.
- Moshiri E, Basti AA, Noorbala AA *et al***.** *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2006, 13(9-10): 607-11.
- Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. *versus* fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol* 2005, 97(2): 281-4.
- Park HG, Yoon SY, Choi JY *et al***.** Anticonvulsant effect of wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis*. *Eur J Pharmacol* 2007, 574(2-3): 112-9.
- Pitsikas N, Boultadakis A, Georgiadou G *et al***.** Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of anxiety. *Phytomedicine* 2008, 15(12): 1135-9.
- Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr* 2007, 157(13-14): 315-9.
- Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK *et al***.** *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev* 2010, 4(8): 200-8.
- Vanaclocha B, Cañigueral S. Fitoterapia. Vademecum de prescripción. 4ª edición, Masson, 2003.
- Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M *et al***.** Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med* 1995, 61(3): 213-6.
- Wan Y, Han T, Zhu Y *et al.* Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus* L. *J Nat Med* 2010, 64(1): 24-30.
- Wolfson P, Hoffmann DL. An investigation into the efficacy of *Scutellaria lateriflora* in healthy volunteers. *Altern Ther Health Med* 2003, 9(2): 74-8.
- Zhang Z, Lian XY, Li S, Stringer JL. Characterization of chemical ingredients and anticonvulsant activity of American skullcap (*Scutellaria lateriflora*). *Phytomedicine* 2009, 16(5): 485-93.
- Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and
- safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebocontrolled pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2011, 11:78. doi: 10.1186/1472-6882-11-78.

# Estudio de infusores elastomericos utilizados en quimioterapia

**Francisco Mendoza-Otero, Olga García Molina, Mª Ángeles Fernández de Palencia Espinosa.**[1]

**Sección coordinada por la Vocalía Nacional de Farmacéuticos de Hospitales**

*Las bombas elastoméricas o infusores son productos sanitarios clasificados por la Comisión Europea dentro de la clase IIb. La ficha de los diferentes fabricantes destaca la precisión de la liberación del medicamento por el elastómero. Sin embargo, es habitual que el personal de Enfermería de nuestro hospital retire el infusor a los pacientes, una vez pasadas las 48 horas de infusión, con volúmenes que superan ampliamente los 3 mL de capacidad residual declarada por el fabricante. Por ello, los objetivos de este estudio son determinar el volumen remanente en el infusor tras 48 horas de infusión y el grado de fiabilidad de la velocidad de flujo declarada por el fabricante. Para llevar a cabo este experimento se empleó cinco infusores con velocidad nominal de infusión de 5 mL/h y se cronometró el tiempo de infusión. La media de los volúmenes remanentes tras 48 h. fue de 41±2,8 mL. La velocidad de infusión media fue de 4,3 mL/h. Estos resultados indican que podríamos infradosificar a los pacientes. Son necesarios estudios con muestras más amplias y llevados a cabo en condiciones de uso habitual con pacientes.*

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los sistemas de infusión elastoméricos, o infusores, ha supuesto un importante avance para la administración, tanto ambulatoria/domiciliaria como hospitalaria, de fármacos en determinadas situaciones clínicas de una manera continua, segura y sencilla. El mantenimiento de valores plasmáticos de fármacos estables permite un mayor control de la enfermedad y de sus síntomas acompañantes, y supone una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, los infusores elastoméricos son una alternativa eficaz para la administración de tratamientos en pacientes oncológicos, con procesos terminales o con dolor agudo y/o crónico[1].

## DESCRIPCIÓN DEL INFUSOR ELASTOMÉRICO

Las bombas elastoméricas o infusores son productos sanitarios clasificados por la Comisión Europea en *Guidelines relating to the application of the Council Directive 93/42/EEC on Medical Devices*[2] dentro de la **clase IIb**. Esta clasificación se basa en la Regla 11 de esta guía, que engloba aquellos dispositivos empleados para administrar medicamentos y otras sustancias al organismo.

Estos productos sanitarios ejercen su acción sin necesidad de baterías o conexión eléctrica. Su funcionamiento se basa en la propiedad elastomérica del balón para liberar la solución de medicamento a un flujo constante a lo largo de una línea de infusión.

Las bombas elastoméricas son dispositivos ligeros, con un recipiente de plástico transparente, en cuyo interior se encuentra un globo o depósito elastomérico, en el que se introduce la medicación que se va a infundir. El depósito distendido debe ejercer una presión constante y expulsar el contenido a través de un filtro de partículas y un reductor de flujo. Los distintos tipos de infusores varían en función de la capacidad del elastómero y de la velocidad de infusión de la solución contenida.

En la figura 1 exponemos un sistema tipo que incluye los elementos básicos presentes en la práctica totalidad de los dispositivos de infusión continua disponibles. De este modo, los elementos básicos de un infusor son[3,4] una **válvula unidireccional** de llenado del infusor, que cuenta con una conexión tipo *luer-lock* a través de la cual se introduce la solución; un **reservorio**, en el que se almacena el medicamento que se va a infundir; un **tubo de conexión**, que conecta con el catéter del paciente; un **restrictor de flujo**, que es un capilar calibrado para mantener el caudal nominal; una **carcasa externa**, que protege el reservorio elastomérico y permite controlar su vaciado mediante visualización directa; **filtros**, habitualmente uno hidrofílico de 1,2 µm en la línea de infusión y otro de carácter hidrófobo de 0,02 µm.

[1] Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia. Autor para correspondencia: Francisco Mendoza Otero, franmendoza256@gmail.com

**Figura 1.** Elementos básicos de un infusor elastómero (adaptado de [3,4]).

## FUNDAMENTO FÍSICO

Las bombas elastoméricas se basan4 en la **Ley de *Hagen-Poiseuille***, según la cual el flujo $\Phi$ depende directamente del gradiente de presión $\Delta P$, del radio elevado a la 4ª potencia ($r^4$) de la luz del equipo de infusión y de una constante ***K*** que depende, a su vez, de la temperatura. Asimismo, el flujo de infusión está inversamente relacionado con la viscosidad del fluido $\eta$ y con la longitud $\lambda$ del sistema de infusión. De este modo,

$$\Phi = \frac{\Delta P \cdot r^4}{\eta \cdot \lambda} \cdot K(T^{\circ})$$ **Ley de *Hagen-Poiseuille***

## APLICACIONES

Los sistemas de infusión continua de fármacos son útiles en diversas situaciones[1,3,5,6,7,8,9]:

- **Pacientes oncológicos**: administración de tratamiento analgésico y quimioterápico. La administración en perfusión continua de los fármacos quimioterápicos da lugar a un incremento en su eficacia antitumoral al actuar de manera constante sobre las células en fase de replicación.

  Dado que estos fármacos suelen tener un estrecho margen terapéutico, la infusión continua permite evitar la aparición de picos en la concentración plasmática del fármaco, con lo que se permite al oncólogo la prescripción de dosis altas de medicamento con menor toxicidad para el paciente.

  Los esquemas de tratamiento quimioterápico en los que se suele hacer uso de estos dispositivos son los denominados FOLFOX4, FOLFOX6 y FOLFIRI. Tienen en común que incluyen la infusión en régimen ambulatorio de 5-Fluorouracilo durante un período de 48 horas.
- **Pacientes en cuidados paliativos**: en este ámbito es en el que se dispone de una experiencia más amplia en el uso de infusores por vía subcutánea, especialmente en atención domiciliaria. Los infusores permiten el control eficaz de los múltiples síntomas que pueden presentar los pacientes en fase terminal.
- **En la terapia del dolor**: la infusión continua de analgésicos mejora el control del dolor respecto a la administración en pauta fija o a demanda del paciente, precisándose en estos casos menos dosis de analgésicos. Esto es debido a que la infusión continua da lugar a concentraciones plasmáticas en el estado estacionario elevadas, lo que redunda en un mayor efecto analgésico. Además, la aparición de infusores con función de administración de bolo en casos de dolor irruptivo (analgesia controlada por paciente, *patient controlled analgesia*, PCA) ha supuesto un notable avance en el tratamiento del dolor de pacientes a nivel domiciliario.
- **Pacientes con terapia antiinfecciosa**: cuando se precisa la administración conti-

nuada de antibioterapia parenteral puede emplearse un infusor conectado a una vía venosa. Un claro ejemplo de esta indicación es la administración de antibióticos antipseudomónicos en pacientes diagnosticados de fibrosis quística.

## PROBLEMÁTICA

La ficha de los diferentes fabricantes destaca la precisión de la liberación del medicamento por el elastómero. Suelen tolerarse márgenes de variabilidad del 10% para bombas elastoméricas de entre 60 y 100 mL de capacidad, mientras que para los dispositivos con reservorio de 250 mL esta cifra se eleva al 15%.

Sin embargo, es habitual que el personal de Enfermería del Hospital de Día de nuestros hospitales retire el infusor a los pacientes, una vez pasadas las 48 horas de infusión, con volúmenes que superan ampliamente los 3 mL de capacidad residual declarada por el fabricante.

Por ello, los objetivos de este estudio son determinar el volumen remanente en el infusor tras 48 horas de infusión y el grado de fiabilidad de la velocidad de flujo declarada por el fabricante.

## MATERIAL

El modelo de infusor empleado en este trabajo ha sido una bomba elastomérica de silicona Accufuser® (lote: CELCN26) fabricada por Woo Young Medical Co., LTD. Este infusor tiene una capacidad de reservorio de 300 mL.

El balón del reservorio está compuesto por silicona de grado médico, transparente, inerte químicamente y libre de látex. El contenedor rígido externo está fabricado con policarbonato transparente. La línea de infusión es de PVC-TOTM, mientras que el capilar limitador del flujo es de vidrio.

La velocidad de infusión declarada es de 5 mL/h, el volumen residual del sistema (incluyendo el reservorio y línea de infusión con puerto de llenado y filtro de 1,2 µm) es inferior a 3 mL.

Este dispositivo está calibrado para liberar su contenido a la velocidad declarada cuando la temperatura en el catéter distal es de 32ºC. Esta velocidad se incrementa en un 1% por cada elevación de 0,5ºC en la temperatura. La presión nominal declarada que ejerce el elastómero es de 280 mmHg.

Para el llenado del infusor en nuestro trabajo se inyectó cloruro sódico (NaCl) al 0,9% (Baxter, 12118E7U) mediante jeringa Ivac® de 60±1mL. Para la medición volumétrica se emplearon probetas Nahita® con capacidad para 100±1mL.

Por último, reseñar que la temperatura en la sala durante la ejecución del experimento fue de 24±2ºC.

## MÉTODO

Para llevar a cabo este experimento, se inyectaron 250 mL de NaCl 0,9% en cinco infusores, pinzando sus sistemas de salida hasta el inicio del cronometraje.

Una vez llenos, se procedió a fijar los sistemas en los extremos de las probetas. Con el fin de minimizar las posibles pérdidas por evaporación, se taparon dichos extremos con papel de aluminio. Una vez listo el montaje se despinzó los sistemas y se empezó a contabilizar el tiempo de infusión.

Tras observación directa de las probetas en superficie plana, se anotaron los volúmenes infundidos a diferentes tiempos de medida.

Para expresar el grado de incertidumbre de las medidas presentadas en los resultados se hizo uso de los parámetros[10]:

- ***Incertidumbre estándar combinada***, que describe la incertidumbre del resultado de una medida cuando dicho resultado se obtiene a partir de los valores de otras magnitudes. Se calcula a partir de las incertidumbres estándar de dichas magnitudes, aplicando la *ley de propagación de errores aleatorios*. Se expresa por $\boldsymbol{u_c(y)}$.

  En nuestro trabajo, las fuentes de incertidumbre se encuentran en el llenado de los infusores (incertidumbre de la jeringa de 50 mL: ± 1 mL) y en la medición del volumen infundido (incertidumbre de la probeta de 100 mL: ± 1 mL). De este modo:

$$u_c(y) = \sqrt{u(jeringa)^2 + u(probeta)^2}$$

$$u_c(y) = 1{,}41\ mL$$

- ***Incertidumbre expandida***, que es la magnitud que define un intervalo alrededor del resultado en el que puede esperarse que se incluya una fracción elevada de la distribución de valores que pueden atribuirse razonablemente a la medida. Se obtiene mediante la expresión

$$U = k u_c(y)$$

donde *k* es un factor de cobertura o seguridad que adopta, generalmente, valores iguales a 2 o 3 (para unos niveles de confianza de aproximadamente el 95% y el 99%, respectivamente).

Así, tras aplicar esta fórmula, se obtiene una *incertidumbre expandida* para las medidas llevadas a cabo en este trabajo de:

$$U = 2{,}82\ mL \quad (95\%\ de\ nivel\ de\ confianza)$$

El manejo estadístico de los datos obtenidos en este estudio se llevó a cabo mediante el uso de la aplicación informática Microsoft Office Excel 2007®.

## RESULTADOS

Los resultados en mL para las mediciones obtenidas para cada infusor a los diferentes tiempos de muestreo se muestran en la tabla 1.

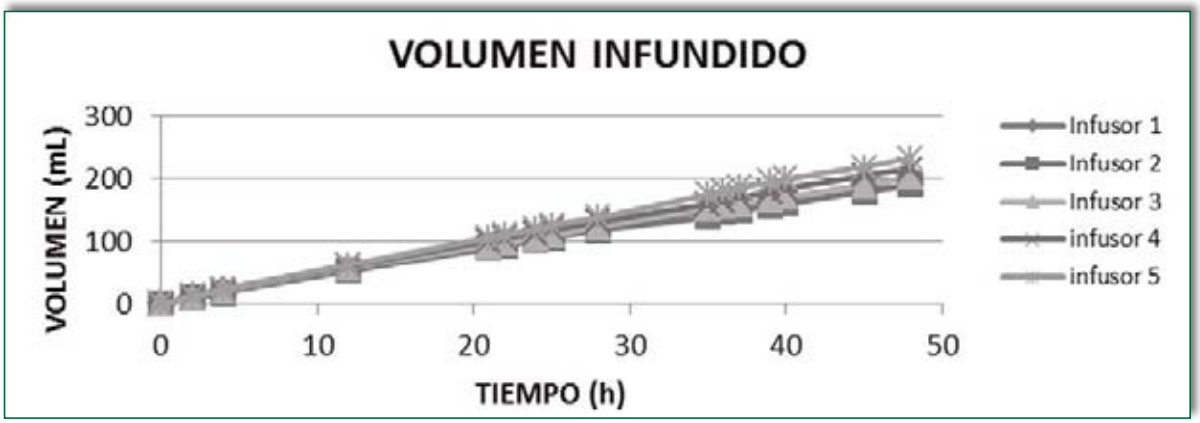
La gráfica 1 muestra la relación del volumen medido para cada uno de los infusores con respecto al tiempo. En ella podemos apreciar cómo se superponen, casi por completo, las líneas pertenecientes a los infusores 1 y 3. Sin embargo, los infusores 2, 4 y 5 tuvieron un comportamiento claramente diferenciado, sobre todo a partir de las 30 horas de infusión.

La tabla 2 muestra los datos obtenidos en cuanto a la velocidad de infusión (mL/h) se refiere. Como podemos apreciar, la velocidad no se mantiene constante durante todo el período de infusión. Este hecho se aprecia con mayor claridad en la gráfica 2.

Por último, es de reseñar que la media de los volúmenes remanentes en los infusores estudiados tras 48 h. de observación es de 41±2,8 mL. En la tabla 3 se muestran los datos obtenidos tras la finalización del experimento, es decir, a tiempo igual a 48 horas. Asimismo, en dicha tabla se incluyen los datos de velocidad de infusión, resultando una velocidad de infusión media de 4,35 mL/h.

**TABLA 1. VOLUMEN INFUNDIDO (ML) A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO. DE: DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CV: COEFICIENTE DE VARIACIÓN**

| TIEMPO (horas) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | MEDIA | DE | CV(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **2** | 12 | 10 | 11 | 13 | 12 | 11,60 | 1,14 | 9,83 |
| **4** | 22 | 19 | 21 | 23 | 23 | 21,67 | 1,67 | 7,75 |
| **12** | 58 | 54 | 57 | 61 | 63 | 58,33 | 3,51 | 5,98 |
| **21** | 96 | 90 | 94 | 101 | 106 | 97,33 | 6,23 | 6,39 |
| **22** | 100 | 94 | 98 | 106 | 111 | 101,87 | 6,72 | 6,60 |
| **24** | 108 | 102 | 106 | 114 | 120 | 110,00 | 7,07 | 6,43 |
| **25** | 113 | 106 | 110 | 119 | 125 | 114,60 | 7,50 | 6,54 |
| **28** | 121 | 118 | 123 | 132 | 139 | 126,67 | 8,68 | 6,85 |
| **35** | 151 | 139 | 152 | 160 | 175 | 155,43 | 13,28 | 8,54 |
| **36** | 155 | 147 | 156 | 165 | 180 | 166,67 | 12,58 | 7,83 |
| **37** | 159 | 150 | 159 | 171 | 186 | 165,03 | 13,91 | 8,43 |
| **39** | 166 | 157 | 167 | 179 | 195 | 172,83 | 14,67 | 8,49 |
| **40** | 170 | 161 | 170 | 184 | 200 | 177,04 | 15,26 | 8,62 |
| **45** | 190 | 179 | 189 | 204 | 218 | 196,01 | 15,18 | 7,75 |
| **48** | 202 | 190 | 202 | 216 | 233 | 208,60 | 16,46 | 7,89 |



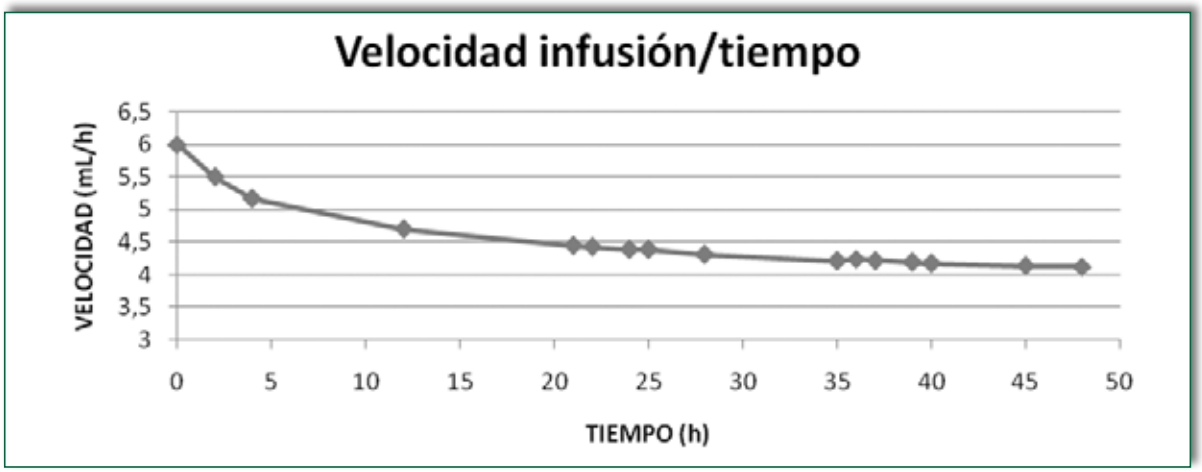

**Grafica 1.** Relación Volumen infundido/tiempo para los cinco infusores

## DISCUSIÓN

Para homologar este producto sanitario, el laboratorio fabricante empleó una solución glucosada al 5% (G5%)4. Sin embargo, para llevar a cabo este trabajo experimental se ha empleado ClNa 0,9% debido a que en la práctica habitual de nuestros hospitales se emplea esta solución para la administración de 5-Fluorouracilo según los esquemas quimioterápicos FOLFOX4, FOL-

**TABLA 2. VELOCIDAD DE INFUSIÓN (ML/H) A DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO.**
**VM: MEDIA DE LOS INFUSORES; DE: DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CV: COEFICIENTE DE VARIACIÓN**

| TIEMPO (horas) | $V_1$ | $V_2$ | $V_3$ | $V_4$ | $V_5$ | Vm | DE | CV(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **2** | 6,00 | 5,00 | 5,50 | 6,50 | 6,00 | 5,80 | 0,50 | 9,83 |
| **4** | 5,50 | 4,75 | 5,25 | 5,75 | 5,75 | 5,40 | 0,38 | 7,75 |
| **12** | 4,83 | 4,50 | 4,75 | 5,08 | 5,25 | 4,88 | 0,17 | 5,98 |
| **21** | 4,57 | 4,29 | 4,48 | 4,81 | 5,05 | 4,69 | 0,15 | 6,39 |
| **22** | 4,54 | 4,27 | 4,45 | 4,82 | 5,04 | 4,63 | 0,139 | 6,60 |
| **24** | 4,50 | 4,25 | 4,42 | 4,75 | 5,00 | 4,58 | 0,13 | 6,43 |
| **25** | 4,52 | 4,24 | 4,40 | 4,76 | 5,00 | 4,58 | 0,14 | 6,55 |
| **28** | 4,32 | 4,21 | 4,39 | 4,71 | 4,97 | 4,52 | 0,09 | 6,85 |
| **35** | 4,31 | 3,97 | 4,34 | 4,57 | 5,00 | 4,44 | 0,21 | 8,54 |
| **36** | 4,31 | 4,08 | 4,33 | 4,58 | 5,00 | 4,46 | 0,14 | 7,83 |
| **37** | 4,30 | 4,05 | 4, 30 | 4,62 | 5,03 | 4,46 | 0,14 | 8,43 |
| **39** | 4,26 | 4,03 | 4,28 | 4,59 | 5,00 | 4,43 | 0,14 | 8,49 |
| **40** | 4,25 | 4,02 | 4,25 | 4,60 | 5,00 | 4,42 | 0,13 | 8,62 |
| **45** | 4,22 | 3,98 | 4,02 | 4,53 | 4,84 | 4,36 | 0,13 | 7,75 |
| **48** | 4,21 | 3,96 | 4,21 | 4,50 | 4,85 | 4,34 | 0,14 | 7,89 |




**Grafica 2.** Evolución de la Velocidad de infusión (mL/h) con respecto al tiempo.

FOX6 y FOLFIRI[6-8] de tratamiento del cáncer colorrectal.

Esta diferencia en el diluyente utilizado con respecto al de la homologación da lugar a una disminución en la densidad de la solución a infundir (tabla 4). Algunos autores9 han determinado que la utilización de ClNa 0,9% incrementa en un 10% la velocidad de flujo.

En la tabla 4 podemos apreciar que el descenso en la temperatura experimental acentúa la diferencia de densidad entre la solución empleada para caracterizar el comportamiento de este dispositivo por el fabricante a 32ºC, y la empleada para llevar a cabo este estudio. Esta diferencia en las temperaturas de homologación y de experimentación constituye la principal limitación de este estudio.

Aún así, si consideramos lineal la relación entre temperatura y densidad, podemos aplicar un método de interpolación a los datos expuestos en la tabla 4 para deducir que, a 32ºC, la disolución de

**TABLA 3. VOLUMEN REMANENTE (ML) EN LOS INFUSORES Y VELOCIDAD MEDIA DE FLUJO (ML/H). DESVIACIÓN ESTÁNDAR; CV: COEFICIENTE DE VARIACIÓN (%).**

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | MEDIA | DE | CV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **V remanente** | 48 | 60 | 48 | 34 | 17 | 41,4 | 16,46 | 39,75 |
| **Velocidad** | 4,21 | 3,96 | 4,21 | 4,50 | 4,85 | 4,35 | 0,34 | 7,83 |

**TABLA 4. DENSIDADES EN G/ML.**

| SOLUCIÓN | DENSIDAD 20ºC | DENSIDAD 37ºC |
|---|---|---|
| **ClNa 0,9%** | 1,008 | 1,004 |
| **GLUCOSA 5%** | 1,020 | 1,014 |
| **GLUCOSA 10%** | 1,038 | - |
| **GLICEROL 10%** | 1,029 | 1,024 |
| **MANITOL 10%** | 1,036 | - |

G5% tiene una densidad de 1,016 g/mL. Esta densidad es tan sólo 0,008 g/mL mayor que la de la disolución de NaCl 0,9% empleada en el estudio a 24ºC, o lo que es lo mismo, es un 0,78% mayor que ésta. A la vista de estos datos, no parece descabellado concluir que ni la temperatura a la que se ha llevado a cabo el trabajo experimental, ni la disolución utilizada han influido significativamente en la obtención de unas velocidades de infusión inferiores a las homologadas por el laboratorio fabricante.

Otro aspecto que merece la pena destacar es el de la ausencia de gradiente de presión en las condiciones experimentales, dado que a la presión nominal del dispositivo (280 mmHg) hay que restarle le presión del compartimento corporal en el que se produce la infusión de la disolución.

En el caso que nos ocupa, la vía de administración habitual es la intravenosa central que soporta una presión de unos 2-4 mmHg[4]. Por ello, el gradiente de presión en condiciones reales de utilización con los pacientes es de 276-278 mmHg. Este dato nos debería llevar a la conclusión de que en los pacientes la velocidad de infusión es todavía menor a la obtenida en este estudio, con lo que es de presumir que los volúmenes remanentes en los infusores utilizados en condiciones reales sean todavía mayores a los obtenidos en este experimento.

## CONCLUSIONES

La media de los volúmenes remanentes en los infusores estudiados tras 48 h. de observación fue de 41±2,8 mL. Este volumen es debido a que la velocidad de infusión media fue de 4,34 mL/h.

Para determinar el alcance real de esta problemática, son necesarios estudios con muestras más amplias que la empleada en este trabajo y llevados a cabo en condiciones de uso habitual con pacientes, con temperaturas que podrían diferir de las empleadas por el fabricante para la homologación del dispositivo. Si se confirmase un volumen remanente medio de unos 40 mL, significaría que estamos infradosificando a nuestros pacientes. En efecto, estaríamos administrando una dosis un 16% inferior a la prescrita por el oncólogo.

A pesar de estas posibles complicaciones a aclarar, podemos convenir que el uso de estos dispositivos redunda en un aumento en la calidad de vida del paciente que puede, de este modo, prescindir de la necesidad de ingreso en un centro hospitalario, con una notable ganancia en términos de independencia y comodidad. Además, la posibilidad de tratamiento a estos pacientes de manera ambulatoria/domiciliaria conlleva una elevada reducción de costes económicos sanitarios.

## DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía


- **1 Lucendo Villarín AJ et al.** Infusores elastoméricos en la administración de fármacos. *Enfermería Clínica* 2004;**14(4)**: 242-8.
- **2 Anónimo.** Medical Devices: Guidance document of classification of medical devices. *MEDDEV* 2.4/1 Rev. 9 June 2010.
- **3 Ortiz Gavilán M et al.** Bomba elastomérica mono uso para infusión subcutánea de analgesia en el tratamiento del dolor agudo tras cirugía cardíaca. *Enferm Cardiol.* 2010; 17(49): 37-41.
- **4 Bomba elastomérica Accufuser®.** 2010. Disponible en: www.farmaciahgua.com/download.asp?id=622(consultado el 2/12/2012).
- **5 Thompson A, Barton G, Coackley A, et al.** Introducing the accufuser: a new solution for ambulatory continuous epidural infusion. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2011; **1**: 206–73.
- **6 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al.** CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1343-7.
- **7 Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al.** Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as firstline treatment in advanced colorectal cancer (FOLFOX4). *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
- **8 Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al.** Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6): GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35: 1338-42.
- **9 Ilfeld B, Morey T, Kayser Enneking F.** The Delivery Rate Accuracy of Portable Infusion Pumps Used for Continuous Regional Analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1331-6.
- **10 Compañó Beltrán R, Ríos Castro A.** Garantía de la calidad en los laboratorios analíticos. Ed. Síntesis. Madrid. 2002.

Panorama Actual Med 2013; 37 (366): 846-847

# Plan Nacional de Formación Continuada

## CUESTIONES PARA RECORDAR

El medio ácido del estómago es esencial en la digestión de los alimentos, la desnaturalización de las proteínas y la prevención de infecciones. Para cumplir estas funciones el estómago produce diferentes tipos de secreciones exocrinas, como pepsinógeno y ácido clorhídrico, que pueden actuar como factores lesivos de la propia mucosa gástrica.

La barrera mucosal es el conjunto de factores (secreción de moco y bicarbonato, flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y capacidad de regeneración celular) que contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa en el medio ácido del estómago.

En condiciones normales, existe un equilibrio entre los factores que alteran y los que contribuyen a la integridad de la mucosa gástrica, de forma que se protege la mucosa gástrica frente a agentes externos o internos.

La **úlcera gastroduodenal** se define como el resultado de la ruptura de este equilibrio entre la secreción ácida gástrica y los correspondientes mecanismos de defensa de la mucosa. Consiste en una pérdida de sustancia de la capa mucosa, que puede extenderse a la submucosa e incluso a la capa muscular y que afecta a zonas del aparato digestivo que están en contacto con el ácido clorhídrico, como el esófago, el estómago y el intestino.

Los **fármacos antiulcerosos** son aquellos que actúan sobre la producción de la acidez y en los mecanismos de defensa mucosal. Tienen como objetivos el alivio de los síntomas, la cicatrización de la úlcera y la prevención de las recidivas sintomáticas y complicaciones.

Desde el punto de vista farmacológico, y atendiendo a su mecanismo de acción, podemos dividir los fármacos empleados en el tratamiento de la patología ulcerosa en 3 grupos:

- **Inhibidores de la acidez gástrica** (**antiácidos**): tienen una acción neutralizante del ácido clorhídrico por reacción química en el estómago, con lo que reducen la acidez gástrica (pH por encima de 5) y pueden absorber la pepsina y otras enzimas pancreáticas, disminuyendo la agresividad química enzimática sobre la mucosa digestiva, especialmente en las zonas en las que ésta se encuentra deteriorada. Su efecto es corto (unos 30 minutos en ayunas), pudiéndose aumentar su duración de acción si se toman una hora después de la comida. Se suelen distinguir dos tipos, sistémicos (bicarbonato sódico) y no sistémicos (sales de aluminio, de magnesio y de calcio).
- **Inhibidores de la secreción gástrica** (**antisecretores**): actúan sobre cualquiera de los tres mecanismos fundamentales de estimulación fisiológica de la secreción clorhidropéptica (la liberación de histamina, la de acetilcolina y/o la de gastrina) o impidiendo la liberación de hidrogeniones. Actualmente sólo están disponibles en nuestro país 2 familias de fármacos: los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) y los antihistamínicos $H_2$ (ranitidina y famotidina), cuyo uso se ha reducido notablemente frente a los primeros.
- **Protectores de la mucosa gastroduodenal** (**citoprotectores**): protegen la mucosa de los agentes agresivos y estimulan la curación sin disminuir la secreción ácida. Los fármacos citoprotectores disponibles en España son misoprostol, sucralfato, bismuto subcitrato y acexamato de zinc.

En los casos de **úlceras producidas por *Helicobacter pylori***, se emplean tratamientos tri- o tetravalentes, asociando los antiulcerosos con antibióticos (amoxicilina, claritromicina) y con antiparasitarios (metronidazol).

Además de en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, estos fármacos se emplean en el tratamiento y la profilaxis de **otras patologías** que cursan con hipersecreción gástrica como la esofagitis por reflujo, el síndrome de Zollinger-Ellison, la aspiración ácida pulmonar, las úlceras de estrés y las gastropatías por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroideos.

| | TELÉFONOS | HORARIO |
|---|---|---|
| Información e inscripciones<br>(Centro de atención telefónica)<br>**cac@redfarma.org** | 902 460 902 /<br>91 431 26 89 | 9:00-19:00 h., de lunes a viernes |
| Línea Directa del PNFC (1)<br>**pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org** | 91 432 81 02 | 9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes |
| Secretaría Técnica Administrativa (2)<br>**secretariatecnicacgcof@redfarma.org** | 91 432 41 00<br>**Fax** 91 432 81 00 | L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h<br>V: 9:00-14:00 |

| DIRECCIONES DE INTERÉS | |
|---|---|
| Cuestionarios / Sugerencias | **CGCOF / PNFC**<br>C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 MADRID |
| Sección de Formación en Portalfarma | **http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada** |
| Plataforma de formación *on line* | **http://formacion.portalfarma.com** |

(1) Consultas sobre contenidos técnico-científicos.
(2) Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

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

| Curso | Plazos de Inscripción | Distribución | Envío de cuestionarios |
|---|---|---|---|
| **Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (8 cursos)** | | | |
| ***Curso 5.- Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos (2ª Ed)*** | Cerrado | Disponible *on line*<br>7/2013 | 16/1/2014 |
| ***Curso 6.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*** | | 7/2013 | 16/1/2014 |
| ***Curso 6.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino (2ª Ed)*** | 16/09/2013 al 29/11/2013 | Disponible *on line*<br>1/2014 | 16/7/2014 |
| ***Curso 7.- Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitorurinario*** | | 172014 | 16/7/2014 |

| CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA | (*) Créditos asignados |
|---|---|
| **PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA** | |
| Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, RENALES Y HEMATOLÓGICOS | 13,8 |
| Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS DEL APARATO DIGESTIVO, METABOLISMO Y SISTEMA ENDOCRINO | 13,8 |

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

| EVENTO | FECHA | INFORMACIÓN | LOCALIDAD | DIRECCIÓN POSTAL | DIRECCIÓN TELEMÁTICA |
|---|---|---|---|---|---|
| **XXVI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA** *www.sefc-cadiz2013.com* | 17-18 de octubre de 2013 | SEFC | Cádiz | | Tel: +34 91 330 07 57<br>Fax: +34 91 420 39 52<br>sefc_cadiz2013@viajeseci.es |
| **VIII CONGRESO NACIONAL DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA** *http://www.atencionfarmaceutica2013.org/* | 17 de octubre de 2013 | | Bilbao | | Tel: 976 43 58 57<br>Fax: 976 28 07 40<br>atencionfarmaceutica2013@pacifico-meetings.com |
| **VI CONGRESO NACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS** *http://feder.enfermedades-raras.org/* | 18-20 de octubre de 2013 | FEDER | Totana | | Tel.: 954 98 98 92<br>Fax: 954 98 98 93<br>feder@enfermedades-raras.org |
| **CONGRESO SOCIEDAD ESPAÑOLA FARMACIA HOSPITALARIA 2013** *www.sefh58congreso.com/index.php/es/* | 22-25 de octubre de 2013 | SEFH | Málaga | | Tel: (34) 963 734 690<br>Fax: (34) 963 337 930<br>congresos@provalentia.com |
| **PSYCHOPHARMACOLOGY UPDATE** *http://www.congresos-medicos.com/congreso/psychopharmacology-update-4769* | 26 de octubre de 2013 | | Cincinnati Estados Unidos | | |
| **X SPANISH-PORTUGUESE CONFERENCE ON CONTROLLED DRUG RELEASE** *http://www.splc-crs.org/es/index.htm* | 10-12 de noviembre de 2013 | | Valencia | | dolores.torres@usc.es |
| **INFARMA 2014 MADRID: CONGRESO EUROPEO DE FARMACIA, MEDICAMENTOS Y PARAFARMACIA** *http://www.portalferias.com/infarma-2014-madrid_18973.htm* | 25-27 de marzo de 2014 | | Madrid | | |
| **9TH WORLD MEETING ON PHARMACEUTICS, BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY** *http://worldmeeting.org/index.php* | 31 de marzo a 3 de abril de 2014 | | Lisboa Portugal | | Tel: +49 6131 9769-85<br>Fax: +49 6131 9769-69 |
| **CONGRESO MUNDIAL DE FARMACOLOGÍA CIUDAD DEL CABO 2014 SUDÁFRICA** *www.wcp2014.org/* | 13-18 de julio de 2014 | | Ciudad del Cabo Sudáfrica | | |

# BOLETÍN DE INSCRIPCIÓN - PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA

Para la matriculación en estos cursos se requiere el envío del boletín de inscripción DEBIDAMENTE CUMPLIMENTADO EN LETRAS MAYÚSCULAS Y FIRMADO POR EL ALUMNO, al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, dentro del plazo estipulado.
Si lo desea, puede realizar la inscripción on line en http://www.portalfarma.com en la sección de Formación Continuada.

Fecha límite de inscripción: 29/11/2013

## DATOS DEL ALUMNO (dirección de entrega de los certificados)

Titulación (marcar lo que proceda): ☐ Farmacéutico ☐ Médico ☐ Otros
Farmacéutico colegiado: ☐ SÍ ☐ No
N.º Colegiado: ..... Colegio: .....
Nombre: .....
Apellidos: .....
CIF/NIF: ..... Teléfono: .....
Dirección: .....
Localidad: .....
Provincia: ..... CP: .....
Correo electrónico: .....

## DATOS DEL PAGADOR

**(cumplimentar sólo en el caso de que los datos sean distintos a los del alumno)**

Nombre/Razón: .....
Apellidos: .....
CIF/NIF: ..... Tel.: .....
Dirección: .....
Localidad: .....
Provincia: ..... CP: .....
Correo electrónico: .....

| CURSO | Modalidad | Farmacéuticos colegiados | No colegiados y extranjeros* |
|---|---|---|---|
| Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario | Libro+on line (Ref. 1334) | ☐ 105 euros | ☐ 145 euros |
| | On line (Ref. 1337) | ☐ 80 euros | ☐ 112 euros |
| Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino (2ª edición) | On line (Ref. 1335) | ☐ 80 euros | ☐ 112 euros |

*Los residentes en el extranjero sólo pueden optar por la inscripción on line de los cursos

## Marque con una "X" la forma de pago

☐ **TRANSFERENCIA a la cuenta 0049-5098-11-291 60 709 82.** Enviar el justificante de pago del banco, junto con este boletín de inscripción, indicando como concepto su NIF y las siglas "PNFC", por correo electrónico al Departamento Financiero del Consejo: ventascgcof@redfarma.org o al número de fax: 91 432 81 00

☐ **TARJETA DE CRÉDITO** N.º: |__|__|__|__| |__|__|__|__| |__|__|__|__| |__|__|__|__| Cad.: Mes |__|__| Año |__|__|

Código de validación de la tarjeta |__|__|__| (3 últimos dígitos de la secuencia numérica en el dorso de las tarjetas)

Firma del alumno: ....., a ..... de ..... de 201 __


Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

c/ Villanueva, 11, 7.ª planta. 28001 Madrid • Telf.: 902 460 902 / 91 431 26 89 • Fax: 91 432 81 00



A los efectos de la LO 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y disposiciones de desarrollo, se le informa sobre el tratamiento de los datos personales recabados a través del presente formulario, con el fin de que Vd. pueda ejercitar los derechos que le corresponden. Queda informado de forma inequívoca y precisa y autoriza de forma expresa al Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos para recabar y tratar en fichero de su responsabilidad los datos relativos a su persona con la finalidad de cumplir y mantener la relación creada entre Vd. y el Consejo. Los datos incluidos en este formulario son de carácter facultativo, si bien, su no cumplimentación supone la imposibilidad de su inclusión en dicho fichero y la imposibilidad de tratar los datos para la finalidad descrita y por tanto la imposibilidad de prestarle servicio. El consentimiento otorgado es revocable y Vd. podrá ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y, en su caso, cancelación, dirigiéndose por escrito a la sede del Consejo General, c/ Villanueva 11, 7.ª Planta, 28001-Madrid. El Consejo General se compromete a la utilización de los datos incluidos en el fichero de acuerdo con su finalidad y respetando su confidencialidad.

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Formación Continuada

Plan Nacional de FORMACIÓN Continuada

Programa de Actualización en

# Farmacología y Farmacoterapia

**libro on line**

## Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario

**Curso 7**

- **Capítulo 1.** Antiasmáticos
- **Capítulo 2.** Terapéutica del asma, EPOC e insuficiencia respiratoria
- **Capítulo 3.** Farmacología y terapéutica de los procesos alérgicos
- **Capítulo 4.** Patologías musculares y reumatismos extraarticulares
- **Capítulo 5.** Terapéutica farmacológica de la osteoporosis y otras enfermedades óseas
- **Capítulo 6.** Terapéutica farmacológica de la artrosis y la artritis
- **Capítulo 7.** Reproducción y fertilidad
- **Capítulo 8.** Terapéutica de los trastornos mamarios y menstruales
- **Capítulo 9.** Menopausia y su tratamiento
- **Capítulo 10.** Terapéutica de las complicaciones del embarazo
- **Capítulo 11.** Terapéutica de los trastornos genitourinarios
- **Capítulo 12.** Aspectos galénicos de los medicamentos empleados en trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario

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

## Y además...

**2ª edición on line**

**Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino**

**Curso 6**

**Comienzo de los cursos**
enero de 2014

**Plazo de inscripción:**
del 16 de septiembre hasta el 29 de noviembre de 2013

**Boletín de inscripción on line**
en portalfarma.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 | portalfarma.com organización farmacéutica colegial