



368

Panorama Actual Med. 2013;  
37 (Noviembre): 985-1124

# Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Enfermedades  
ampollosas de la piel

Concesión del Premio  
Panorama 2013

Ulipristal (Esmya®),  
en mioma uterino

Anticonceptivos  
hormonales  
combinados:  
tromboembolismo  
venoso

Asesoramiento  
farmacéutico en  
estreñimiento

Lentes intraoculares:  
multifocales y  
acomodativas



## Diabetes

## **i**nnovación

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**

## **E**xperiencia

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

es **TU base**

**Bot 2.0**  
**PLUS**

2013

## **i**nformación

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

## **S**eguridad

**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**

## **F**uncionalidad

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**

## **C**onocimiento

**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](http://www.portalfarma.com)

## NÚM. 368 • NOVIEMBRE 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.

<b>MONODOSIS</b> .....	985
<b>REVISIÓN</b>	
– Diabetes .....	987
– Enfermedades ampollas de la piel .....	1012
– Concesión del Premio Panorama 2013 .....	1019
<b>NUEVOS FÁRMACOS</b>	
<b>Medicamentos con nuevos principios activos autorizados por EMA/AEMPS</b> .....	1021
<b>Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España</b>	
– Ulipristal (Esmya®), en mioma uterino .....	1028
<b>Nuevos principios activos en desarrollo en el mundo</b>	
– Nuevos principios activos .....	1033
– Nuevas terapias avanzadas .....	1035
– Nuevos medicamentos huérfanos .....	1036
<b>Nuevos medicamentos en España</b>	
– Estadísticas .....	1043
– Altas, bajas y modificaciones .....	1044
– Nuevas indicaciones terapéuticas .....	1057
– Alertas de la AEMPS .....	1071
<b>FARMACOVIGILANCIA</b>	
– Anticonceptivos hormonales combinados: tromboembolismo venoso .....	1076
– Soluciones intravenosas de hidroxietilalmidón: restricciones de uso .....	1078
<b>ATENCIÓN FARMACÉUTICA</b>	
– 10ª Acción centrada en pacientes con trastornos gastrointestinales. Servicios de dispensación e indicación farmacéutica (VI). .....	1080
<b>ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE</b>	
– Estreñimiento .....	1086
<b>ACTUALIDAD FARMACOTERAPÉUTICA</b>	
<b>Tracto Alimentario y Metabolismo</b>	
– Síndrome metabólico: niveles de testosterona .....	1100
– Diabetes mellitus: acarbosa y la prevención cardiovascular en diabetes de tipo 2 .....	1100
<b>Aparato Cardiovascular</b>	
– Insuficiencia renal: utilidad del control antihipertensivo en insuficiencia renal moderada .....	1101
– Nefropatía diabética: espirolactona .....	1101
– Hipertensión: resveratrol mejora la función vascular en hipertensión y dislipemia .....	1102
<b>Sistema Musculoesquelético</b>	
– Espondilitis anquilosante: bisfosfonatos (neridronato) vs. infliximab .....	1102
<b>Sistema Nervioso</b>	
– Migraña: migraña y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos .....	1103
– Tabaquismo: Cigarrillos electrónicos con nicotina, eficacia modesta .....	1104
<b>FARMACOECONOMÍA</b>	
– Análisis coste utilidad de omalizumab en asma atópica persistente .....	1105
– Coste efectividad de anti-TNF en el tratamiento de artritis psoriásica .....	1106
– Eficiencia de los tratamientos de la espondilitis anquilosante .....	1108
<b>ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO</b>	
– Internacional: situación de la cobertura vacunal mundial .....	1109
– Internacional: el 29% de los ensayos clínicos no han publicado sus resultados 5 años después .....	1110
– Unión Europea: las compañías farmacéuticas publicarán sus relaciones financieras con los profesionales sanitarios. ....	1110
– España: motivos para no iniciar la terapia antirretroviral .....	1111
– España: el abordaje de la cronicidad debe centrarse en el paciente y no en la enfermedad .....	1111
<b>PLANTAS MEDICINALES</b>	
– Levadura roja del arroz .....	1112
<b>ACTUALIDAD EN PRODUCTOS SANITARIOS</b>	
– Lentes intraoculares (LIO): multifocales y acomodativas. ....	1117
<b>FORMACIÓN CONTINUADA</b> .....	1122
<b>CONGRESOS Y CURSOS</b> .....	1124

# monodosis

• **Si le duele la mano, preocúpese por su corazón.** Este podría ser el eslogan de una campaña alarmista. Pero, parece que la realidad patológica no está muy lejos de tal afirmación. Eso es, al menos, lo que parece desprenderse del *Framingham Heart Study*, en el que se encontró que la presencia de dolor de origen osteoartístico (artrósico) en las manos (o en una de ellas) se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, este exceso de riesgo solo parece relacionarse cuando el cuadro de osteoartritis de la mano es sintomático, es decir, hay dolor; por el contrario, no se ha observado cuando el cuadro es asintomático y solo es evidente radiológicamente.

El estudio mencionado examinó si la osteoartritis sintomática de la mano se asocia con la mortalidad y con eventos cardiovasculares graves (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto cerebral aterotrombótico), en relación con las formas no sintomáticas (sin dolor), teniendo en cuenta diversos factores que potencialmente podrían sesgar los resultados, como por ejemplo el número de puntos artrosis, la inactividad física, la artrosis en miembros inferiores, el uso de medicamentos, tabaquismo, alcohol, etc. En total, se evaluaron 1348 participantes (54 % mujeres) con una media de 62 años, de los cuales el 40% tenían osteoartritis asintomática (diagnóstica radiográficamente) y un 14% la tenían radiográfica y sintomática. Los resultados no encontraron ninguna asociación, en general, entre la artrosis en las manos y la mortalidad, y aunque no hubo una relación significativa con la incidencia de eventos cardiovasculares en general con la osteoartritis asintomática, sí se encontró una asociación claramente significativa entre la forma sintomática y la enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina), con un exceso de riesgo del 126% (HR= 2,26; IC<sub>95%</sub> 1.22 a 4.18), que se mantuvo incluso después del ajuste adicional para el dolor en las extremidades inferiores o la inactividad física.

- **Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, Neogi T, Niu J, Yang T, Zhang Y, Felson DT.** Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789. [Epub ahead of print]

• **Demencia y riesgo cardiovascular.** Es evidente que el retraso en el inicio de la demencia, aunque solo fuese de unos pocos años, puede tener un impacto importante en la prevalencia de las alteraciones cognitivas. Se trata de un objetivo aparentemente claro, considerando que buena parte de los factores de riesgo vascular pueden ser modificables eficazmente, ofreciendo así una oportunidad real para la prevención. En este sentido, varios estudios clínicos han demostrado que la diabetes, la hipertensión, la obesidad y el tabaquismo están asociados con un incremento del riesgo de deterioro cognitivo y de la demencia, aunque es cierto que hay datos discrepantes. Sea como fuere, la edad parece actuar como un importante modulador de la relación entre los factores de riesgo vascular y la capacidad cognitiva. A pesar de ello, hasta ahora los ensayos clínicos aleatorizados no habían demostrado de forma convincente que el tratamiento de tales factores de riesgo vascular reducen efectivamente el deterioro cognitivo o el riesgo de demencia. En este sentido, y considerando que la hipertensión es uno de los factores de riesgo más directamente relacionados con la demencia, el análisis de ocho ensayos clínicos que evaluaron el efecto de los fármacos antihipertensivos sobre el riesgo de demencia, mostró que sólo uno fue claramente positivo, así como otro realizado en un subgrupo de personas con accidente cerebrovascular recurrente. El problema parece estar en la debilidad metodológica de estos estudios, ya que en la mayoría de ellos, los efectos secundarios y la demencia fueron objetivos secundarios y además el seguimiento clínico fue corto y el tratamiento se inició en edades relativamente avanzadas. Con todo, no pudo observarse ningún efecto favorable sobre el deterioro cognitivo o la demencia con las estatinas y mediante el control intensivo de la glucemia. A pesar de ello, quedan muchas líneas por investigar, tales como los efectos diferenciales de las diversas clases de fármacos antihipertensivos sobre resultados cognitivos y la identificación de individuos de alto riesgo como la población objetivo de los ensayos clínicos iniciados en edades intermedias.

- **Debette S.** Vascular risk factors and cognitive disorders. *Rev Neurol (Paris).* 2013; **169(10)**: 757-64. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.022.

• **La fibromialgia, medida en español.**

La fibromialgia es una enfermedad crónica fuertemente discapacitante que reduce notablemente la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la medición de dicha calidad de vida no siempre se ha hecho de la forma más adecuada, ya que, debido a que se realiza con cuestionarios que se rellenan con datos proporcionados por los pacientes o incluso son ellos mismos los que rellenan dichos cuestionarios, los aspectos lingüísticos son muy relevantes para poder captar con la mayor precisión y exactitud las dificultades de los pacientes. Por ello, se ha procedido a traducir la Escala de Calidad de Vida (*Quality of Life Scale, QOLS*) al español y evaluar su fiabilidad y validez para su uso en pacientes con fibromialgia. Afortunadamente, los resultados de este estudio muestran que la versión española de los QOLS es un instrumento fiable, con una buena validez convergente y discriminante, para medir la calidad de vida de los pacientes españoles con esta enfermedad, facilitando así la adecuación de los tratamientos y el desarrollo de estudios específicos en áreas hispanohablantes.

- **Latorre-Román PA, Martínez-Amat A, Martínez-López E, Moral A, Santos MA, Hita-Contreras F.** Validation and psychometric properties of the Spanish version of the Quality of Life Scale (QOLS) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2013 Oct 6. [Epub ahead of print]

## Diabetes

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la persistencia de hiperglucemia (niveles elevados de glucosa en sangre), y aparece como consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica se asocia con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente en ojos, riñón, nervios, piel, vasos sanguíneos y corazón.

El valor normal de la glucemia tras un ayuno de 8 h es de 70 a 110 mg/dL, por lo que los valores que se encuentran entre 110 y 125 mg/dL se consideran como estados prediabéticos (alteración de la glucosa en ayunas o glucosa basal alterada; al igual que valores entre 140-200 mg/dL, a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa, es decir, alteración de la tolerancia a la glucosa o *intolerancia a la glucosa*). En estos estados, si bien el riesgo microangiopático es igual al del individuo sano normoglucémico, el riesgo cardiovascular es mayor y, con el tiempo, existe la posibilidad de conversión a diabetes mellitus de tipo 2 (*Escalada, 2013*). En definitiva, los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus son los siguientes: niveles de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L), o  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas durante la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, o síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicada de peso) junto con una determinación casual (cualquier momento del día sin tener en cuenta el periodo de tiempo después de la última comida) de glucemia  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L), o porcentajes de *hemoglobina glucosilada*  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) superiores al 6,5%.

Básicamente, la diabetes se desdobra en los siguientes tipos:

- **Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)**, de etiología autoinmune, traumática o idiopática. En este tipo de diabetes hay una pérdida completa o mayoritaria de las células que producen insulina en el páncreas.
- **Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)**, donde hay una combinación de la resistencia al efecto de la insulina en los tejidos, con una sobreproducción inicial de ésta (aunque insuficiente para cubrir las mayores necesidades derivadas de la resistencia); con el paso del tiempo, la producción de insulina puede disminuir ante el fallo del páncreas por mantener la sobreproducción. Es la forma más común de diabetes, hasta el punto de que supone en torno al 90% de todos los casos de diabetes en la Unión Europea.
- **Diabetes mellitus gestacional (DMG)**, inducida por el desarrollo del embarazo. Una hiperglucemia persistente durante el embarazo aumenta las probabilidades de que el bebé nazca prematuro, presente un peso anómalo (por defecto o por exceso), o tenga hipoglucemia u otros problemas de salud al nacer (dismorfogénesis); asimismo, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo o de muerte fetal. No obstante, las mujeres con diabetes pueden tener bebés completamente sanos, siempre que se controlen su glucemia antes y durante el embarazo. Si lo hacen, el riesgo de defectos de nacimiento es prácticamente el mismo que en los bebés nacidos de mujeres que no tienen diabetes.
- **Otros tipos específicos**, generalmente asociados a defectos genéticos que afectan a la función de las células beta pancreáticas, o la acción de la insulina, asociada a alteraciones del páncreas exocrino, a endocrinopatías, a infecciones, a síndromes genéticos, o inducida por fármacos.

---

### EPIDEMIOLOGÍA

---

Según la *Fundación para la Diabetes*, la diabetes es uno de los mayores desafíos de la salud y el desarrollo del siglo XXI. Actualmente hay 371 millones de personas que viven con diabetes y se espera que 500 millones de personas vivan con diabetes en 2030. En España, la *Federación de Diabéticos Españoles* estima la diabetes afecta a

3.400.000 pacientes, a los que se ha que sumar un millón más que desconoce padecerla y que podrían ser diagnosticados mediante sencillos análisis rutinarios (FEDE, 2013). El porcentaje de afectados crece un 5 por ciento anual, siendo Canarias y Murcia las comunidades españolas con mayor proporción de diabéticos.

La diabetes de tipo 2 (DM2) se ha convertido en uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo. Por otro lado, resulta alarmante el aumento de la prevalencia de la DM2 en niños y adolescentes, probablemente por el aumento del sobrepeso, estimándose en que en estas edades la prevalencia de los nuevos casos es del 45%. Por otro lado parece que tan solo un 30-40% de los diabéticos en tratamiento consigue el control metabólico, lo que hace que la morbimortalidad sea de tres a cuatro veces mayor en los pacientes con DM2 que en la población en general.

El estudio *di@bet.es* (Soriguer, 2012) analizó la prevalencia de diabetes y de alteraciones del metabolismo glucídico en España, concluyendo que casi el 30% de la población española tenía alguna alteración metabólica relacionada con los glúcidos (hidratos de carbono). En concreto, la prevalencia global de la diabetes mellitus ajustada por edad y sexo fue de 13,8% (IC<sub>95%</sub> 12,8 a 14,7%), de los cuales aproximadamente la mitad desconocía su diabetes (6,0%; IC<sub>95%</sub> 5,4 a 6,7%). La tasas de prevalencia ajustados por sexo correspondientes a la alteración de la glucemia en ayunas eran del 3,4% (IC<sub>95%</sub> 2,9 a 4,0%), las de intolerancia a la glucosa eran del 9,2% (IC<sub>95%</sub> 8,2 a 10,2%), y la combinación de ambas del 2,2% (IC<sub>95%</sub> 1,7 a 2,7%). La prevalencia de la diabetes y la regulación de la glucosa aumenta significativamente con la edad ( $p < 0,0001$ ), y es mayor en hombres que en mujeres ( $p < 0,001$ ). En general, en la mayoría de los países europeos, la prevalencia de la diabetes y de intolerancia a la glucosa es moderada o baja (<10% en personas menores de 60 años y 10 a 20% en personas de 60 a 80 años).

En el caso particular de la **diabetes de tipo 2** (DM2), los resultados del estudio *di@bet.es* sitúan la prevalencia total de la DM2 en el 12% (de los que el 3,9% era desconocida para los pacientes). Adicionalmente, se detecta una prevalencia de **obesidad** del 28,2%, de **hipertensión arterial** del 41,2%, de **síndrome**

**metabólico** del 20,8% y de **sedentarismo** del 50,3%. En este sentido, en relación a la relación entre la diabetes tipo 2 y el resto de factores de riesgo, el estudio confirmó la asociación entre diabetes, obesidad e hipertensión arterial (ambas duplican el riesgo de diabetes); el determinante papel del nivel de estudios, tanto para el riesgo de ser obeso (no tener estudios cuadruplica el riesgo frente a tener estudios universitarios), como diabético o hipertenso (no tener estudios duplica el riesgo en ambos casos); la importancia de la actividad física (las personas que no hacen ejercicio en su tiempo libre tienen un 50% más de posibilidades de ser obesas, y las personas obesas y con diabetes hacen la mitad de ejercicio que las personas delgadas o sin diabetes). Finalmente, es destacable la existencia de una proporción significativa de personas con diabetes que desconocían serlo (casi el 4% de la población).

Entre el 2-5% de las mujeres embarazadas desarrollan cierta forma temporal de diabetes conocida como **diabetes gestacional**. En Estados Unidos, ocurre entre las mujeres hispanas con el doble de frecuencia que entre las mujeres no hispanas. El haber tenido diabetes gestacional aumenta considerablemente el riesgo de padecer DM2 más tarde en la vida. Las mujeres con exceso de peso e poco activas son quienes presentan la mayor probabilidad de tener diabetes más adelante.

---

## ETIOLOGÍA

---

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es causada por la destrucción – debida, mayoritariamente, a un ataque autoinmune o a la extirpación – de las células  $\beta$ -pancreáticas, siendo por tanto la reserva insulínica nula o escasa; mientras que la DM2 se debe a diversos grados de resistencia a la acción de la insulina, a una secreción insuficiente de ésta, o a ambas circunstancias al mismo tiempo; también es frecuente en este tipo de diabetes una sobreproducción hepática de glucosa.

La resistencia a la insulina es un componente fundamental de la DM2, por la que está alterado el balance entre la secreción de insulina

por las células  $\beta$  y la acción periférica de la insulina en tejidos periféricos. Muchos obesos inicialmente tienen insulinoresistencia y no desarrollan DM2; sin embargo, con el tiempo, las alteraciones en la secreción de insulina por las células  $\beta$  determinarán su aparición. En la DM2 parece existir un defecto programado de la secreción de insulina; en este sentido, cabe recordar que fisiológicamente hay una producción constante de insulina a lo largo de 24 horas – insulina basal – que está acompañada por picos bruscos de mayor producción para cubrir las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de las comidas.

En el caso de la diabetes mellitus gestacional (DMG), el origen está en el efecto hiperglucemiante intrínseco que presentan los estrógenos y, especialmente, la progesterona, que pueden provocar un incremento de las demandas de insulina, a las que el páncreas podría no responder adecuadamente; por otro lado, debe considerarse el incremento de peso que experimentan las mujeres durante el embarazo, lo que determina que la cantidad de insulina producida pueda llegar a ser insuficiente, especialmente si la mujer presenta algunos antecedentes personales o genéticos (familiares) favorecedores.

La hiperglucemia permanente es la responsable principal de las complicaciones más comunes de la diabetes a largo plazo: retinopatía, nefropatía y neuropatía, debido fundamentalmente a que las algunas de las proteínas presentes en la sangre y en el interior de las células sufren un proceso de **glucosilación**; es decir, la progresiva incorporación de moléculas de glucosa sobre la estructura peptídica. Esta glucosilación altera las características físicas y químicas de dichas proteínas y, en definitiva, su actividad biológica. La consecuencia es el deterioro acumulado de algunas funciones fisiológicas, especialmente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y en particular los **capilares**; de hecho, de ahí derivan la buena parte de las complicaciones a largo plazo de la DM.

Adicionalmente, un estado de hiperglucemia prolongado conduce a la activación y/o sobreutilización de vías metabólicas alternativas para la glucólisis que dan lugar a metabolitos que acaban por acumularse provocando diversas altera-

ciones; éste es el caso de la neuropatía diabética, asociada a un deterioro de la capa miélica de las conducciones nerviosas periféricas.

El nivel de glucosilación de la hemoglobina, es decir, la proporción de **hemoglobina glucosilada** ( $HbA_{1c}$ ) se considera el mejor marcador biológico de los riesgos crónicos asociados a la diabetes y, de hecho, hay datos robustos que demuestran que la disminución del porcentaje de hemoglobina glucosilada mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos y disminuye el riesgo a sufrir enfermedades micro y macrovasculares.

---

## COMPLICACIONES

---

La persistencia crónica de hiperglucemia es, como ha quedado dicho, la principal causa de los problemas más relevantes de salud asociados a todas las formas de diabetes. Aunque existen cuadros de carácter agudo, como la cetoacidosis diabética o el síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico, la mayor parte de las complicaciones graves de la diabetes tiene un carácter acumulativo y se manifiestan generalmente a largo plazo, tras más de una década desde el inicio de la enfermedad.

### Complicaciones agudas

La **cetoacidosis diabética** se presenta cuando el cuerpo no puede usar la glucosa como fuente de energía, debido a que no hay insulina o ésta es insuficiente, utilizando como alternativa los lípidos acumulados en la grasa de los diversos tejidos (en especial, del adiposo). La cetosis – la generación de derivados de tipo cetónico, que dan un peculiar olor al aliento y a la orina – es producida por el metabolismo de dichos lípidos; muchos de estos derivados se transforman en los correspondientes ácidos orgánicos, provocando la acidificación del entorno y, en particular, de la sangre; de ahí el término de *cetoacidosis*. La glucemia se eleva generalmente por encima de los 300 mg/dL, debido a que el hígado produce glucosa – gluconeogénesis – para tratar de combatir el problema pero, dado que no hay insulina suficiente o ésta es

incapaz de actuar normalmente, la glucosa no puede ser captada por la mayoría de las células.

La cetoacidosis diabética es frecuentemente el primer signo de una DM1, aunque también puede ocurrir en pacientes diagnosticados, y puede desencadenarse por diversos motivos, tales como una infección, una lesión, una enfermedad metabólica, una operación quirúrgica o simplemente por pasar por alto algunas dosis de insulina. Los pacientes con DM2 también pueden desarrollar cetoacidosis, pero es bastante menos frecuente y generalmente se desencadena por una enfermedad grave. En este sentido, en Estados Unidos, los hispanos y los afroamericanos son más propensos a presentar cetoacidosis como complicación de la diabetes tipo 2.

Entre los síntomas más característicos de cetoacidosis pueden citarse respiración acelerada (taquipnea) y profunda, sequedad en la boca y la piel, enrojecimiento de la cara, olor del aliento a frutas (acetona), náuseas, vómitos y dolor de estómago. El objetivo del tratamiento es corregir el alto nivel de glucosa en la sangre con insulina y reponer los líquidos perdidos a través de la micción y el vómito; en la mayoría de las veces, es necesario acudir al hospital. La acidosis puede ser grave e incluso provocar la muerte, especialmente en ancianos y en las personas que entran en coma cuando el tratamiento se ha retrasado (*Westerberg, 2013*).

Por su parte, el denominado **síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico** es una complicación de la DM2 que implica niveles extremadamente altos de glucemia, pero sin la presencia de cetonas. Además concurre una deshidratación extrema y, con frecuencia, una disminución o la pérdida de la consciencia (coma). Se puede presentar en aquellos pacientes que no han sido diagnosticados aún o en pacientes mal controlados y puede ser causada por infecciones, crisis cardiovasculares agudas (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, etc.) o medicamentos que disminuyen la tolerancia a la glucosa o aumentan la pérdida de líquidos (diuréticos).

Los riñones normalmente compensan los altos niveles de glucemia permitiendo que parte del exceso de glucosa salga del cuerpo a través de la orina, pero si no se ingiere una suficiente cantidad de líquidos o se consumen bebidas

azucaradas, esta eliminación queda drásticamente limitada, con lo que la glucemia puede alcanzar valores muy altos y la sangre se hace hiperosmolar, lo que provoca que el agua se desplace al torrente sanguíneo, desplazándola del resto de los tejidos y órganos, incluso del cerebro. Esto último es, precisamente, el principal responsable de los síntomas más característicos: coma, confusión, convulsiones, fiebre, aumento de la sed y de la micción urinaria (esto último, al inicio del síndrome), letargo, náuseas, debilidad y pérdida de peso. Estos síntomas pueden evolucionar durante un periodo de días o de semanas.

El objetivo del tratamiento es corregir la deshidratación, lo cual mejorará la presión arterial, la diuresis y la circulación; asimismo, se deben administrar insulina, fluidos y potasio por vía IV. Pese al tratamiento, la tasa de mortalidad con esta afección llega hasta el 40% (*Buse, 2011*).

### Complicaciones crónicas

Las complicaciones tardías o crónicas aparecen tras varios años o incluso décadas de hiperglucemia inadecuadamente controlada. La concentración de glucosa está aumentada en prácticamente todas las células, a excepción de donde existe una captación de glucosa mediada por la insulina (sobre todo en el músculo), produciéndose un aumento de la glucosilación y de la actividad de otras vías metabólicas, que puede ser causada por las complicaciones. Como ya ha quedado dicho, la glucosilación extra de las proteínas altera sus características físicas y químicas, y como consecuencia se produce el deterioro acumulado de algunas funciones biológicas, especialmente relacionadas con el mantenimiento de la homeostasis interna y con los vasos sanguíneos, muy especialmente los de pequeño calibre y en particular los capilares; de hecho, de ahí derivan la buena parte de las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus.

Prácticamente dos de cada tres adultos con diabetes presentan hipertensión. Tanto la diabetes como la hipertensión aumentan el riesgo cardiovascular, la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía. Por otro lado, una enfermedad microvascular como la **aterosclerosis** puede producir síntomas de arteriopatía coronaria,

claudicación, erosión de la piel e infecciones. Aunque la hiperglucemia puede acelerar la aterosclerosis, los muchos años de hiperinsulinemia que preceden a la aparición de la diabetes (con resistencia a la insulina) en la DM2 pueden representar el principal papel iniciador. Sigue siendo frecuente la amputación de un miembro inferior por vasculopatía periférica grave, claudicación intermitente y gangrena. De hecho, la DM2 es la principal causa de **amputaciones de pies y piernas**, un riesgo que aumenta en mayores de 65 años, personas de etnia afroamericana, con antecedentes previos de amputación o en aquellas que han perdido sensibilidad en los pies o piernas (consecuencia de la neuropatía, que mencionaremos a continuación) o presentan una mala circulación sanguínea en pies y piernas.

Las **úlceras de los pies y los problemas articulares** son causas importantes de deterioro de la calidad de vida en los pacientes con DM. La principal causa predisponente es la **polineuropatía diabética**, una de cuyas principales manifestaciones, la denervación sensitiva, dificulta la percepción de los traumatismos por causas tan comunes como unos zapatos mal ajustados o la presencia de piedrecillas en su interior. Las alteraciones de la sensibilidad propioceptiva conducen a un modo anormal de soportar el peso y a veces al desarrollo de deformaciones articulares adaptativas, como las **articulaciones de Charcot**. Las llagas o úlceras cutáneas en los pies y piernas de diabéticos cicatrizan lentamente y si no se tratan, pueden infectarse gravemente y obligar a realizar amputaciones.

La polineuropatía diabética se presenta frecuentemente como una polineuropatía distal (afectando a las extremidades), simétrica, preferentemente de carácter sensitivo que provoca pérdida de la sensibilidad (sensación de anestesia local) que se inician y suelen caracterizarse por una distribución en "calcetines y guantes", al afectar comúnmente a manos y pies. Puede causar también entumecimiento, hormigueos y parestesias en las extremidades y, con menor frecuencia, dolor e hiperestesia intensa y debilitante, con reducción o incluso abolición de algunos reflejos fisiológicos. Aproximadamente la mitad de los diabéticos desarrollan daño neurológico, aunque la mayoría de las veces los sín-

tomas no suelen comenzar hasta los 10 a 20 años después del diagnóstico.

Entre las diferentes formas de neuropatía de origen diabético, las **mononeuropatías** dolorosas y agudas que afectan a los pares craneales III, IV y VI, así como a otros nervios, como el femoral, pueden evolucionar en cuestión de semanas o meses, presentándose con mayor frecuencia en los diabéticos de edad avanzada. Por su parte, la **neuropatía del sistema autónomo** puede causar hipotensión postural, trastornos de la sudación, impotencia y eyaculación retrógrada en los varones, deterioro de la función vesical, retardo del vaciamiento gástrico (a veces con un síndrome posgastrectomía), disfunción esofágica, estreñimiento o diarrea, y diarrea nocturna.

La **gastroparesia** – literalmente, *parálisis del estómago* – es un trastorno por el cual no existe motilidad gástrica o ésta es anómala; la consecuencia es que el estómago no es capaz de desmenuzar los alimentos ni propulsarlos hacia el intestino delgado en forma adecuada y, en definitiva, el proceso de digestión queda afectado. La diabetes es una de las causas más comunes de gastroparesia.

Las **úlceras en los pies** constituyen uno de los motivos más frecuentes de hospitalización de los pacientes diabéticos y pueden tardar semanas o incluso varios meses en curar. El problema fundamental está en la neuropatía, que provoca que dichas úlceras sean a menudo indoloras en los diabéticos, motivo por el cual pasan desapercibidas y progresan hasta estratos profundos de la piel, provocando infecciones graves y destrucción del tejido, que puede llegar a afectar al hueso y, en determinados casos, obligar a la amputación de la extremidad.

Tanto las mujeres como los hombres que tienen diabetes pueden desarrollar **problemas sexuales** debido a los daños de los nervios y vasos sanguíneos pequeños. La respuesta del cuerpo a los estímulos sexuales está gobernada por las señales nerviosas autónomas que aumentan el flujo sanguíneo hacia los genitales y hacen que el tejido de los músculos lisos se relaje; por tanto, el daño de estos nervios autónomos puede alterar la función normal. Por otro lado, la reducción en el flujo sanguíneo debido al daño en los vasos sanguíneos también contribuye a la disfunción sexual.

Los hombres con diabetes tienen de dos a tres veces más probabilidades de tener disfunción eréctil que aquellos que no tienen diabetes y, además, padecerla de 10 a 15 años antes. Tanto es así, que la **disfunción eréctil** puede ser una señal temprana de la diabetes, sobre todo en hombres de 45 años o menos. Otro trastorno sexual masculino relativamente frecuente en diabéticos es la **eyaculación retrógrada**, en la cual parte o todo el semen fluye hacia la vejiga en vez de salir por la punta del pene durante la eyaculación, debido a un deficiente funcionamiento de los esfínteres.

Asimismo, se estima que un 20-30% de las mujeres con DM1 sufren de problemas sexuales, porcentaje que llega al 40-50% en el caso de la DM2. Los problemas más comunes consisten en lubricación vaginal disminuida (sequedad vaginal), relación sexual dolorosa o incómoda (dispareunia), deseo y respuesta sexual disminuidos o ausentes. El origen de estos problemas en las mujeres con diabetes incluye el daño neurológico y la disminución de flujo sanguíneo a los tejidos genitales y vaginales.

Los problemas urológicos que afectan a hombres y mujeres con diabetes incluyen **problemas vesicales e infecciones de las vías urinarias**. Más de la mitad de las mujeres y hombres con diabetes tienen disfunción vesical debido al daño de los nervios que controlan la función de la vejiga, con el correspondiente impacto sobre su calidad de vida. Los problemas de la vejiga comunes en hombres y mujeres con diabetes incluyen la **vejiga hiperactiva** (*frecuencia*: orinar más de ocho veces al día o dos o más veces en la noche; *urgencia*: ganas repentinas e intensas de orinar inmediatamente; *incontinencia*: goteo de orina después de haber finalizado la micción), **el control inadecuado de los músculos del esfínter** (pueden aflojarse y permitir el goteo de orina o permanecer cerrados cuando la persona trata de orinar), **retención de orina** (puede acumularse la orina y la presión creciente puede dañar los riñones y si la orina permanece demasiado tiempo en el cuerpo se puede desarrollar una infección en los riñones o la vejiga; también puede haber incontinencia por rebosamiento: goteo de orina cuando la vejiga está llena y no se vacía por completo).

La diabetes puede dañar los ojos, alterando los pequeños vasos sanguíneos de la retina, dando lugar a lo que se conoce como **retinopatía diabética**; la diabetes también aumenta el riesgo de padecer otros problemas oculares, como glaucoma, cataratas, edema macular y desprendimiento de retina. De hecho, la retinopatía diabética es la causa principal de ceguera en las personas antes de la jubilación. Tanto la DM1 como la DM2 están implicadas en esta manifestación.

Aunque el antecedente de una **retinopatía** simple no altera la visión de manera importante, puede evolucionar a edema macular o a una retinopatía proliferativa con desprendimiento o hemorragia de la retina, que pueden causar ceguera. Alrededor de un 85% del total de diabéticos desarrollan con el tiempo algún grado de retinopatía.

En personas con diabetes, las nefronas aumentan de tamaño y lentamente, con el tiempo, van deteriorando su función al permitir el paso de la albúmina y de otras proteínas sanguíneas a la orina. La **nefropatía diabética** aparece aproximadamente en la tercera parte de los pacientes con DM1 (especialmente si son fumadores y si la DM1 empezó antes de los 20 años de edad) y en un porcentaje menor de pacientes con DM2. Las personas de origen afroamericano, hispano o amerindio son más propensas a presentar daño renal.

En los pacientes con DM1 la *tasa de filtración glomerular* (TFG) puede aumentar inicialmente con la hiperglucemia. Tras unos 5 años de padecer una DM1 puede presentarse una albuminuria clínicamente detectable (300 mg/l), lo que anuncia una disminución progresiva de la TFG con una alta probabilidad de desarrollar una nefropatía de fase terminal en periodo que puede oscilar entre los 3 y los 20 años, con un valor mediano de 10. La albuminuria es sustancialmente mayor en los pacientes con DM1 e hipertensión. La nefropatía diabética suele ser asintomática hasta que se desarrolla la nefropatía en fase terminal, pero puede originar un síndrome nefrótico.

Cuando la hiperglucemia no se controla, los niveles altos de glucosa en la saliva ayudan a que se multipliquen los gérmenes en la boca, incrementando el desarrollo de la placa bacteriana responsable de caries y enfermedades en

las encías (gingivitis); por tanto, la **gingivitis** puede ocurrir con más frecuencia, ser más grave y tardar más tiempo en sanar en los pacientes diabéticos. A su vez, la gingivitis puede dificultar el control de la glucemia; de hecho, se ha observado que si se trata la gingivitis, es más fácil controlar la glucemia. Es importante tener en cuenta que fumar empeora los problemas de la boca. Además aumenta la probabilidad de padecer gingivitis e infecciones por hongos en la boca, así como de cáncer de la boca o de la garganta. Por ello, se considera que el tabaquismo y la diabetes son una mezcla peligrosa, dado que fumar eleva el riesgo de que desarrollen muchos de los problemas causados por la diabetes.

Las personas mayores que tienen diabetes tienen casi tres veces más probabilidades de morir con **complicaciones de la gripe y la neumonía**. El motivo para estar en que la glucosilación de proteínas que caracteriza un estado persistente de hiperglucemia no controlada también puede afectar significativamente al funcionamiento del sistema inmune. Por este motivo, los pacientes diabéticos, particularmente si son mayores de 65 años, deberían recibir una **vacunación antigripal** anualmente y, posiblemente para la mayoría ellos, una dosis de **vacuna antineumocócica** puede proporcionar protección suficiente para toda la vida.

Existe una relación entre la DM1 y la densidad ósea baja, posiblemente debido a que el déficit de insulina puede limitar el crecimiento y la robustez de los huesos. Por otro lado, la aparición de la DM1 suele ocurrir normalmente a una edad temprana, cuando la masa ósea aún sigue aumentando. En resumen, es posible que los pacientes con DM1 no logren la misma masa ósea, fuerza y densidad máxima de los huesos que hubieran podido alcanzar si no tuvieran diabetes, pudiendo conducir a una **osteoporosis**. Asimismo, algunas personas con DM1 también tienen la **enfermedad celíaca**, que se asocia con una masa ósea reducida. Los datos epidemiológicos sugieren que las mujeres con DM1 pueden tener un mayor riesgo de fracturas, ya que los problemas de visión (retinopatía) y daño nervioso (neuropatía) asociados con la diabetes se han relacionado con un mayor riesgo de caídas y fracturas; asimismo, la hipoglucemia inducida por algunos tratamien-

tos antidiabéticos, también pueden contribuir a las caídas.

Un aumento en el peso corporal podría reducir teóricamente el riesgo de desarrollar osteoporosis. Dado que el exceso de peso es común en las personas con DM2, durante mucho tiempo se creyó que esos pacientes estaban protegidos contra la osteoporosis. Sin embargo, a pesar de que la densidad ósea es mayor en las personas DM2, también tienen un riesgo aumentado de fracturas, posiblemente – como ocurre con la DM1 – debido al mayor número de caídas a causa de la neuropatía y la retinopatía; además, el estilo de vida sedentario que es común en muchas personas con DM2 también interfiere con la salud de los huesos. Las estrategias para prevenir y tratar la osteoporosis en las personas con diabetes son las mismas que para las personas sin diabetes.

---

## TRATAMIENTO

---

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo general del tratamiento de la diabetes mellitus consiste en la consecución de un buen control metabólico de la glucemia, con el fin de evitar o retrasar la aparición de las complicaciones agudas y crónicas, tanto en pacientes con DM1 como con DM2. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no solo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede incluso aumentar.

Por consiguiente, el primer objetivo de la terapia antidiabética es alcanzar y mantener las cifras estables de glucemia tan próximas como sea posible al rango de los no diabéticos. Asimismo, el control de la presión arterial y de la lipemia son factores fundamentales en la reducción del riesgo cardiovascular, hasta el punto de que pequeños logros en estos objetivos tienen una repercusión importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. En cualquier caso el principal marcador biológico que permite establecer una relación con la evolución de la enfermedad es la tasa (%) de hemoglobina glu-

cosilada o hemoglobina A1c (HbA<sub>1c</sub>). En este sentido, las recomendaciones terapéuticas actuales definen los siguientes objetivos:

- Conseguir un valor de HbA<sub>1c</sub> **inferior al 7%** ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes. Además, es importante conseguir este objetivo pronto tras el diagnóstico de diabetes, puesto que también se asocia a una reducción a largo plazo de eventos macrovasculares; es decir, un buen control temprano de la glucemia tiene efectos años después (“memoria metabólica”).
- Se puede establecer un objetivo más ambicioso (**HbA1c < 6,5%**) para determinados pacientes, si se puede conseguir sin provocar hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento. Los pacientes más apropiados serían aquellos con una duración corta de la enfermedad, edad menor de 70 años, ausencia de complicaciones microvasculares significativas, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular significativa.
- Por otra parte, también hay pacientes en los que se deberían establecer objetivos menos ambiciosos (**HbA1c < 7,5%**), particularmente aquellos con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitada, complicaciones micro- o macrovasculares avanzadas, comorbilidad importante, y aquellos con una larga duración de su diabetes en los que es difícil alcanzar el objetivo general a pesar de una adecuada educación diabético lógica, un adecuado programa de monitorización glucémica y el uso de dosis eficaces de múltiples anti-diabéticos, incluyendo la insulina.

No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Estos van a condicionar, en gran parte, la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Por ello, se recomienda explícitamente el control de estos factores complementarios de riesgo, ya que esta aproximación terapéutica ha demostrado ser muy eficaz. En particular, la importan-

cia del control del peso corporal en los pacientes con diabetes de tipo 2 o con síndrome metabólico está siendo cada vez más resaltada (Garber, 2012), por los efectos deletéreos que produce la obesidad y el sobrepeso sobre el propio control metabólico y las complicaciones cardiovasculares.

### Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)

La DM1 requiere la administración exógena de insulina para compensar su deficiencia. Para ello se cuenta con una amplia variedad de medicamentos con insulina que permiten múltiples pautas posológicas perfectamente adaptables a las condiciones y circunstancias de cada paciente. Las insulinas de origen bovino o porcino han desaparecido prácticamente del mercado, desplazadas por **insulinas humanas** obtenidas por ingeniería genética. Todos los preparados actuales son del tipo monocomponente, es decir, han sido sometidas a un proceso de ultra-purificación para eliminar todo tipo de proteínas extrañas. Por tanto la única diferencia digna de ser tenida en consideración entre insulinas es la *duración de acción*.

Dada la gran rapidez de destrucción de la insulina fisiológica, que tiene una semivida plasmática inferior a nueve minutos, es necesario utilizar sistemas para prolongar la acción cuando se administra exógenamente. Para ello, se recurre a preparados inyectables por vía subcutánea, que liberan lentamente insulina desde el punto de inyección. El primer procedimiento para prolongar la acción es unir la insulina humana a otras proteínas; actualmente solo se utiliza exclusivamente la **protamina** para este fin. Mucho más común ha sido el desarrollo de **análogos insulínicos**, en los que, mediante técnicas químicas de sustitución de determinados aminoácidos o la unión de la insulina humana a un ácido graso (como el ácido mirístico, en la insulina detemir), se han conseguido análogos de insulina basal de acción lenta que proporcionan un inicio de acción más lento aunque con mayor duración de acción; otras, en cambio, presentan un inicio rápido de la acción, manteniéndola durante periodos breves o intermedios. La molécula de la insulina humana está formada por dos cadenas peptídicas (A y B) unidas por un puente disulfuro (-S-S-) entre sendos aminoácidos cisteína de dichas cadenas (de la posición

21 en la A a la 19 en la B); la cadena A contiene 21 aminoácidos, mientras que la B contiene 30.

Los análogos insulínicos se suelen clasificar de acuerdo con la duración de la acción en rápidos, intermedios y lentos. El Cuadro I recoge las insulinas comercializadas en España, clasificadas según este criterio e incluyendo los principales parámetros farmacocinéticos. Es importante recordar que todas las **insulinas retardadas** se aplican exclusivamente por vía subcutánea. Sólo las **insulinas no retardadas** son susceptibles de administrarse intravenosamente, siempre que estén explícitamente formuladas para esta vía.

Los análogos insulínicos de acción rápida (**insulinas glulisina, lispro y aspart**) presentan prácticamente la misma potencia que la insulina

humana (regular), pero tienen unos efectos más rápidos y menos duraderos. El motivo es que las variaciones moleculares introducidas hacen que estas formas de insulina tengan menos tendencia que la natural a formar agregados (agrupando seis moléculas: hexámeros) en solución. Como los hexámeros tienen que disgregarse antes de que la insulina pueda ser utilizada fisiológicamente, el resultado práctico es que estas insulinas sintéticas tienen un comienzo más rápido y una duración de acción más breve que la insulina soluble normal. Esto tiene interés dentro de los esquemas actuales de control estricto de glucemia.

Adicionalmente a las insulinas descritas anteriormente, existen en el mercado mezclas preparadas de insulina rápida con intermedia, con

CUADRO I. TIPOS DE INSULINA

	TIPO	EFECTO (horas)			COMENTARIOS
		COMIENZO	MÁXIMO	DURACIÓN	
RÁPIDA	Insulina glulisina	15 min	55 min	1,5-5	Producto de intercambiar de posición los aminoácidos 3 y 29 de la cadena B (ácido glutámico y lisina).
	Insulina lispro	15 min	0,5-1,2	2-5	Producto de intercambiar de posición los aminoácidos 28 y 29 de la cadena B (prolina y lisina).
	Normal (soluble o regular)	30 min	1-3	5-8	Es la única que puede administrarse caso necesario por vía IV. Los parámetros farmacocinéticos de las columnas precedentes corresponden, como todas las demás, a la vía SC.
	Insulina Aspart	10-20 min	1-3	3-5	Producto de la sustitución del aminoácido prolina, presente en la posición 28 de la cadena B, por ácido aspártico.
INTERMEDIA	Insulina NPH <sup>1</sup> (isofánica)	1-1,5 h	2-12	18-24	Insulina humana retardada por adición de protamina y pequeñas cantidades de zinc. Lleva también mezclada una pequeña proporción de insulina normal.
	Insulina Lispro Protamina (NPL <sup>2</sup> )	1-2 h	4-8	18-24	Perfil de acción muy similar al de la insulina NPH. Como las mezclas prefabricadas de insulina LisPro con NPH planteaban problemas de estabilidad, se ha estado investigando hasta conseguir este preparado, el análogo NPL, de acción intermedia, que al mezclarse con la lispro, ultrarrápida, permite mezclas prefabricadas.
LENTA	Insulina detemir	2 dosis diarias	Meseta 6-8 h	12-24	Contiene un ácido graso, el ácido mirístico, que se une a receptores presentes en la albúmina de forma reversible lo que lentifica su absorción y prolonga su acción
	Insulina glargina	1 dosis diaria	Meseta 5-18 h	18-24	Análogo de la insulina humana, que sustituye la prolina de la posición 21 de la cadena A por lisina, y añade al final de la cadena B (posición 30) dos restos de arginina. Forma microprecipitados a pH fisiológico que tras su administración subcutánea liberan lenta y continuamente insulina, facilitando la posología.

<sup>1</sup> El acrónimo NPH significa *Neutral Protamine Hagedorn*

<sup>2</sup> El acrónimo NPL significa *Neutral Protamine Lispro*

el propósito de obtener un medicamento de comienzo rápido y larga duración. Estos preparados, llamados *insulinas bifásicas*, se adaptan bien por otra parte a los criterios modernos de dosificación de insulinas. Las insulinas con zinc se prestan peor a estas combinaciones porque el zinc residual tiende a retrasar la acción de la insulina normal.

El método más corriente de administración de las insulinas es mediante *jeringuillas* especiales graduadas en unidades de insulina. Han alcanzado aceptación los *aparatos inyectoros* en forma de pluma estilográfica, que facilitan los regímenes de varias inyecciones al día. Existen también jeringas precargadas capaces de dosificar con precisión en incrementos de 2 UI y útiles para varias aplicaciones (cambiando la aguja). Las insulinas españolas para administración por jeringuilla están estandarizadas a la dosis de 100 UI/ml en viales de 10 ml. Los cartuchos para inyectoros y bombas de infusión tienen una concentración de 100 UI/ml y el volumen está ajustado a las características técnicas del aparato.

Las *bombas de infusión* administran de forma continua una dosis basal de insulina vía SC, suplementada por dosis extra antes de las comidas. Están menos difundidas y requieren una elevada motivación por parte del paciente. Se les adscribe con un cierto aumento de la frecuencia de episodios de cetoacidosis, tal vez relacionados con fallos de funcionamiento.

La difusión de la idea de que el control estricto de la glucemia puede prevenir las complicaciones a largo plazo de la diabetes ha consolidado la tendencia a usar pautas posológicas orientadas a ajustar lo más estrechamente posible la administración de insulina a las variaciones diurnas de la glucemia, lo que implica regímenes de varias inyecciones diarias y control de glucemia por el propio enfermo. En este sentido, las pautas más utilizadas en la actualidad son:

- Dos dosis (antes del desayuno y por la tarde), de una mezcla de **insulina intermedia** e **insulina rápida**. La popularidad de este régimen explica la difusión de los preparados de insulinas bifásicas.
- Una dosis diaria de insulina de **acción prolongada** (por la mañana o por la noche, sustituida a veces por una dosis de **insulina intermedia** al acostarse) y tres inyecciones de **insulina rápida** al día antes de las prin-

cipales comidas. Este régimen necesita pacientes motivados, pero tiene la ventaja de permitir horarios de comidas más flexibles.

## Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)

Según el *Documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes (Menéndez, 2010)*, una vez instaurados los cambios en el estilo de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la DM2 es conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo más ambicioso el de una  $HbA_{1c} < 6,5\%$  en las primeras fases de la enfermedad y el más pragmático del  $< 7,5\%$  en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

El tratamiento se divide en varios escalones terapéuticos. En el primero, y si la hiperglucemia no es excesiva ( $HbA_{1c}: 6,5-8,5\%$ ), la metformina es el fármaco de elección. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación se recomienda usar otros fármacos alternativos. Si la hiperglucemia es elevada ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar el uso de insulina. El segundo escalón consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica, para lo que se dispone de diversas opciones que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Finalmente, el tercer escalón implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulinización. En definitiva, el tratamiento farmacológico actual de la DM2 puede resumirse como sigue:

- Aporte exógeno de insulina o análogos insulínicos.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
  - Biguanidas.
  - Tiazolidindionas
- Aumento de la secreción/liberación de insulina endógena:
  - Sulfonilureas
  - Metiglinidas y análogos
  - Incretinomiméticos
    - *ArGLP-1*: Análogos resistentes del GLP-1 (*péptido análogo al glucagón-1*)

- *iDPP-4*: Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4)
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
  - Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas.
  - Fibra vegetal y derivados.

## Medicamentos que aumentan la sensibilidad a la insulina endógena

### Biguanidas

El modo de acción de las biguanidas no es bien conocido. Tal vez el mecanismo principal resida en el incremento de la captación periférica de la glucosa al hacer aumentar el número de receptores tisulares de insulina, pero se han propuesto otros mecanismos complementarios como la reducción de la absorción oral de glúcidos, el aumento de la captación muscular de glucosa y la reducción de la gluconeogénesis hepática. El único\* representante del grupo que permanece comercializado en España es la **metformina**. Entre sus ventajas destaca que no se asocia a cuadros de hipoglucemia, no incrementa el peso de los pacientes y tiene una enorme experiencia de uso; en contra está su baja tolerabilidad digestiva y un amplio conjunto de criterios de exclusión:

- Antecedentes de acidosis láctica
- Insuficiencia renal (creatinina plasmática superior a 1,5 mg/dl en hombres o 1,4 mg/dl en mujeres).
- Enfermedad hepática evidenciada por valores anormales de las pruebas funcionales.
- Alcoholismo en grado suficiente para causar toxicidad hepática.
- Infección grave que pueda disminuir la perfusión tisular.
- Enfermedad cardíaca o respiratoria que pueda reducir la perfusión periférica o causar hipoxia central

### Tiazolidindionas

Actúan uniéndose selectivamente al receptor hormonal nuclear PPAR $\gamma$  (*receptor gamma*

*activado por el proliferador de peroxisomas*), lo que implica una regulación genética a nivel de transcripción. La activación de los receptores PPAR $\gamma$  regula la transcripción de los genes responsables de las acciones celulares de la insulina, especialmente aquellos implicados en el control de la producción, el transporte y la utilización de glucosa. El receptor PPAR $\gamma$  está expresado predominantemente en las células del tejido adiposo, uno de los principales objetivos fisiológicos de la insulina. Sin embargo, también puede ser encontrado en macrófagos, células musculares lisas vasculares, células endoteliales y algunas líneas celulares cancerosas. La activación del receptor PPAR $\gamma$  por las tiazolidindionas incrementa la sensibilidad de las células a la insulina, pero también modula la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos, así como la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares, y el crecimiento y diferenciación de las células neoplásicas. Las tiazolidindionas son capaces de reducir la glucemia tanto en monoterapia como en asociación con sulfonilureas, biguanidas o insulina. En España están comercializadas la **rosiglitazona** (2001) y la **pioglitazona** (2002), sin ninguna diferencia sustancial entre ambos fármacos.

Entre sus ventajas se citan el bajo riesgo de hipoglucemia, su seguridad renal, su adecuada duración de efectos y la sinergia con otros agentes antidiabéticos; en su contra figuran una cuestionable seguridad cardiovascular, el aumento de peso, retención hídrica (lo que repercute en pacientes con insuficiencia cardíaca), riesgo de fracturas óseas, así como una eficacia hipoglucemiante no muy elevada. Debido al riesgo de que puedan exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca, se deben evitar en pacientes con insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (clases I a IV de la NYHA). Asimismo, deben controlarse los signos y síntomas relacionados con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso, la disnea, el edema y la insuficiencia cardíaca, particularmente en aquellos que reciben terapia en combinación con insulina, aquellos con riesgo de insuficiencia cardíaca y aquellos con reserva cardíaca reducida. Si hay al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomá-

\* Fenformina y buformina fueron retiradas hace tiempo por su especial relación con el efecto adverso más peligroso de estos fármacos: la acidosis láctica.

tica), deben comenzar con la dosis más baja y aumentar gradualmente. En cualquier caso, se debe interrumpir el tratamiento si hay un empeoramiento de la función cardiaca.

## Medicamentos que aumentan la secreción/ liberación de insulina endógena

### Sulfonilureas

Las sulfonilureas actúan en primera instancia estimulando la secreción de insulina. Esto significa que para que sean eficaces debe existir un mínimo de función pancreática (no tienen efecto en pacientes pancreatomizados). Existe evidencia de que las sulfonilureas tienen una segunda acción a largo plazo aumentando la respuesta metabólica a la insulina circulante, posiblemente por inducir la formación de nuevos receptores celulares de insulina, o bien por aumentar la sensibilidad de los ya existentes. No existiendo circunstancias especiales, algunos autores prefieren comenzar con **glibenclamida** por tener una serie de condiciones bastante atractivas como son duración de acción adecuada, un margen terapéutico amplio y mínima posibilidad de interacción con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. La **clorpropamida** es un medicamento tradicional que sigue siendo muy usado, pero debida a su larga semivida hay que tener precaución en ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

Entre sus ventajas se citan la amplia experiencia de uso, su bajo coste, su elevada eficacia hipoglucemiante y su probada utilidad en la prevención de las microangiopatías; sin embargo, se asocian con cuadros de hipoglucemia, aumento de peso, cardiotoxicidad (especialmente la glibenclamida, que interfiere en el precondicionamiento isquémico), larga duración de los efectos y un perfil complejo de interacciones farmacológicas. De todas ellas, sin duda, es la hipoglucemia la que con más frecuencia limita el uso de las sulfonilureas; en general, los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- Desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas, o períodos de ayuno.
- Alteraciones de la dieta.

- Después de ejercicio prolongado o intenso, con aporte calórico insuficiente.
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas
- Asociación con otros medicamentos hipoglucemiantes.
- Insuficiencia renal o hepática grave.

Hasta un 20% de los pacientes no responden al tratamiento inicial (fracaso primario). De los que tienen respuesta satisfactoria, aproximadamente un 5% adicional de pacientes cada año van a fallar en el control de la glucemia (fracaso secundario). Sin embargo, algunos fracasos secundarios pueden resolverse cambiando una por otra sulfonilurea.

### Metiglinidas

La **repaglinida** y la **nateglinida** forman parte del grupo de las **metiglinidas** y presentan un perfil farmacológico y toxicológico similar al de las sulfonilureas, si bien parece que son capaces de controlar algo mejor la hiperglucemia posprandial aunque precisan una dosificación repartida a lo largo del día, coincidiendo con las principales comidas. Su acción está muy ligada a las concentraciones de glucosa, lo que motiva que el riesgo de hipoglucemia en ayunas o cuando se omite una comida sea menor. Se administran antes de cada comida y no se deben tomar si se va a omitir la comida. Su comienzo de acción es muy rápido, la metabolización hepática es intensa y la semivida de eliminación es corta (<1,5 h).

Las metiglinidas estimulan la producción de insulina en las células beta pancreáticas de los islotes de Langerhans, de forma similar a como lo hacen la glucosa y otros sustratos energéticos. Al igual que las sulfonilureas, las metiglinidas se une a un receptor acoplado al canal de potasio dependiente de ATP, pero en un sitio distinto al de las sulfonilureas. La unión al receptor provoca el cierre del canal, disminuyendo la permeabilidad de la membrana al potasio. Esto desencadena la aparición de un potencial de membrana que estimula la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, aumentando los niveles de calcio intracitoplasmáticos, los cuales a su vez, activan una cascada de cinasas que dan lugar a la liberación de insulina.

A diferencia de las sulfonilureas, sus efectos aparecen rápidamente, en unos 30 minutos, y son de corta duración. Al tomarse antes de una comida, es capaz de estimular la primera fase de la secreción de insulina, que no aparece en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, disminuyendo la glucemia postprandial. Debido a su mecanismo de acción, presenta efectos sinérgicos con metformina y antagonicos con sulfonilureas.

Teóricamente, repaglinida y nateglinida tienden a producir menos desensibilización de las células beta pancreáticas que las sulfonilureas. No obstante, este efecto, cuya evidencia científica no es muy consistente, puede atribuirse más a la corta duración de efectos de estos fármacos, que a efectos metabólicos específicos. Al igual que otros secretagogos de insulina (como las sulfonilureas), nateglinida y repaglinida pueden producir hipoglucemia. La afectación hepática puede reducir su aclaramiento. La insuficiencia renal leve o moderada no afecta su eliminación. Pueden ser una buena opción en pacientes con insuficiencia renal grave. Producen aumento de peso.

### Incretinomiméticos

Las **incretinas** son una familia de hormonas que son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles en respuesta a la presencia de comida. Entre las incretinas, cabe citar al GLP-1 (*péptido similar al glucagón-1*) o el GIP (*péptido insulino-trópico dependiente de la insulina*). Forman parte de un sistema endógeno implicado en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Cuando la glucemia es normal o está por encima de los valores fisiológicos, GLP-1 y GIP provocan un incremento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans, del páncreas. Adicionalmente, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón – la principal hormona hiperglucemiante – en las células alfa pancreáticas.

La combinación del incremento de los niveles de insulina con una reducción de los correspondientes al glucagón, conduce a una reducción de la producción hepática de glucosa, lo cual se traduce en una reducción efectiva de la glucemia. Por el contrario, cuando el estado existente es de hipoglucemia, no se produce ninguna estimulación de la liberación de insulina ni

supresión de la de glucagón, por lo que no se bloquea la respuesta de este último para contrarrestar fisiológicamente la hipoglucemia. Sin embargo, la actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima DPP-4, que las hidroliza de forma muy rápida tras su liberación (1-2 minutos).

### ArGLP-1: Análogos resistentes del GLP-1 (*péptido análogo al glucagón-1*)

La **exenatida** es un péptido de origen animal (está presente en la saliva del *Monstruo de Gila*, un lagarto venenoso del sur de Estados Unidos y Norte de México), que presenta una importante homogeneidad estructural con el GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos de ambas cadenas en un 53%. Esta diferencia hace que la semivida de eliminación en condiciones fisiológicas pase de apenas 1-2 minutos para el GLP-1 a cerca de 3 horas para la exenatida y a las 13 para la liraglutida, al hacerse mucho más resistente a la hidrólisis por las *peptidasas* fisiológicas (incluyendo a las *dipeptidilpeptidasas*, especialmente la *dipeptidilpeptidasa 4* o DPP-4). Otro análogo es la **liraglutida**, un péptido de cadena única correspondiente a la secuencia del 7 al 37 de los aminoácidos del GLP-1, con la sustitución de un único aminoácido (arginina en lugar de la lisina de la posición 34) y la adición de una cadena de ácido palmítico a la lisina de la posición 26. La **lixisenatida** ha sido la última en incorporarse a este incipiente grupo de los análogos de GLP-1, aportando características similares a la exenatida y la liraglutida, aunque con un perfil de tolerabilidad algo menor que la primera y con un efecto más marcado sobre la glucemia postprandial que la segunda. Solo requiere una administración subcutánea al día, como la liraglutida, frente a las dos de exenatida.

Estos fármacos actúan de una manera glucosa-dependiente, lo que las aproxima al funcionamiento fisiológico de la insulina, tienden a reducir el peso de los pacientes y no se relacionan con cuadros de hipoglucemia; además preservan las células beta ( $\beta$ ) pancreáticas. Sin embargo, producen frecuentes efectos adversos gastrointestinales y requieren ser administrados por vía subcutánea.

Uno de los aspectos más relevantes de los análogos de GLP-1 es que permiten reducir de

forma mantenida el peso corporal, en torno a un 3% en seis meses (*Monami, 2012*), un objetivo de gran interés en los sujetos obesos o con sobrepeso (muy frecuentes entre los pacientes con DM2). Por ello, este grupo está experimentando un cierto auge, teniendo en cuenta especialmente el efecto incrementador de peso que suele asociarse a la insulina en estos pacientes. En contraposición, su tolerabilidad no es buena, debido a que precisan ser administrados por vía subcutánea (dos veces al día la exenatida, una las restantes) y, sobre todo, por la incidencia de náuseas y vómitos, que inducen a suspender el tratamiento al 10-13% de los pacientes.

#### ***iDPP-4: Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4)***

Otra forma de potenciar el efecto de las incretinas consiste en el bloqueo selectivo del enzima *dipeptidilpeptidasa-4* (DPP-4), tal como hacen **linagliptina, sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina**, que se traduce en un incremento de los niveles y de la duración de la actividad de las incretinas naturales, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en la sangre, de una forma dependiente de la glucemia. Todo ello se asocia con una menor glucemia en ayunas y una menor respuesta hiperglucemiante tras las comidas. Por otro lado, el hecho de que la actividad biológica del GLP-1 cese cuando la glucemia desciende por debajo de 55 mg/dl hace que el efecto inhibitorio de la DPP-4 (y, por consiguiente, el alargamiento de la vida útil del GLP-1) no plantee riesgos significativos de hipoglucemia excesiva, ni produce ganancia ponderal. Son fármacos muy bien tolerados por los pacientes.

Con sitagliptina se han notificado casos de anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. Ocurrieron en los tres primeros meses, algunos después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento. Con vildagliptina se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pretratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Esto aconseja rea-

lizar controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, cada tres meses durante el primer año y después de forma periódica.

#### **Medicamentos que reducen la absorción digestiva de glucosa**

**Acarbosa y miglitol** son inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas. Éstas son un grupo de enzimas presentes en las vellosidades intestinales, que catalizan la formación de glucosa a partir de la sacarosa y de los oligosacáridos que se producen en la hidrólisis digestiva del almidón. El efecto principal de ambos fármacos es aplanar la curva de glucemia, de tal forma que el pico postprandial (tras las comidas) es menos pronunciado. El descenso de glucemia postprandial con la acarbosa es del mismo orden que con otros antidiabéticos orales, pero la influencia en la glucemia en ayunas es muy escasa. Tienen una buena acción posprandial, no provocan hipoglucemias y carecen de efectos sobre el peso de los pacientes; sin embargo, producen frecuentemente leves aunque molestas manifestaciones gastrointestinales (flatulencia, ruidos, sensación de plenitud, etc.), fruto de que los glúcidos no absorbidos son objeto de fermentación bacteriana en el colon.

En términos de eficacia demostrada y de tolerancia, los **inhibidores de las alfa-glucosidasas** parecen claramente preferibles a la goma guar, pero en cualquier caso no está bien definido el papel de estos fármacos en la terapia antidiabética. Por todo ello, los inhibidores de las alfa-glucosidasas tienen interés terapéutico (solos o asociados a otros antidiabéticos) en los casos recientemente diagnosticados de diabetes no insulino-dependiente (diabetes de tipo 2 o "de madurez"), así como en aquellos otros casos de pacientes mal controlados con otros tratamientos, o incluso como una alternativa a los otros antidiabéticos orales convencionales en pacientes que estén bien controlados pero que presenten riesgos elevados de hipoglucemia (sulfonilureas) o de acidosis láctica (biguanidas).

Por su parte, la **goma guar** es una fibra soluble de origen vegetal que mezclada con agua forma un mucílago muy viscoso, de carácter no absorbible. Posiblemente el aumento de viscosidad del contenido intestinal dificulte la acción

TABLA II. CARACTERÍSTICAS COMPARADAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

Grupo Farmacológico	Fármaco	Dosis inicial mg/día	Dosis máxima mg/día	Duración de acción (h)	Disminución HbA1c
Sulfonilureas	Clorpropamida	125	500	24-72	1,5%
	Glibenclamida	2,5	15	18-24	
	Glipizida	2,5-5	30	16-24	
	Glicazida	40	320	10-20	
	Gliquidona	15-30	120	18	
	Glisentida	2,5-5	20	16-24	
	Glimepirida	1	8	12-24	
Biguanidas	Metformina	850	2.550	3-4	1,5%
Inhibidores de $\alpha$ -glucosidasas	Acarbosa	150	600	4	0,5-0,8%
	Miglitol	150	300	4	
Metiglinidas	Repaglinida	0.5-1	16	4-6	1-1,5%
	Nateglinida	30-60	180	4-6	
Tiazolidindionas	Pioglitazona	15	45	18-24	0,5-1,4%
ArGLP-1: Análogos resistentes GLP-1 (vía subcutánea)	Exenatida	5-10 ( $\mu$ g)	20 ( $\mu$ g)	12	0,5- 1,3%
	Liraglutida	0,6 mg	1,8 mg	24	
	Lixisenatida	10 $\mu$ g	20 $\mu$ g	24	
iDPP-4: Inhibidores de la DPP-4	Linagliptina	5	5	24	0,6-0,8%
	Saxagliptina	5	5	24	
	Sitagliptina	100	100	24	
	Vildagliptina	50	100	12-24	

de los enzimas pancreáticos o bien retenga la glucosa en el lumen intestinal. El efecto hipoglucemiante de la goma guar es muy modesto e, incluso, cuestionado.

### Guías clínicas en DM2

En términos generales, la metformina es el fármaco preferido para iniciar el tratamiento farmacológico en los pacientes con DM2, a no ser que este contraindicada o no se tolere (in-

tolerancia gastrointestinal en el 5-20% de los pacientes). Como alternativas al tratamiento con metformina, en caso de contraindicación o intolerancia, se utilizan iDPP4, glinidas, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de disacaridasas e incluso insulina basal. Si el control glucémico al inicio está muy descompensado (HbA1c > 9%), se justificaría empezar de entrada con terapia combinada (doble terapia).

Cuando no se ha conseguido o mantenido un buen control con monoterapia, se reco-

mienda la asociación de un segundo fármaco (oral o insulina); no es conveniente esperar más de 3-6 meses con niveles de HbA<sub>1c</sub> elevados. En general, se deben combinar aquellos con un mecanismo de acción diferente y complementario, evaluándose de forma especial los posibles efectos adversos y el coste para la selección del segundo agente asociado. En los últimos años, los iDPP4 se han convertido en la elección habitual tras el fracaso del tratamiento con metformina, aunque todavía en muchos sitios se siguen usando las sulfonilureas, fundamentalmente por motivos económicos.

Las diferentes guías terapéuticas difieren en las recomendaciones para la triple terapia cuando no se consiguen los objetivos con el tratamiento combinado de dos agentes orales. La mayoría de ellas han recomendado añadir insulina basal a la doble terapia oral frente a la triple terapia oral. En 2009, la *American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology (AAACE/ACE)* estableció claramente la utilización en triple terapia de los nuevos fármacos moduladores del sistema de las incretinas (arGLP-1 e iDPP-4) con metformina, añadiendo sulfonilureas, glitazonas o glinidas. El último consenso publicado (*ADA-EASD 2012*) también hace clara referencia a la triple terapia.

La indicación de tratamiento con insulina en pacientes con DM2 puede hacerse desde el mismo diagnóstico de su enfermedad, cuando el control glucémico está muy alterado (HbA<sub>1c</sub> > 9-10%), o en cualquier otro momento en el que no se consiga el adecuado control glucémico con los fármacos antes indicados. Sin embargo, lo más frecuente es utilizarla cuando ha fracasado la doble o la triple terapia. En cualquier caso, ateniéndonos al *Documento de consenso promovido por la Sociedad Española de Diabetes (Menéndez, 2010)*, el enfoque terapéutico de la DM2 se establece en cuatro escalones de progresiva gravedad o dificultad terapéutica.

### Primer escalón terapéutico

#### *Pacientes con valores iniciales de HbA<sub>1c</sub> entre 6,5% y 8,5%*

En algunos casos, el objetivo de control (HbA<sub>1c</sub> < 6,5%) puede conseguirse con algunas modificaciones del estilo de vida, aunque este

planteamiento no siempre es eficaz, ya que depende de las características del paciente y de su grado de adherencia a las recomendaciones. Por este motivo, la *Sociedad Española de Diabetes (SED)* aconseja desde el inicio asociar **metformina** de forma concomitante en la mayoría de los pacientes. En todo caso, no es recomendable retrasar más de tres meses la introducción de metformina si no se ha conseguido el objetivo de control con la modificación del estilo de vida. Para mejorar la tolerancia a este fármaco, se aconseja una titulación progresiva de las dosis; por ejemplo, con medio comprimido de 850-1.000 mg inicialmente, aumentando a medio comprimido cada 12 horas a los 4-5 días si existe una buena tolerancia, y así progresivamente hasta llegar a una dosis de 850 a 1.000 mg cada 12 horas. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reintentar el incremento con un lapso de tiempo mayor.

Como primera alternativa al tratamiento con metformina, en caso de contraindicación o intolerancia, la SED recomienda las **sulfonilureas**. Es necesario realizar una titulación muy cuidadosa de la dosis y utilizar preferentemente gliclazida de liberación prolongada o glimepirida, desaconsejándose la utilización de glibenclamida o clorpropamida. Como segunda alternativa, se recomiendan los **inhibidores de la DPP-4**, que comportan un mínimo riesgo de hipoglucemia en monoterapia y no tienen impacto en el peso del paciente. Como tercera alternativa, la SED propone a las **metiglinidas** y, en particular, la opción sería la repaglinida, ya que la nateglinida, por sus características farmacodinámicas y potencia, debe utilizarse en combinación. Aunque, en principio, adolece de las mismas limitaciones que las sulfonilureas, por sus características y forma de administración puede ser superior en pacientes con irregularidades en la dieta y en la actividad física.

Como cuarta alternativa se indican las **tiazolidionas**. Requieren entre 10-12 semanas para conseguir su máxima eficacia, con una potencia, en cuanto a la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, similar a la de metformina y las sulfonilureas. Entre los posibles efectos secundarios destacan el aumento de peso, la aparición de edemas, anemia, fracturas e insuficiencia cardíaca en algunos grupos de pacientes, lo que ha limitado sus indicaciones. Tampoco está definitivamente aclarado si existen o

**TABLA III. INDICACIONES APROBADAS PARA LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS, SOLOS O EN COMBINACIÓN**

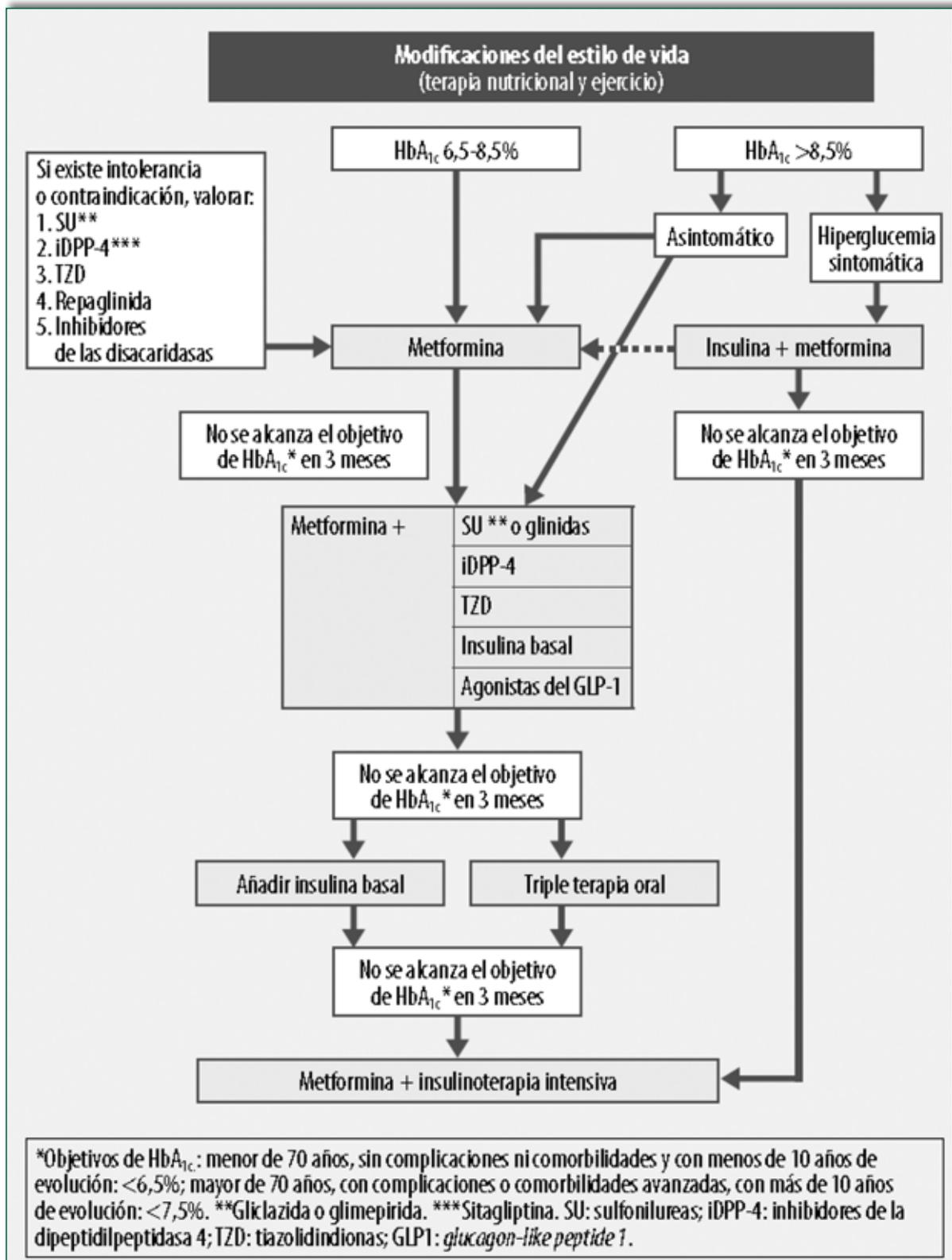
	Metformina	Sulfonilureas	Pioglitazona	Saxagliptina	Sitagliptina	Vildagliptina	Linagliptina	Nateglinida	Repaglinida	Exenatida	Liraglutida	Lixisenatida	Acarbosa	Miglitol
<b>Monoterapia</b>	√	√	√	-	√	√	√	-	√	-	-		√	√
<b>Terapia Dual</b>														
Con metformina	-	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	-
Con sulfonilureas	√	-	√	√	√	√		-	-	√	√	√	√	√
Con pioglitazona	-	√	-	√	√	-		-	-	√		√	-	-
Con Sitagliptina o vildagliptina	√	√	-	-	-	√		-	-	-			-	-
Con nateglinida o repaglinida	√	√	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con exenatida	√	-	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con acarbosa	√	√	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con miglitol	-	√	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con insulina	√	√	√	√	√	√		-	-	-	√	√	√	-
<b>Terapia Triple</b>														
Con metformina y una sulfonilurea	-	-	√	-	√	√	√	-	-	√	√	√		-
Con metformina y pioglitazona	-	√	-	-	√	-		-	-	√	√		-	-
Con pioglitazona y sulfonilureas	√	-	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con sitagliptina y sulfonilureas	√	-	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con exenatida y sulfonilureas	√	-	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con sitagliptina y metformina	-	√	-	-	-	-		-	-	-			-	-
Con insulina y metformina	-	√	-	√	√	√		-	-	√	√	√	-	-
Con insulina y pioglitazona										√				

no diferencias entre rosiglitazona y pioglitazona. Pueden tener un papel más relevante en pacientes con síndrome metabólico severo y/o con esteatosis hepática no alcohólica. Como quinta alternativa se propone a los **inhibidores de las disacaridasas**, menos potentes que los citados hasta ahora y, en monoterapia, no se asocian a hipoglucemias. Su mayor limitación es la intolerancia intestinal, que obliga a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes; frente a ello, su mayor beneficio es que parecen

mejorar significativamente el riesgo cardiovascular. Finalmente, cuando el resto de alternativas se consideran insatisfactorias o contraindicadas en este primer escalón de tratamiento, se recomienda recurrir a la **insulina basal**.

**Pacientes con valores iniciales de HbA<sub>1c</sub> > 8,5%**

En pacientes con clínica importante de hiperglucemia en el momento del diagnóstico inicial, suele ser necesario comenzar el tratamiento con



Algoritmo 2010 de la **Sociedad Española de Diabetes** sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2

**insulina**, sola o asociada con **metformina**. Tras el control inicial, es probable que desciendan progresivamente las necesidades de insulina y que en algunos casos pueda mantenerse el control con fármacos antidiabéticos orales, bien en monoterapia o en combinación. En pacientes asintomáticos es recomendable comenzar con metformina, con una titulación más rápida y, según la respuesta, asociar un segundo fármaco, controlando la evolución a corto plazo para ajustar el tratamiento definitivo.

### Segundo escalón terapéutico

En aquellos pacientes en los que no se han conseguido los objetivos de control o que, tras un periodo de buen control, presentan un deterioro por la evolución de su diabetes (sin que se haya asociado otra patología o fármaco que incremente la glucemia), es necesario asociar un segundo fármaco. La mayoría de las asociaciones de fármacos adolece de falta de estudios comparativos a largo plazo, lo que dificulta la toma de decisiones. En principio, la SED recomienda que los fármacos asociados tengan un mecanismo de acción diferente y complementario. Según la respuesta, debe incrementarse la dosis hasta la máxima efectiva, algo inferior a la dosis máxima permitida. También debe tenerse presente que las contraindicaciones, las limitaciones de uso y los posibles efectos secundarios son los mismos que los de ambos fármacos por separado.

La **asociación de metformina con sulfonilureas** es la combinación más estudiada y ha demostrado su eficacia y seguridad, aunque todavía persiste la duda sobre el incremento de la mortalidad en algún subgrupo específico de pacientes. No obstante, se estima que, en general, los riesgos para el objetivo de control ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) son similares a los observados en monoterapia, por lo que se mantienen las mismas recomendaciones. Las metiglinidas constituyen una buena alternativa a las sulfonilureas para ser combinadas con metformina, especialmente en pacientes con ingestas más irregulares, por su corto periodo de acción, así como en pacientes alérgicos a sulfamidas o, en el caso de la repaglinida, en pacientes que presenten insuficiencia renal moderada. En cuanto al riesgo de hipoglucemia e incremento de peso, pueden considerarse superponibles, con una potencia

inferior a la de nateglinida y bastante similar a la de repaglinida.

Tanto los **ArGLP-1** (análogos resistentes del GLP-1) como los **iDPP-4** (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4) presentan ventajas evidentes frente a las sulfonilureas y metiglinidas en su asociación con la metformina: el bajo riesgo de hipoglucemia y sus efectos neutros sobre el peso de los pacientes. Su potencia no parece ser mucho menor que el de las sulfonilureas en cuanto a la reducción de la  $HbA_{1c}$  y podrían ser la opción preferente en aquellos pacientes en los que la hipoglucemia sea inasumible.

Los **ArGLP-1** son preparados de administración parenteral que consiguen un efecto sobre los receptores de GLP-1 más intenso y prolongado que el logrado por los inhibidores de la DPP-4. En los estudios publicados, a corto plazo, se ha demostrado que mejoran el control glucémico, sobre todo la glucemia postprandial, y en parte también la glucemia basal. Enlentecen el vaciamiento gástrico, creando sensación de saciedad, con lo que se consigue una reducción de peso sostenida en un apreciable porcentaje de pacientes. Además, consiguen mejorar algunos de los factores de riesgo vascular. Pueden ser un grupo de fármacos muy útiles en pacientes en los que la obesidad suponga un problema esencial, pero queda por definir su papel frente a otros fármacos o frente a otras aproximaciones del tratamiento, como la cirugía.

Las **tiazolidindionas** actúan incrementando la sensibilidad a la insulina por un mecanismo diferente a la metformina, por lo que se utilizan frecuentemente en asociación. En principio, la indicación se centraría en pacientes con un buen control prandial de la glucemia y elevación de la glucemia basal, que no se corrige totalmente con la metformina. Los efectos secundarios son similares a los de cada fármaco por separado, por lo que se mantienen las mismas limitaciones que en monoterapia.

La asociación de **insulina basal** a la metformina es una buena opción terapéutica, con seguridad y eficacia probadas. Está indicada preferentemente en aquellos pacientes con un buen control prandial, pero con una  $HbA_{1c}$  por encima del objetivo. Aunque con esta pauta se incrementa el número de hipoglucemias, éstas son todavía muy inferiores a las observadas en pacientes con multidosis de insulina. Es una

buena alternativa para los pacientes con limitaciones para el tratamiento con glitazonas. La asociación de **inhibidores de las disacaridasas** con metformina es segura, ya que no se van a producir hipoglucemias, pero su eficacia es muy limitada, con descensos de HbA<sub>1c</sub> que difícilmente superan el 0,5%. Su limitación principal es la intolerancia digestiva. Por todo ello, no se recomienda como alternativa a un segundo fármaco en este escalón terapéutico.

### Tercer escalón terapéutico

En pacientes tratados con dos fármacos pero con mal control metabólico, el siguiente paso terapéutico es la insulinización. Exceptuando los casos de resistencia a ésta, no existen ventajas para retrasar la introducción de la insulina en el régimen terapéutico tras el fracaso de una terapia combinada doble. El beneficio a largo plazo y la seguridad de una triple terapia oral frente a la insulinización son inciertos, ya que el seguimiento en los diferentes ensayos clínicos no llega más allá de los 12 meses.

Dentro de las distintas asociaciones válidas de agentes orales, la asociación de metformina, sulfonilurea y glitazona es la combinación más estudiada sin utilizar insulina y la más utilizada en la práctica asistencial. Sería, por tanto, la recomendada en la mayoría de los casos de pacientes con diabetes tipo 2 y mal control con terapia dual. En caso de pacientes ancianos<sup>78</sup>, la asociación de metformina, repaglinida y glitazona puede ser más segura. En aquellos pacientes con limitaciones para el uso de las tiazolidindionas, las alternativas más razonables serían metformina más sulfonilureas más iDPP-4 o metformina más repaglinida más iDPP-4, con el inconveniente de que están menos estudiadas.

Las combinaciones con insulina son recomendadas para pacientes mal controlados que hayan recibido tratamiento con combinaciones de metformina con secretagogos. En este caso se procederá a la asociación de una insulina basal. Si el tiempo de evolución es superior a los 10 años, y/o han aparecido complicaciones o patologías intercurrentes, se revisará el objetivo de control a HbA<sub>1c</sub> < 7,5% o el mejor posible, con seguridad para el paciente. Esta pauta puede conseguir un periodo de buen control, pero no excesivamente prolongado, por lo que

la mayoría de los pacientes en un periodo de alrededor de 3 años van a requerir una pauta intensificada de insulina. En este caso, se recomienda mantener el tratamiento con metformina asociado a la insulina, y suspender el resto del tratamiento antidiabético oral.

### Cuarto escalón terapéutico

La posibilidad de una cuádruple terapia es factible, debido a la existencia de suficientes mecanismos farmacológicos complementarios diferentes. Sin embargo, la SED considera que en el momento actual esta posibilidad entra más en el campo de la investigación que en el de la práctica clínica.

### Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Generalmente para controlarla se recomienda una dieta adecuada y la realización de ejercicio físico moderado. Si hay necesidad de usar un medicamento, sólo es aconsejable la insulina; el resto de medicamentos antidiabéticos no están recomendados, debido a la falta de experiencia clínica en unos casos o el riesgo real de efectos graves sobre el feto, en otros. Además, es preciso tener en cuenta que la propia hipoglucemia producida por los agentes antidiabéticos puede tener efectos muy graves sobre el feto, motivo por el cual incluso el uso de insulina – cuando se estime necesario – debe ser rigurosamente controlado.

Se recomienda efectuar la prueba de glucosa alrededor de semana 26 del embarazo o antes si la mujer presenta antecedentes o factores de riesgo para sufrir diabetes gestacional (bebés grandes – macrosómicos – en un embarazo anterior, o historial de diabetes gestacional o de aborto espontáneo). También presentan mayor riesgo las mujeres con sobrepeso u obesas, o que tengan antecedentes diabéticos familiares directos; asimismo, aumenta la propensión a la diabetes gestacional con la edad de la mujer. Tras el parto, es necesario repetir las pruebas para determinar la persistencia o no de la diabetes, aunque mayoritariamente no persiste.

La dieta basada en el *control de la cantidad y distribución de carbohidratos* (CDO) ha sido considerada tradicionalmente como una de las piedras angulares del tratamiento inicial de la DMG; sin embargo, tal procedimiento no ha

sido debidamente contrastado mediante ensayos clínicos controlados aleatorios que comparasen diferentes estrategias dietéticas. Un reciente ensayo controlado y aleatorizado (*Moreno-Castilla, 2013*) incluyó a un total de 152 mujeres con DMG para seguir una dieta con bajo contenido de glúcidos (CDO: 40% del contenido total de energía de la dieta como glúcidos) frente a una dieta control convencional (55%), evaluándose la ingesta alimentaria mediante registros de consumo cada 3 días. Los resultados mostraron que la tasa de mujeres que requirieron insulina no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (54,7% bajo CDO vs. 54,7% control,  $p = 1$ ); tampoco se encontraron diferencias en los resultados obstétricos y perinatales entre los dos grupos de tratamiento dietético. En definitiva, parece que una dieta baja en glúcidos no parece reducir el número de mujeres con diabetes gestacional que necesitan insulina y no modifica el pronóstico del embarazo.

### Prevención de las complicaciones de la diabetes

Actualmente, nadie duda de que la hiperglucemia es la principal responsable de las complicaciones de la diabetes a largo plazo; en consecuencia, la mayoría de ellas pueden retrasarse, prevenirse o incluso – en algunos casos – invertirse, mediante un control estricto de la glucemia, es decir, manteniendo los niveles de glucosa tanto en ayunas como postprandiales (tras las comidas) lo más próximo posible a la normalidad, lo que se refleja en concentraciones de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) por debajo del 6,5%.

En efecto, un régimen intensivo que implique un control estricto a base de un mínimo de cuatro medidas de la glucemia y tres inyecciones de insulina al día se traduce en una disminución del 76% en el riesgo de aparición de retinopatía, en una disminución del 54% en la progresión de retinopatía declarada, un 39% de disminución de la ocurrencia de microalbuminuria y de un 60% de la aparición de neuropatía clínica, comparado con el tratamiento convencional de la diabetes insulino dependiente (DM1). Sin embargo, aparte de las molestias, el principal inconveniente del tratamiento intensivo es que aumentan de 2 a 3 veces los episodios de hipoglucemia grave.

Estas conclusiones se refieren exclusivamente a la DM1, mientras que el tratamiento intensivo de pacientes con DM2 sigue siendo objeto de debate; pero, dado que las complicaciones de la diabetes son de la misma naturaleza, es razonable considerar que las conclusiones obtenidas de los ensayos en DM1 podrían aplicables también para la DM2.

### Neuropatía diabética

Se emplean diferentes medicamentos para tratar de amortiguar o paliar las complicaciones neuropáticas de la diabetes. El dolor y otras molestias relacionadas con la sensibilidad pueden ser tratadas – aunque con resultados variables y muchas veces modestos – con fármacos anti-convulsivantes, en particular pregabalina, gabapentina, carbamazepina y ácido valproico; también se utilizan ciertos antidepresivos, como la amitriptilina o la duloxetina, y en caso de dolor muy intenso llega a recurrirse al empleo de analgésicos opioides. Es importante considerar, no obstante, que las manifestaciones neuropáticas pueden enmascarar ciertos síntomas de carácter anginoso y ello podría retrasar el diagnóstico y el tratamiento de cuadros eventualmente graves de cardiopatía coronaria.

En la actualidad, existen pocos medicamentos disponibles o aprobados para el tratamiento de la **gastroparesia** de origen diabético, y su utilidad es limitada debido a sus efectos secundarios desagradables y escasa eficacia. En España, el único medicamento autorizado para la gastroparesia diabética es la **cleboprida**, una antigua ortopramida con efectos procinéticos y antieméticos. El efecto procinético es debido a una acción agonista sobre receptores serotoninérgicos  $5-HT_{4}$ , que producen la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico de Auerbach, aunque estos efectos podrían ser también debidos a la potente inhibición de los receptores dopaminérgicos  $D_2$  a nivel periférico. Por su parte, el efecto antiemético parece deberse a la estimulación de la motilidad, y a sus efectos antagonistas de receptores  $D_2$  y  $5-HT_3$  en la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, aunque el antagonismo sobre los receptores  $5-HT_3$  se da solo a altas dosis. La cleboprida estimula por tanto los movimientos peristálticos, lo que se traduce en un aumento de la presión del cardias

y una relajación del píloro, lo que incrementa la velocidad de vaciamiento gástrico y previene el reflujo gastroesofágico, aumentando el peristaltismo esofágico e intestinal. Antes también tenía esta indicación la vieja **metoclopramida**, pero a través de una reciente nota informativa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (*AEMPS, 2013*) restringió su uso, excluyendo entre otras indicaciones previamente autorizadas, a la gastroparesia. Además del tratamiento farmacológico, es aconsejable en estos pacientes dormir con la cabeza levemente levantada y reducir tamaño de las comidas, incrementando su frecuencia.

Si no se tratan, las **úlceras en los pies y extremidades inferiores** pueden obligar a realizar a amputaciones en los pacientes diabéticos de larga trayectoria. Para prevenirlas, se debe revisar los pies diariamente, buscando enrojecimientos, grietas en la piel o llagas. Asimismo, es preciso cuidar los pies diariamente, secando completamente el espacio que hay entre los dedos y utilizando crema hidratante; también es necesario acudir al médico y al podólogo periódicamente, llevar calzado adecuado en todo momento<sup>†</sup> y nunca caminar descalzo, tratando cuanto antes las zonas lesionadas.

El **desbridamiento** es una técnica específica para eliminar la piel y los tejidos muertos presentes en las úlceras cutáneas, usando un escalpelo y unas tijeras especiales. Previamente, la úlcera se sondea con un instrumento de metal para determinar su profundidad y la posible existencia de material u objetos extraños, procediéndose posteriormente a cortar el tejido muerto y lavar la úlcera. En ocasiones, se recurre a otras formas de eliminar el tejido muerto o infectado, como sumergir el pie en una piscina de hidromasajes, usar una jeringa y catéter para lavar el tejido muerto, aplicar apósitos con o sin enzimas (proteasas y peptidasas, como la tripsina y la clostridiopeptidasa). Además de esto, es preciso mantener una higiene especialmente

<sup>†</sup> Son recomendables los zapatos de lona, cuero o gamuza, no los que tengan plástico u otro material que no permita la circulación del aire. Los zapatos deben poder ajustarse fácilmente, mediante cordones, velcro o hebillas; no son recomendables los zapatos de punta, ni los abiertos o con tacones altos, ni las chanclas o sandalias. La talla debe ser la adecuada, evitando en cualquier caso las rozaduras. Puede ser necesario un zapato especial hecho a la medida del pie.

cuidadosa, utilizando antisépticos (povidona yodada, sulfadiazina de plata) y, eventualmente, agentes estimulantes del crecimiento (extracto de *Centella asiática*). Algunos pacientes requieren la implantación de injertos de piel, trasplantados de otras zonas de su cuerpo o procedentes de cultivos celulares. En cualquier caso, debe tratarse de no humedecer demasiado con los apósitos el tejido sano alrededor de la herida, ya que esto podría ablandarlo y multiplicar los problemas de los pies (*ADA, 2012*).

Los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) sildenafil, vardenafil y tadalafil se pueden emplear para tratar la **disfunción eréctil** en los varones diabéticos, mientras que los lubricantes vaginales pueden ser de ayuda para las mujeres que sufren de **sequedad vaginal**. Las técnicas para tratar la respuesta sexual disminuida incluyen cambios en la posición y estimulación durante la relación sexual; la terapia psicológica también puede ser útil, así como los ejercicios para ayudar a fortalecer los músculos pélvicos. Por el momento no hay ningún tratamiento farmacológico autorizado para estimular el deseo sexual en las pacientes diabéticas.

El **tratamiento de los problemas de la vejiga** depende del problema específico. Si el problema principal es la retención de orina, el tratamiento puede incluir medicamentos para estimular un mejor vaciado de la vejiga; la práctica de un vaciamiento programado que consiste en orinar en un horario fijo, que ayuda a hacer más eficaz la micción. Algunos pacientes necesitan en ocasiones la inserción de un catéter a través de la uretra para drenar adecuadamente la orina de la vejiga. También es útil aprender a saber cuándo está llena la vejiga y cómo masajear la parte inferior del abdomen para vaciar la vejiga por completo. Si el goteo urinario es el problema principal, los medicamentos, el fortalecimiento de los músculos pélvicos con ejercicios específicos y la cirugía pueden ayudar en algunos casos. Algunas pacientes pueden requerir la utilización de pañales para recoger las pérdidas ocasionales de orina.

### Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es la complicación que parece menos afectada por el control estricto de la glucemia, probablemente porque influyen

significativamente también otros factores. Uno de los más importantes es la presión arterial; en este sentido, parece que el tratamiento antihipertensivo retrasa la progresión de la nefropatía. Varios ensayos clínicos han mostrado que los **inhibidores de la angiotensina convertasa** (IECA) y los **antagonistas de los receptores de angiotensina II** (ARA II) pueden reducir la microalbuminuria y retrasar la progresión de la nefropatía, incluso de forma independiente de las cifras tensionales y en cualquier estadio del proceso. De hecho, varios IECA (captoprilo, lisinopril, ramiprilo) y ARA II (irbesartán, losartán) han sido autorizados para el tratamiento de la nefropatía diabética.

Por tanto, parece haber una base sólida para que los IECA y ARA II sean la primera elección en el tratamiento de la hipertensión asociada a diabetes, pero son precisos más estudios para determinar la utilidad en diabéticos normotensos; en particular no se ha establecido la dosis óptima, ni se sabe con precisión el grado de protección que ofrecen, aunque hay tendencia a usar dosis mayores cuanto mayor sea la albuminuria.

### Retinopatía diabética

Es posible que las personas con la forma temprana (no proliferativa) de retinopatía diabética no necesiten tratamiento. Sin embargo, es importante la visita periódica a un oftalmólogo para hacer un seguimiento cuidadoso. En el caso de que se detecte la proliferación de nuevos vasos sanguíneos en la retina (*neovascularización*) o que se desarrolla edema macular, es preciso tratarlos.

El tratamiento principal para la retinopatía diabética es quirúrgico. La cirugía ocular con láser provoca pequeñas quemaduras (**fotocoagulación**) en la retina en las zonas donde hay vasos sanguíneos. Por su parte, la **vitrectomía** se usa cuando hay hemorragia en el ojo y también puede usarse para reparar el desprendimiento de retina. Asimismo, se emplean medicamentos en caso de formación neovasos retinianos, aplicándose directamente en la zona retiniana donde se ha producido la proliferación vascular. Están disponibles dos agentes biológicos, como el **pegaptanib** y el **ranibizumab**, inhibidores del *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* (VEGF) y la **verteporfina**, un precursor de porfirinas fo-

totóxicas que son activadas selectivamente por luz de determinada frecuencia.

### Riesgo cardiovascular

Aunque es abundante la evidencia clínica que soporta la utilidad del tratamiento antidiabético en la prevención del riesgo cardiovascular, hasta el momento los datos a muy largo eran bastante escasos y poco sistemáticos. Con el objetivo de analizar los efectos a largo plazo (30 años) de la hiperglucemia y de la presión arterial, la diabetes y el tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2, un reciente estudio (*Jansson, 2013*) procedió a recopilar la información disponible sobre un conjunto de 740 pacientes con DM2 sujetos a seguimiento clínico en un centro de atención primaria en Suecia, entre 1972 y 2001. Los resultados obtenidos mostraron que durante el período de seguimiento, la incidencia acumulada de **enfermedad cardiovascular** aumentó significativamente en un 52% con el sexo masculino (riesgo relativo,  $rr= 1,52$ ;  $IC_{95\%}$  1,25 a 1,85), en un 5% con la edad ( $rr= 1,05$ ;  $IC_{95\%}$  1,04 a 1,07), en un 3% con el año de aparición de diabetes ( $rr= 1,03$ ;  $IC_{95\%}$  1,01 a 1,05), en un 4% con el índice de masa corporal, IMC ( $rr= 1,04$ ;  $IC_{95\%}$  1,02 a 1,07), en un 4% con la presión arterial media ( $rr= 1,04$ ;  $IC_{95\%}$  1,02 a 1,05) y en un 15% con el número de los eventos cardiovasculares anteriores ( $rr= 1,15$ ;  $IC_{95\%}$  1,10 a 1,21), y disminuyó significativamente en un 64% con el tratamiento con sulfonilureas ( $rr= 0,64$ ;  $IC_{95\%}$  0,49-0,84), en un 57% con insulina ( $rr= 0,57$ ;  $IC_{95\%}$  0,33 a 0,98) y en un 69% con los antagonistas de los canales de calcio ( $rr= 0,69$ ;  $IC_{95\%}$ : 0,48 a 0,99). La incidencia acumulada de **infarto de miocardio** aumentó significativamente con el sexo masculino, la edad, el IMC, la presión arterial media, el número de eventos anteriores de infarto de miocardio y el tratamiento diurético, y se redujo con el tratamiento con metformina. La incidencia acumulada de **accidente cerebrovascular** aumentó con la edad, el año de inicio de la diabetes, la presión arterial media y el número anterior de accidentes cerebrovasculares.

En particular, la reducción de peso en pacientes con DM2 y con sobrepeso u obesidad, fue estudiada (*Look AHEAD, 2013*) en un amplio grupo de 5.145 pacientes con estas características. Se

les asignó aleatoriamente 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 recibir apoyo y educación sobre la diabetes (grupo de control). La variable primaria utilizada para medir los resultados fue un parámetro compuesto 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 personas-año, respectivamente; con una reducción no significativa de la tasa de riesgo en el grupo de intervención del 5% (RR= 0,95; CI<sub>95%</sub> 0,83 a 1,09; p= 0,51).

Existe un relativo consenso sobre la relevancia del perfil lipídico como determinante del riesgo cardiovascular en la DM2. Por otro lado, este tipo de pacientes son más propensos a ser dislipidémicos que la población general. Sin embargo, no abundan los datos comparativos entre las diferentes opciones terapéutica, en particular de los antidiabéticos sobre este aspecto específico. Afortunadamente, un meta-análisis (*Monami, 2012*) ha venido a evaluar el efecto de algunos antidiabéticos (iDPP-4, pioglitazona, secretagogos de insulina y acarbosa) sobre los lípidos sanguíneos, comparándolos con el placebo, analizando para ello una búsqueda extensa (cualquier fecha hasta al 1 de noviembre de 2011) de todos los ensayos realizados con los mencionados fármacos, considerando las siguientes variables: colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y triglicéridos. Los resultados mostraron que la diferencia en los valores medios de colesterol total al final del estudio respecto al valor basal fue significativamente mayor en los pacientes tratados con pioglitazona, sulfonilureas e inhibidores de

la DPP-4 (pero no con la acarbosa) que en los tratados con placebo. Con respecto a los triglicéridos, se observó una reducción significativa con acarbosa, pioglitazona e inhibidores de la DPP-4, pero no con sulfonilureas. Los niveles de HDL-Colesterol parecen aumentar por el tratamiento con acarbosa y pioglitazona, disminuyendo con las sulfonilureas. En resumen, los efectos sobre el perfil lipídico de los pacientes con DM2 varían según el fármaco hipoglucemiante utilizado y, en concreto, **los iDPP-4, la acarbosa y la pioglitazona parecen tener un efecto más favorable sobre el perfil lipídico que las sulfonilureas.**

Considerando al posible perfil lipídico negativo de algunos hipoglucemiantes, se han propuesto la utilización de medidas correctoras y, en particular, la utilización de agentes hipolipemiantes. En este sentido, uno de los candidatos más claros son las **estatinas**, un grupo bastante homogéneo de medicamentos hipolipemiantes que destacan por sus propiedades pleiotrópicas; es decir, desarrollan efectos biológicos aparentemente no relacionados con sus propiedades farmacológicas primarias. En este sentido, hay datos clínicos consistentes sobre sus efectos antiinflamatorios y cardiovasculares que no están directamente ligados con su marcada actividad hipocolesterolemia. Sin embargo, estos efectos pleiotrópicos también incluyen algunos efectos no deseables que implican complicaciones en ciertas patologías no relacionadas, en principio, con la hipercolesterolemia. Este parece ser el caso de la DM2, a tenor de los resultados obtenidos en un prolongado estudio de realizado sobre pacientes atendidos de forma regular en el servicio ambulatorio (*Bellia, 2012*). En concreto, se evaluaron los efectos a largo plazo de la rosuvastatina y de la simvastatina sobre la secreción y la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 adecuadamente controlados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, recibiendo cada uno de ellos durante seis meses una u otra estatina; a los seis meses, los que habían recibido rosuvastatina cambiaron a simvastatina y viceversa, determinándose al final de cada periodo diferentes parámetros, como la glucemia, la insulinemia, la hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), leptina, adiponectina, sensibilidad a la insulina y la función de las células beta pancreáticas. Los resultados mostraron que

ambas estatinas perjudicaron los parámetros insulínicos, aunque sin afectar directamente a la sensibilidad a la insulina, lo que parece determinar una **acción adversa de las estatinas sobre la secreción pancreática de insulina**.

### Tratamiento antidiabético y enfermedad de Alzheimer

El uso prolongado de **metformina** se ha asociado con un leve incremento del riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer; por el contrario, tal riesgo no parece existir con otros antidiabéticos, como las sulfonilureas, las tiazolidinodionas o la insulina, según se desprende de un amplio estudio epidemiológico de tipo caso-control realizado a partir de la *General Practice Research Database (GPRD)*, del Reino Unido (*Imfeld, 2012*). A partir dicha base de datos, se identificaron 7.086

personas mayores de 65 años con un diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer entre los años 1998 y 2008, junto con el mismo número de controles sin la enfermedad.

Los resultados mostraron que, en comparación con los no usuarios a largo plazo, los usuarios de 60 o más prescripciones de metformina presentaron un aumento del 71% en el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (OR ajustada= 1,71; IC<sub>95%</sub> 1,12 a 2,60), aunque no se observó ninguna tendencia coherente con el aumento de número de prescripciones. Por su parte, el uso prolongado de otros antidiabéticos, como las sulfonilureas (OR= 1,01; IC<sub>95%</sub> 0,72 a 1,42), las tiazolidinodionas (OR= 0,87; IC<sub>95%</sub> 0,31 a 2,40) o la insulina (OR= 1,01; IC<sub>95%</sub> 0,58 a 1,73), no se relacionó con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

### Bibliografía

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. *Nota informativa*: 30 de julio de 2013. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_22-2013-metoclopramida.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_22-2013-metoclopramida.htm)
- **American Diabetes Association**. Standards of medical care in diabetes -- 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 Suppl 1: S11-63.
- **Bellia A, Rizza S, Lombardo MF, Donadel G, Fabiano R, Andreadi K, Quon MJ, Sbraccia P, Federici M, Tesaro M, Cardillo C, Lauro D**. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis*. 2012; 223(1): 197-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.015.
- **Buse JB, Polonsky KS, Burant CF**. Type 2 diabetes mellitus. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011: capítulo 31.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Escalada San Martín FJ**. Tratamiento de la diabetes mellitus. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 341-60.
- **Garber AJ**. Novel GLP-1 receptor agonists for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21(1): 45-57. doi: 10.1517/13543784.2012.638282.
- **Federación de Diabéticos Españoles (FEDE)**. [https://www.fedesp.es/portal/portada\\_dir/portada.aspx](https://www.fedesp.es/portal/portada_dir/portada.aspx)
- **Fundación para la Diabetes**. <http://www.fundaciondiabetes.org/diamundial/index.asp>
- **Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR**. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(5): 916-21.
- **Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K**. Effects of fasting blood glucose, diabetes treatment, blood pressure and anti-hypertension treatment on cardiovascular disease incidence: a 30-year follow-up study of 740 incident patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013; 30(3): 349-57. doi: 10.1111/dme.12106.
- **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.
- **Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, et al**. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2010; 26: 331-8.
- **Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E**. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012: 672658. doi: 10.1155/2012/672658.
- **Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Ragghianti B, Monami F, Marchionni N, Mannucci E**. Effects on Lipid Profile of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors, Pioglitazone, Acarbose, and Sulfonylureas: Meta-analysis of Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2012; 29(9): 736-46. doi: 10.1007/s12325-012-0045-5.
- **Moreno-Castilla C, Hernandez M, Bergua M, Alvarez MC, Arce MA, Rodriguez K, Martinez-Alonso M, Iglesias M, Mateu M, Santos MD, Pacheco LR, Blasco Y, Martin E, Balsells N, Aranda N, Mauricio D**. Low-Carbohydrate Diet for the Treatment of Gestational Diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013; 36(8): 2233-8. doi: 10.2337/dc12-2714
- **Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al**. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93.
- **Westerberg DP**. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013; 87: 337-46.

## Enfermedades ampollosas de la piel

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

### RESUMEN

Los **pénfigos** son enfermedades ampollosas debidas a la pérdida de cohesión entre células epidérmicas, dentro de las cuales el pénfigo vulgar es el más frecuente. La clínica más frecuente del pénfigo vulgar es la aparición de lesiones ampollosas o vesículas en la mucosa oral, dolorosas, que sangran con facilidad y que difícilmente cicatrizan. Los corticoides sistémicos continúan siendo la base del tratamiento del pénfigo vulgar, aunque cada vez más se están utilizando inmunosupresores como azatioprina y quimioterápicos como el rituximab.

Los **penfigoides** son enfermedades autoinmunes caracterizadas por la formación de ampollas subepidérmicas y depósitos de IgG y C3 en la zona de la membrana basal, siendo el penfigoide ampolloso el más frecuente. El penfigoide ampolloso es una enfermedad típicamente de personas mayores y clínicamente se manifiesta por placas eritematosas urticariformes de distribución asimétrica y formación de ampollas tensas de consistencia clara hemorrágica. Para el tratamiento del penfigoide ampolloso los corticoides tópicos de alta potencia son fármacos muy eficaces, aunque también se utilizan otras alternativas como la sulfona, o la minociclina.

La **dermatitis herpetiforme** es una enfermedad ampollosa crónica actualmente considerada como la expresión cutánea de la hipersensibilidad al gluten. Las lesiones de la dermatitis herpetiforme se caracterizan por la presencia de placas urticariales y vesículas en zonas de extensión, principalmente codos, glúteos y rodillas. El tratamiento se basa en la retirada del gluten de la dieta y en proporcionar el alivio y control de los síntomas, destacando el uso de dapsona como primer escalón terapéutico.

La **dermatitis ampollosa por depósitos de IgA** es una patología vesículo-ampollosa, que tal como su nombre indica presenta depósitos lineales de IgA a lo largo de la membrana basal, afecta típicamente a niños y que está asociada a consumo de ciertos fármacos.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollosas de la piel constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por tener como lesión fundamental vesículas o ampollas. En este tipo de patologías, el problema fundamental es la afectación de la unión entre las distintas estructuras de la piel y son debidas a problemas autoinmunes en su mayoría.

Dentro de este grupo de enfermedades existe un gran solapamiento clínico e histológico entre distintas entidades. El conocimiento molecular de la unión dermoepidérmica es básico para comprender este grupo de patologías. Constituyen un grupo de entidades relativamente infrecuentes cuyo tratamiento, aunque similar, varía en función de las diferentes escuelas dermatológicas.

Dentro de este grupo, las más frecuentes son el pénfigo vulgar, el penfigoide ampolloso y de mucosas, la enfermedad IgA lineal y la dermatitis herpetiforme.

En los últimos años se han incluido en el arsenal terapéutico fármacos que han llegado a modificar en ocasiones el pronóstico de dichas enfermedades.

### PÉNFIGOS

Los pénfigos son enfermedades ampollosas originadas por la pérdida de cohesión entre células epidérmicas, como consecuencia del desarrollo de autoanticuerpos frente a moléculas implicadas en la unión entre los queratinocitos.

#### Pénfigo vulgar

#### Epidemiología

El pénfigo vulgar es la forma más común de pénfigo. Su incidencia es variable dependiendo de la población que se estudie, se estima entre un 0,1-0,5/100.000 habitantes. La población que más padece esta enfermedad es aquella que tiene ascendencia judía. También se ha notificado aumento de número de casos en población medite-

rránea. En la mayoría de pacientes la edad oscila entre los 40 y 60 años y no existe predominio por ningún sexo.

### **Etiopatogenia**

La característica patogénica principal del pénfigo vulgar es la formación de autoanticuerpos, principalmente de clase IgG subclase 4. Estos anticuerpos inactivan a la proteína desmogleína 3, encargada de la adhesión en los desmosomas, que sirve para la formación de puentes intercelulares. Este fenómeno de rotura de los puentes intercelulares se denomina acantólisis.

También se han detectado, sobre todo en casos evolucionados, otros anticuerpos circulantes que podrían participar en la patogenia de esta enfermedad. Entre ellos, se encuentran anticuerpos frente a desmocollinas, antidesmoplaquinas y receptores de acetilcolina.

Existe una predisposición genética, ya que hay un mayor número de casos en determinados grupos étnicos asociados a los haplotipos HLA DR4/DQ8 y DR4/DQ15.

También se ha asociado esta enfermedad a distintos factores ambientales que pudieran actuar como desencadenantes de la enfermedad. Entre estos factores se encuentran: determinados fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, penicilinas, pirazonas, agentes quimioterápicos o antihipertensivos entre otros), agentes físicos (quemaduras, radiaciones), virus (herpesvirus, paramixovirus), alérgenos de contacto, alimentos y estrés emocional, entre otros.

### **Aproximación clínica**

La forma más frecuente de aparición de esta enfermedad supone la presencia de lesiones ampollas o vesículas en la mucosa oral. Habitualmente son lesiones dolorosas, de bordes mal definidos, que sangran con facilidad. Se extienden a lo largo de toda la mucosa oral y difícilmente cicatrizan. Las lesiones pueden ocupar también la mucosa de la nariz y tráquea. Los pacientes se suelen quejar de mal aliento además de dolor y sangrado de la mucosa oral.

En otros casos el debut de la enfermedad se traduce en la aparición de una serie de ampollas flácidas localizadas en una determinada zona, formando una placa erosivo-ampollosa. Este tipo de lesiones se suele localizar en tronco, cuero cabelludo y pliegues.

Las ampollas son flácidas con contenido claro, hemorrágico o seropurulento que asientan sobre una base eritematosa y al romperse dejan erosiones dolorosas que tienden a curar sin dejar cicatriz.

### **Aproximación diagnóstica**

En la práctica, el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, estudios histopatológicos, citodiagnósticos y técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD) e indirecta (IFI).

Clínicamente, los pacientes consultan por lesiones vesiculosas o ampollas dolorosas y sangrado activo en mucosa oral, cuero cabelludo y pliegues. Existe un signo en la exploración que orienta en gran medida al clínico, para sospechar el diagnóstico del pénfigo vulgar. Este signo denominado "signo de Nikolsky" consiste en el despegamiento de la epidermis en zonas aparentemente sanas, al friccionar las mismas con la yema de los dedos.

El dato fundamental es la observación de hendiduras o ampollas intraepidérmicas, en cuyo interior pueden existir queratinocitos que han perdido totalmente las uniones intracelulares con el resto.

### **Pruebas complementarias:**

- Citodiagnóstico de Tzank: consiste en el examen en frotis citológicos de los contenidos de las ampollas. Con esta técnica se observan células acantocíticas características del pénfigo. Esta prueba tiene una alta sensibilidad pero sin embargo es muy poco específica.
- IFD: Tras realizarse una biopsia en la zona perilesional, se observan depósitos de IgG y complemento C3 en la periferia de los queratinocitos.
- IFI: Esta técnica también permite demostrar depósitos de IgG intercelular epidérmica.
- Técnica de ELISA: Esta prueba sirve para la detección de anticuerpos antidesmogleína 3

### **Diagnóstico diferencial:**

Debemos intentar diferenciar el pénfigo vulgar de otras enfermedades basándonos en su presentación clínica. Así, en caso de lesiones orales, el diagnóstico diferencial incluye: estomatitis herpética, eritema multiforme, liquen plano ampollosa y pénfigoide cicatricial. Por otra parte, las lesiones cutáneas deben distinguirse de otras formas

de pénfigo: pénfigoide ampolloso, eritema multiforme, enfermedad de Haley-Haley y dermatitis acantolítica transitoria.

## Aproximación terapéutica

El tratamiento consiste en suprimir la producción de autoanticuerpos con el objetivo de curar las lesiones existentes, abortar los brotes de actividad de manera temprana y prevenir la aparición de lesiones nuevas. La elección del tratamiento debe basarse en la severidad del cuadro clínico en el momento del diagnóstico, en factores propios del paciente, como la edad, estado general de salud o enfermedades preexistentes, y en las características del fármaco, (inicio de acción, nivel de recomendación, calidad de evidencia, efectos adversos y costes).

Los corticoides sistémicos continúan siendo la base del tratamiento del pénfigo vulgar. Se inicia prednisona oral a dosis de 1 a 3 mg/kg diarios en función de la gravedad del cuadro. Debe mantenerse hasta dos semanas después de que hayan dejado de aparecer lesiones nuevas. Una vez alcanzada la remisión completa, y tras una etapa de mantenimiento (seis a diez semanas), se pueden seguir diversos esquemas para reducción de esteroides:

- Cada dos semanas se reduce 50% la dosis.
- Cada dos - cuatro semanas se suprimen de 10 a 20 mg. Una vez que se llega a 40 mg diarios, comienza a disminuirse la dosis de días alternos 5 a 10 mg cada dos a cuatro semanas, hasta que se alcanzan 40 mg cada 48 horas. Continúa la disminución de la misma manera hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg cada 48 horas.
- En las dosis superiores a 60 mg/día se reducen 20 mg/día cada semana; en dosis de 30 a 60 mg/día se reducen 10 mg/día, también cada semana, y en dosis menores a 30 mg/día se reducen 5 mg/día por semana

Los efectos secundarios más frecuentemente observados en estos pacientes son los propios de los esteroides; aparición de diabetes, osteoporosis, supresión del eje hipotálamo-hipofisario, úlceras pépticas, incremento de peso, inmunosupresión, cambios de conducta, miopatías, síndrome de Cushing o cataratas.

Al tratamiento corticoideo se suelen añadir inmunosupresores, como azatioprina, metotrexato,

ciclosporina, ciclofosfamida, sales de oro o mico-fenolato de mofetilo con el fin de permitir el uso de menores dosis de esteroides y de este modo intentar disminuir los efectos secundarios producidos por un tratamiento con corticoides a largo plazo.

Si no se obtiene respuesta en una-dos semanas y existe margen para ello, se debe doblar la dosis y no hacer pequeños incrementos sucesivos de la misma, ya que esta última opción produce situaciones de difícil control.

Los corticoides intravenosos en bolo esta indicados en casos de enfermedad severa o resistente o cuando no se pueda aumentar significativamente la dosis de corticoides. En casi la mitad de los casos se observa remisión completa.

Los corticoides tópicos o intralesionales son útiles para tratar formas leves de la enfermedad y en pacientes con lesiones escasas .

En los casos refractarios se ha demostrado la eficacia de rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 de los linfocitos. La mortalidad con este tratamiento ha disminuido considerablemente. Así mismo la plasmaféresis, supone una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes que no responden al uso de corticoides.

## Pronóstico

El curso de la enfermedad se rige por recaídas y exacerbaciones. Existen cuatro posibles patrones de remisión: 1) respuesta rápida con remisión completa y permanente; 2) respuesta lenta con remisiones parciales e intermitentes y recaídas de menor intensidad que la del cuadro inicial; 3) respuesta intermitente y 4) resistencia al tratamiento.

## PENFIGOIDES

Son enfermedades autoinmunes caracterizadas por la formación de ampollas subepidérmicas y depósitos de IgG y C3 en la zona de la membrana basal. Hay tres tipos principales de pénfigoides: 1) Pénfigoide ampolloso (primariamente enfermedad cutánea). 2) Pénfigoide de membranas de mucosas (primariamente enfermedad de mucosas). 3) Pénfigoide (herpes) gestacional ( enfermedad cutánea en mujeres embarazadas).

## Penfigoide ampoloso

El penfigoide ampoloso (PA) es la enfermedad autoinmune más frecuente en el mundo occidental con una incidencia estimada de 10 casos por millón. La más frecuente de este grupo. La mayoría de los casos se dan en personas mayores de 60 años. Existe una forma infantil muy infrecuente. Afecta por igual a ambos sexos y no existe asociación con raza o localización geográfica.

## Patogenia

La patogenia del PA está definida por dos componentes: inmunológico (determinado por la presencia de anticuerpos frente a proteínas de los hemidesmosomas de los queratinocitos basales) e inflamatorio (determinado por la acción de polimorfonucleares que liberan enzimas proteolíticas que dañarían la unión dermo-epidérmica).

Hasta hace poco tiempo se consideraba a las IgG como responsables únicos del PA. Sin embargo, se han demostrado que los pacientes con PA también presentan anticuerpos tipo IgE.

Existen factores desencadenantes del PA, como fármacos (espironolactona, furosemida butemida, D-penicilamina, amoxicilina, ciprofloxacino, yoduro potásico, sales de oro, captopril), fototerapia, radioterapia, vacunas e infecciones víricas.

## Aproximación clínica

En este tipo de pacientes, la clínica más frecuente es la aparición de lesiones urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las que pueden aparecer al cabo de un tiempo ampollas tensas. La evolución natural es la generalización de las lesiones, con distribución asimétrica. Las ampollas pueden asentarse sobre áreas eritematosas, urticariformes o aparentemente sanas. Las principales localizaciones son el abdomen, axilas, ingles, muslos y la cara de flexión de las extremidades. El signo de Nikolsky es negativo.

Las ampollas se resuelven sin dejar cicatriz, aunque a menudo dejan una hiperpigmentación postinflamatoria.

Existen casos de formas atípicas o localizadas de PA que incluyen: penfigoide dishidrótico (afectación palmoplantar), penfigoide eritrodérmico, penfigoide nodular (similar a un prurigo nodular), formas limitadas a una zona de piel irradiada, liquen plano penfigoide, penfigoide vegetante, etc.

## Aproximación diagnóstica

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, añadido a los hallazgos histológicos e inmunológicos mediante la inmunofluorescencia directa (IFD) e inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Clínicamente se debe sospechar la presencia de PA cuando un paciente presenta lesiones con ampollas tensas de contenido claro hemorrágico, con ausencia de cicatrices atróficas, ausencia de afectación de cabeza y cuello, ausencia de afectación de mucosas y edad superior a 70 años.

Ante la sospecha de PA se deben realizar biopsias del área lesional. Histológicamente se observan ampollas subepidérmicas con un infiltrado inflamatorio perivascular superficial con abundantes eosinófilos. En la dermis superior también hay un infiltrado en el que abundan los eosinófilos, pero con presencia de neutrófilos, linfocitos e histiocitos.

Para el estudio de IFD se obtienen muestras de piel sana perilesional o de piel inflamada pero sin vesículas ni ampollas. Característicamente se observan depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal, aunque puede haber también depósitos de otras inmunoglobulinas.

Con la técnica de la IFI se evidencia la existencia de anticuerpos IgG circulantes anti-membrana basal.

## Diagnóstico diferencial

Los PA se distinguen clínicamente de las enfermedades ampollosas tipo pénfigo por la presencia de ampollas frágiles, que se rompen fácilmente y con signo de Nikolsky positivo.

El PA debe diferenciarse también de otras enfermedades caracterizadas por la presencia de ampollas subepidérmicas como la dermatitis herpetiforme, la epidermólisis ampollosa adquirida, la dermatosis IgA lineal, el penfigoide de mucosas.

Otras enfermedades como urticaria, eczema, vasculitis, eritema multiforme, toxicodermias, escabiosis o algunos exantemas víricos (especialmente en adultos) pueden asemejarse clínicamente a las lesiones iniciales de PA. El estudio histológico, inmunológico y diversos datos analíticos o de cultivo hacen posible el diagnóstico diferencial.

## Aproximación terapéutica

En el tratamiento del PA se utilizan tres grupos de medicamentos: fármacos antiinflamatorios, fármacos que intentan disminuir la producción

de anticuerpos patógenos y tratamientos que se utilizan para eliminar los anticuerpos patógenos.

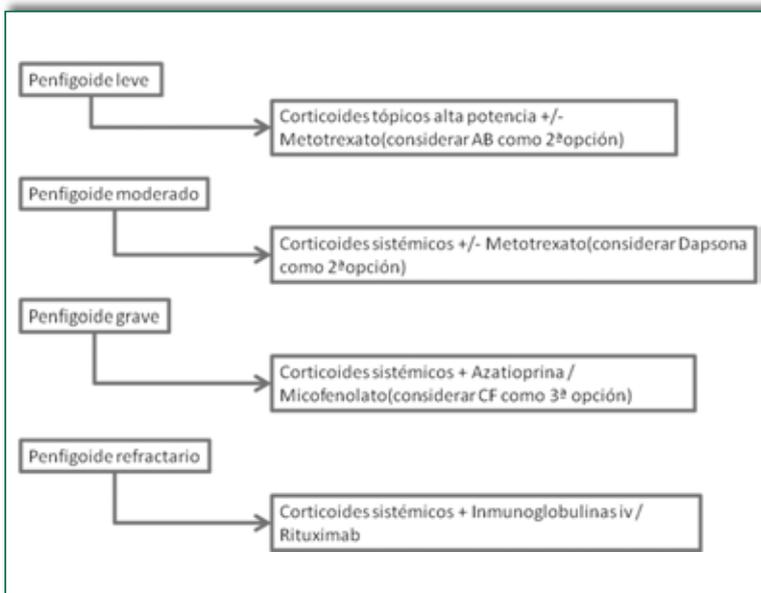
No existen guías de consenso sobre el tratamiento de los pacientes con PA, ya que son pacientes de edad avanzada, con mucha patología asociada y con alta morbimortalidad. Se debe tener en cuenta, que al igual que otras enfermedades autoinmunes, el tratamiento no es curativo, sino que solo puede llegar a suprimir la actividad de la enfermedad.

## Fármacos utilizados en PA

- Corticoides tópicos de alta potencia: Generalmente son el tratamiento de primera elección en un paciente con PA. Se indica en pacientes con clínica leve o moderada, en los que puede ser el único tratamiento necesario.
- Corticoides sistémicos: el tratamiento estándar está entre 0,5 -1 mg/kg/día. En la mayoría de los casos se consideran el tratamiento de elección si la terapia tópica no es suficiente o no puede ser aplicada. Se pueden conseguir remisiones totales y/o persistentes al cabo de unas semanas o meses.
- Tetraciclinas, eritromicina y nicotinamida: Se añaden estos fármacos inmunosupresores cuando la respuesta a la corticoterapia es incompleta o como tratamiento adyuvante (pacientes con una clínica leve o moderada).

La ausencia de efectos secundarios importantes facilita su empleo en personas mayores y en niños.

- Sulfona: Es otro fármaco con efecto antiinflamatorio, ya que es capaz de inhibir la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular. Su uso se restringe a pacientes seleccionados, ya que los efectos secundarios como por ejemplo anemia son muy importantes.
- Metrotexato: Se utiliza junto con los corticoides como tratamiento de primera línea en pacientes con PA. Se utiliza a dosis bajas, junto con corticoides u otros inmunosupresores, pudiendo incrementar la dosis si es necesario. La ventaja que tiene este tratamiento con respecto a otros es su posología, una vez a la semana.
- Otros fármacos inmunosupresores: azatioprina, micofenolato o ciclofosfamida se reservan para casos de PA graves o refractarios al tratamiento convencional.
- Otros tratamientos:
  - Inmunoglobulinas intravenosas: el mecanismo de acción es desconocido, aunque cada vez más son los pacientes tratados con esta terapia con resultados esperanzadores.
  - Rituximab: La utilidad de este fármaco en el control de enfermedades autoinmunes refractarias a otros tratamientos, está siendo demostrada a lo largo de estos últimos años para este tipo de patologías, por lo que cada vez más pacientes se benefician de este tratamiento.
  - Plasmaféresis: Es una técnica costosa, no disponible en la mayoría de centros y por tanto poco utilizada en nuestro medio, incluso para el tratamiento de enfermedades ampollosas autoinmunes de mayor morbilidad.



Algoritmo de tratamiento de PA

## DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollosa crónica actualmente considerada como la expresión cutánea de la hipersensibilidad al gluten. Las lesiones más características son vesículas, pruriginosas sobre las superficies de extensión de los miembros.

## Epidemiología

Dentro de las enfermedades ampollosas, la DH es una patología bastante infrecuente. Suele afectar a pacientes comprendidos entre los 10 y 40 años. Es excepcional en épocas tardías de la vida así como en la infancia. Se ve con más frecuencia en los hombres y se asocia con antecedentes familiares de enfermedad celiaca o dermatitis herpetiforme y en personas con otras enfermedades autoinmunes.

## Etiopatogenia

La DH es una enfermedad autoinmune con la misma base genética que la enfermedad celiaca. En ambas actúa el gluten como desencadenante. Entre los pacientes con DH existen diferentes grados de enteropatía sensible al gluten, que van desde el aplanamiento de las vellosidades intestinales (por atrofia total o subtotal) hasta la presencia de un epitelio con arquitectura morfológicamente normal. Para muchos autores, la DH es la expresión cutánea de la enfermedad celiaca.

La patogenia de la DH se basa en el depósito de IgA en la piel atraído fundamentalmente por interleuquinas tisulares. Este depósito de IgA es producido por linfocitos activados por el gluten. De la misma manera estas interleuquinas atraen a neutrófilos y factores de crecimiento en el tejido lesionado. Cuando se unen los neutrófilos y la IgA, estos se activan produciendo el daño tisular. Esto ocurre de una manera similar en el tejido intestinal, ya que también se deposita IgA en su superficie.

## Aproximación clínica

Los pacientes se quejan de prurito intenso y persistente, a continuación aparecen máculas, pápulas y placas eritematosas o urticariformes junto con vesículas de contenido claro.

La DH es una erupción intensamente pruriginosa y, por ello, las excoiaciones son tan comunes. Dado el efecto del rascado, raras veces, se aprecian las lesiones primarias (vesículas y placas urticariales), siendo más frecuentes las lesiones costrosas y/o excoiativas, que dificultan el diagnóstico.

La distribución es simétrica predominando en la cara de extensión de los codos y las rodillas, los glúteos y el cuero cabelludo. Otras localizaciones

a considerar son la espalda, el rostro, abdomen, axilas e ingles. Rara vez afecta a mucosas.

El curso de la enfermedad es crónico, alternando fases de mejoría y empeoramiento. La ingesta de gluten y/o yodo pueden desencadenar la actividad de la enfermedad.

Estos pacientes presentan con frecuencia otras enfermedades autoinmunes. En un elevado porcentaje se asocia con enfermedad celiaca activa. En estos enfermos pueden aparecer situaciones histológicas muy dispares; desde atrofia de vellosidades con clínica muy florida y limitante hasta la ausencia de síntomas. También se ha asociado a tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus, anemia perniciosa y linfomas intestinales.

## Aproximación diagnóstica

De la misma manera que en casos anteriores, la clínica puede orientar al diagnóstico, sobre todo en pacientes con prurito intenso acompañando a una erupción polimorfa y simétrica en zonas de extensión.

En estos pacientes también se debe realizar una biopsia de la lesión para determinar el alcance histológico de la enfermedad. En la zona propia de la lesión se pueden observar neutrófilos en la papila dérmica con depósitos de fibrina, edema, y ocasionalmente eosinófilos; mientras que en la zona perilesional se pueden visualizar depósitos de IgA con disposición granular en la papila dérmica. Estos depósitos se determinan mediante técnicas como la IFD o IFI.

En algunos casos es aconsejable realizar una biopsia de intestino, observándose atrofia parcial de las vellosidades y en el resto una infiltración linfocitaria en la lámina propia.

## Aproximación terapéutica

El tratamiento fundamental es la retirada del gluten de la dieta. Este sencillo, que no simple hecho, puede llevarnos al control de la enfermedad. La respuesta al tratamiento puede mantenerse de meses a años. La reintroducción del gluten en la dieta se suele asociar a la reaparición de síntomas.

Para el tratamiento sintomático se han probado distintas opciones. El fármaco de elección para la DH es la dapsona. Su acción se centra básicamente en una inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos, así como en una disminución del ataque de éstos a las células de unión del endo-

telio. En personas con predisposición al déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es conveniente determinar con anterioridad los niveles de esta enzima para evitar crisis de anemia hemolítica. Existen otros tratamientos alternativos para el control de los síntomas como por ejemplo la sulpirida o la sulfometopiridacina.

## DERMATOSIS AMPOLLOSA IGA LINEAL

Esta enfermedad vesículo-ampollosa, que tal como su nombre indica presenta depósitos lineales de IgA a lo largo de la membrana basal. La incidencia es relativamente baja alcanzando entre 0,2-0,5 casos por millón. Se trata , junto con la DH, de la enfermedad ampollosa más frecuente en la infancia, conocida antiguamente como «dermatosis ampollosa crónica de la infancia».

### Etiopatogenia

Para el desarrollo de la enfermedad hace falta una predisposición genética; la presencia de determinados haplotipos (HLA-B8, HLA-CW7 Y HLA-DR3) sobre los que actúan determinados estímulos desencadenantes, frecuentemente el uso de determinados fármacos como la vancomicina.

### Aproximación clínica

El cuadro clínico clásico cursa con lesiones polimorfas maculosas, papulosas o en placas, eritematosas y edematosas. Estas lesiones suelen alcanzar gran tamaño y pueden llegar a formar vesículas y ampollas con contenido claro bastante pruriginosas. Puede verse la aparición de nuevas ampollas alrededor de otras en resolución.

Las lesiones iniciales más frecuentes se localizan en zonas periorificiales, para luego extenderse. Suele afectar mucosas con mucha frecuencia.

Existen otras regiones afectadas como el tronco, con mayor afectación de mucosas, que suele aparecer en pacientes adultos. En ocasiones la presentación únicamente es oral y perioral.

En muchos pacientes, sin embargo, puede observarse una clínica que puede ser totalmente indistinguible de una DH, o de un pénfigoide ampollosa.

### Aproximación diagnóstica

La dermatosis ampollosa IgA lineal es una enfermedad típicamente de la infancia por lo que si aparecen lesiones polimorfas maculares, vesículas o ampollas en mucosas y regiones periorificiales en niños; debemos pensar en esta entidad clínica. Así mismo hay que realizar exámenes de microscopía óptica y de inmunofluorescencia.

Histológicamente se observan ampollas subepidérmicas, con infiltrado en su interior y en la dermis de neutrófilos y eosinófilos. Estos hallazgos pueden ser totalmente indistinguibles

de los de una DH, PA, epidermolisis ampollosa adquirida, o un lupus eritematoso sistémico (LES) ampollosa, y la histología por sí sola es incapaz de diferenciar entre estas enfermedades.

LA IFD evidencia depósitos de IgA lineal a lo largo de la membrana basal con o sin presencia de complemento.

### Aproximación terapéutica

Si se conoce la causa desencadenante, debe ser apartada del enfermo. La mayoría de los pacientes se pueden controlar con corticoides tópicos y/o sulfona oral. En casos refractarios al tratamiento pueden ser necesario el uso de corticoides orales o inmunosupresores.

## Bibliografía

- **Suárez-Fernández R et al.** Manejo práctico de las enfermedades ampollosas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 441-55.
- **Campos Domínguez M et al.** Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollosas subepidérmicas autoinmunes. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(8):485-502.
- **Castellanos Íñiguez AA y Guevara Gutiérrez E.** Pénfigo vulgar. *Dermatología Rev Mex* 2011;55(2):73-83
- **Pitarch G, et al.** Tratamiento de pénfigo vulgar grave resistente con rituximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97(1): 48-51.
- **Fuertes de Vega I, et al.** Penfigoide ampollosa: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.10.022>
- **Vergara Hernández J, et al.** Dermatitis herpetiforme. *Semergen.* 2004; 30(6): 279-85.
- **I. Fuertes et al.** Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(9): 699-705.

## Concesión del Premio "Panorama" 2013

El 29 de octubre de 2013 se reunió en Madrid el Jurado que otorga los Premios PANORAMA 2013, constituido en esta ocasión por las siguientes personalidades:

- **Carmen Peña López.** *Presidenta del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España*
- **Antonio R. Martínez Fernández.** *Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.*
- **Josep María Ventura Ferrero.** *Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.*
- **Teresa Tejerina Sánchez.** *Presidenta de la Sociedad Española de Farmacología.*
- **Ramón Palop Baixauli.** *Jefe de la Unidad de Apoyo a la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*
- **Luis Amaro Cendón.** *Tesorero del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España y Director de Panorama Actual del Medicamento.*
- **Francisco Zaragoza García.** *Vocal Nacional de Investigación y Docencia del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.*
- **Santiago Cuéllar Rodríguez.** *Responsable del Departamento de Acción Profesional del*

*Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, editor científico de Panorama Actual del Medicamento y Secretario del Jurado.*

Tras la discusión de los méritos de cada uno de los medicamentos estudiados, se acordó la concesión del premio PANORAMA 2013 al siguiente medicamento:

**IPILIMUMAB (YERVOY®),** de los laboratorios BRISTOL MYERS SQUIBB, por su aportación al tratamiento de las formas avanzadas y metastásicas del melanoma maligno, incrementando significativamente la supervivencia de los pacientes frente a las terapias previamente disponibles; asimismo, por incorporar una nueva ruta farmacológica potencialmente útil en otras formas de cáncer, tales como de pulmón, de riñón o de próstata.

El ipilimumab fue autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos que han recibido tratamiento anterior. Se trata de un anticuerpo monoclonal que impide la acción del Antígeno 4 de los Linfocitos T Citotóxicos (CTLA-4), el cual es un



regulador negativo de la activación de los linfocitos, por lo que el efecto del ipilimumab se traduce en la activación y proliferación de linfocitos T, así como de su infiltración tumoral, lo que provoca la destrucción de las células tumorales.

El ipilimumab es un anticuerpo completamente humano de isotipo IgG<sub>1k</sub> y de origen recombinante, obtenido a partir de cultivos de células de mamíferos (ovocitos de hámster). El desarrollo de este medicamento se basó en el hecho de que el melanoma es uno de los cánceres con mayor actividad inmunogénica, por lo que el ipilimumab está enfocado a potenciar las respuestas inmunológicas antitumorales naturales. En concreto, el ipilimumab interfiere en el proceso de interacción entre el CTLA-4 y las moléculas B7 (CD80/CD86) portadas por las *células presentadoras de antígenos*. Esto conduce a una potenciación de los linfocitos T debido al bloqueo de la modulación inhibitoria promovida por la interacción CTLA-4/B7, todo ello sin que se hayan observado modificaciones en la frecuencia de linfocitos T CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>, ni en la expresión de otros marcadores de subpoblaciones linfocitarias (CD89, CD25, HLS-DR, etc.). En definitiva, el empleo de ipilimumab no parece provocar una sobreestimulación generalizada del comportamiento de los linfocitos T.

Su eficacia clínica ha quedado claramente demostrada en términos de prolongación de la vida de los pacientes. En concreto, la mediana de supervivencia en un reciente meta-análisis de ensayos clínicos fue de 18,8 meses, entre 4 y 7 meses más que el resto de las alternativas de quimio o inmunoterapia actualmente disponibles. Los datos del principal ensayo clínico muestran

porcentajes de supervivencia con ipilimumab solo del 41% a 12 meses, del 18% a 24 meses y del 9,5% a 36 meses.

Atendiendo a su condición de agente innoestimulante, su perfil toxicológico es complejo e importante, resaltando sobre todo la diarrea como efecto más frecuente y grave, que puede obligar a suspender el tratamiento. No obstante, la mayoría de los efectos adversos responde al tratamiento médico o a la suspensión de la administración de ipilimumab.

Debe tenerse presente que el melanoma es el tumor maligno cutáneo más importante en razón de su pronóstico, ya que es el responsable de más del 90% de las muertes asociadas a cánceres cutáneos. Por otro lado, el promedio de supervivencia del melanoma en estadio avanzado es de 8-11 meses, sin que ninguna de las terapias actualmente disponibles mejore de forma significativa la supervivencia global. Por lo tanto, puede considerarse al ipilimumab como un significativo avance en este campo, en el que unos pocos meses de vida ganados (entre 4 y 7) deben ser valorados favorablemente, ante las muy limitadas expectativas de vida de los pacientes con melanoma maligno avanzado que ha progresado tras al menos un tratamiento previo.

Finalmente, debe considerarse también el aspecto farmacológico, que añade una nueva vía de ataque en estas condiciones, facilitando la respuesta inmunológica propia del organismo frente a las células tumorales. Más allá de su autorización en melanoma avanzado, también está siendo objeto de ensayos clínicos, entre otros, en cáncer de pulmón, de próstata y de riñón, con resultados preliminares esperanzadores.

## Bibliografía

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, van Baardewijk M, Ouwens MJ, Kotapati S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Overall Survival Comparing 3 mg/kg Ipilimumab with Alternative Therapies in the Management of Pretreated Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma. *Oncologist*. 2012 Oct 10. [Epub ahead of print]
- European Medicines Agency. *European Public Assessment Report (EPAR)*. Tervoy. EMA/430055/2011; EMEA/H/C/002213. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 13 de noviembre de 2012).
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratiqos A, Pehamberger H, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer*. 2012; **48(15)**: 2375-90.
- García Díez A. Terapéutica farmacológica de los cánceres cutáneos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 307-20.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; **363(8)**: 711-23.
- Patel SP, Woodman SE. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2011; **5**: 489-95.

## 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 <sup>1</sup>
<b>Alogliptina</b>	Vipidia	Takeda	19/9/13	A10BH	Diabetes mellitus de tipo 2
<b>Mercaptamina</b>	Procysbi	Raptor	6/9/03	A16AA	Cistinosis <b>(H)</b>
<b>Células mononucleares autólogas activadas</b>	Provenge	Dendreon	6/9/13	L03AX	Cáncer de próstata
<b>Alentuzumab</b>	Lemtrada	Genzyme	12/9/13	L04AA	Esclerosis múltiple
<b>Dabrafenib</b>	Tafinlar	Glaxo Smith Kline	26/8/13	L01XE	Melanoma
<b>Regorafenib</b>	Stivarga	Bayer	26/8/13	L01XE	Cáncer colorrectal
<b>Pomalidomida</b>	Pomalidomida Celgene	Celgene	5/8/13	L04AX	Mieloma múltiple <b>(H)</b>
<b>Lomitapida</b>	Lojuxta	Aageron	31/7/13	C10AX	Hipercolesterolemia <b>(E)</b>
<b>Virus Ankara modificado</b>	Imvanex	Bavarian Nordic	31/7/13	J07BX	Profilaxis de viruela
<b>Lipegfilgrastim</b>	Lonquex	Teva	25/7/13	L03AA	Neutropenia
<b>Vismodegib</b>	Erivedge	Roche	12/7/13	L01XX	Carcinoma de células basales <b>(C)</b>
<b>Ponatinib</b>	Iclusing	Ariad	11/7/13	L01XE	Leucemia mieloide/linfoide <b>(H)</b>
<b>Condrocitos autólogos</b>	Maci	Genzyme	27/3/13	M09AX	Fractura de cartílago
<b>Dextrometorfano/ Quinidina</b>	Nuedexta	Jenson	24/6/13	N07XX	Afecto pseudomulbar en adultos
<b>Avanafil</b>	Spedra	Vivus	21/6/13	G04BE	Disfunción eréctil
<b>Enzalutamida</b>	Xtandi	Astellas	21/6/13	L02BB	Cáncer de próstata

<sup>1</sup> H= Medicamento huérfano; C= Autorizado condicionalmente; E= Autorizado en condiciones excepcionales

# NUEVOS FÁRMACOS

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	GT	Indicación autorizada <sup>1</sup>
<b>Elvitegravid/ Cobicistat/ Emtricitabina/ Tenofovir</b>	Stribild	Gilead	24/5/13	J05AR	VIH/SIDA
<b>Bosutinib</b>	Bosulif	Pfizer	27/3/13	L01XE	Leucemia mieloide crónica <b>(H) (C)</b>
<b>Ocriplasma</b>	Jetrea	ThromboGenics	13/3/13		Tracción vitreomacular
<b>Pertuzumab</b>	Perjeta	Roche	4/3/13	L01XC	Cáncer de mama
<b>Nalmefeno</b>	Selincro	Lundbeck	25/2/13	N07BB	Alcoholismo crónico
<b>Colestilan</b>	BindRen	Mitsubishi	21/1/13	V03AE	Hiperfosfatemia
<b>Insulina degludec</b>	Tresiba	Novo Nordisk	21/1/13	A10AE	Diabetes mellitus
<b>Florbetapir (<sup>18</sup>F)</b>	Amyvid	Lilly	14/1/13	V09AX	Diagnóstico por imagen
<b>Meningococo serotipo B</b>	Bexsero	Novartis	14/1/13	J07AH	Vacuna frente a meningococo
<b>Pegloticasa</b>	Krystexxa	Savient	8/1/13	M04AX	Gota
<b>Mirabegron</b>	Betmiga	Astellas	20/12/12	G04BD	Incontinencia urinaria (urgencia)
<b>Bromelaína</b>	Nexobrid	Teva	18/12/12	D03BA	Debridamiento de escaras <b>(H)</b>
<b>Linaclotida</b>	Constella	Almirall	26/11/12	A03A	Síndrome del colon irritable
<b>Dapagliflozina</b>	Forxiga	Bristol-Myers Squib/ AstraZeneca	12/11/12	A10BX	Diabetes mellitus tipo 2
<b>Alipogen Tiparvec</b>	Glybera	UniQure	25/10/12	C10AX	Deficiencia de lipoproteína familiar <b>(H) (E)</b>
<b>Brentuximab</b>	Adcetris	Takeda	25/10/12	L01XC	Linfoma de Hodgkin <b>(H) (C)</b>
<b>Crizotinib</b>	Xalkori	Pfizer	23/10/12	L01XE	Cáncer de pulmón no microcítico <b>(C)</b>
<b>Decitabina</b>	Dacogen	Janssen Cilag	20/9/12	L01BC	Leucemia mieloide aguda en adultos <b>(H)</b>
<b>Axitinib</b>	Inlyta	Pfizer	3/9/12	L01XE	Carcinoma de células renales
<b>Catridecacog</b>	NovoThirteen	Novo Nordisk	3/9/12	B02BD	Deficiencia congénita de Factor XIII
<b>Teduglutida</b>	Revertive	Nycomed	30/8/12	A16AX	Síndrome del intestino corto <b>(H)</b>

<sup>1</sup> **H**= Medicamento huérfano; **C**= Autorizado condicionalmente; **E**= Autorizado en condiciones excepcionales

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	GT	Indicación autorizada <sup>1</sup>
<b>Ceftarolina, fosamil</b>	Zinforo	AstraZeneca	23/8/12	J01DI	Infecciones bacterianas
<b>Cobre (<sup>64</sup>Cu), cloruro</b>	Cuprymina	Sparkle	23/8/12	V09	Radiomarcador
<b>Ruxolitinib</b>	Jakavi	Novartis	23/8/12	L01XE	Trastornos mieloproliferativos <b>(H)</b>
<b>Ivacaftor</b>	Kalydeco	Vertex	23/7/12	R07AX	Mucoviscidosis (fibrosis quística) <b>(H)</b>
<b>Perampanel</b>	Fycampa	Eisai	23/7/12	N03AX	Epilepsia parcial
<b>Ferumoxitol</b>	Rienso	Takeda	15/6/12	B03	Anemia por insuficiencia renal
<b>Pixantrona</b>	Pixuvri	CTI	10/5/12	L01DB	Linfoma no Hodgkin <b>(C)</b>
<b>Pasireotida</b>	Signifor	Novartis	24/4/12	H01CB	Enfermedad de Cushing <b>(H)</b>
<b>Meningococo serotipos A, C, W135 e Y</b>	Nimenrix	GlaxoSmithKline	20/4/12	J07AH	Vacuna frente a meningococo
<b>Ulipristal<sup>2</sup></b>	Esmya	Preglem	23/2/12	G03AD	Leiomioma
<b>Vandetanib</b>	Caprelsa	AstraZeneca	17/2/12	L01XE	Cáncer de tiroides <b>(C)</b>
<b>Vemurafenib</b>	Zelboraf	Roche	17/2/12	L01XE	Melanoma metastático
<b>Virus gripales A/ H5N1 inactivados</b>	Vepacel	Baxter	17/2/12	J07BB	Vacuna antigripal prepandémica A/ H5N1
<b>Azilsartán</b>	Edarbi/Ipreziv	Takeda	15/12/11	C09CA	Hipertensión arterial
<b>Tafamidis</b>	Vyndaquel	Pfizer	16/11/11	N07XX	Amiloidosis transtiretina <b>(H) (E)</b>
<b>Dexmedetomidina</b>	Dexdor	Orion	16/9/11	N05CM	Sedación en UCI
<b>Everolimus<sup>3</sup></b>	Votubia	Novartis	2/9/11	L01XE	Astrocitoma <b>(H) (C)</b>
<b>Telavancina</b>	Vibativ	Astellas	2/9/11	J01XA	Neumonía nosocomial
<b>Metiltionio, cloruro</b>	Proveblue	Provepharm	6/5/11	V03AB	Metahemoglobinemia
<b>Tegafur + Gimeracilo + Oteracilo</b>	Teysono	Taiho	14/3/11	L01BC	Cáncer de estómago
<b>Pirfenidona</b>	Esbriet	Intermune	28/2/11	L04AX	Fibrosis pulmonar idiopática <b>(H)</b>

<sup>1</sup> **H**= Medicamento huérfano; **C**= Autorizado condicionalmente; **E**= Autorizado en condiciones excepcionales

<sup>2</sup> Comercializado como Ellaone®, como anticonceptivo de emergencia.

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	GT	Indicación autorizada <sup>1</sup>
<b>Conestat alfa</b>	Ruconest	Pharming Group	28/10/10	B02AB	Angioedema hereditario
<b>Regadenoson</b>	Rapiscan	Rapidscan	6/9/10	C01EB	Visualización de la perfusión miocárdica
<b>Ofatumumab</b>	Arzerra	Glaxo (grupo)	19/4/10	L01XC	Leucemia linfocítica crónica <b>(H) (C)</b>
<b>Amifampridina</b>	Firdapse	Biomarin	23/12/09	N07XX	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton <b>(H) (E)</b>
<b>Catumaxomab</b>	Removab	Fresenius	20/4/09	L01XC	Ascitis maligna
<b>Degarelix</b>	Firmagon	Ferring	17/2/09	L02BX	Cáncer avanzado de próstata
<b>Estiripentol</b>	Diacomit	Biocodex	4/1/07	N03AX	Epilepsia mioclónica juvenil <b>(H) (C)</b>

<sup>1</sup> **H**= Medicamento huérfano; **C**= Autorizado condicionalmente; **E**= Autorizado en condiciones excepcionales

<sup>3</sup> Comercializado como Afinitor®, como antineoplásico, y como Certican®, como inmunosupresor,

## MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA EN 2013										
Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	PAM
Ácido 5-aminolevulínico	<i>Ameluz</i>	↑					♣♣	Queratosis actínica	Allergan	367
Acilidinio, bromuro	<i>Eklira/Bretaris Genuair</i>						♣	EPOC	Almirall	360
Aflibercept	<i>Zaltrap</i>	↑					♣♣	Cáncer colorrectal	Sanofi Aventis	366
Belatacept	<i>Nulojix</i>	↑					♣♣♣	Prevención rechazo renal	Bristol Myers Squibb	366
Condrocitos autólogos	<i>ChondroCelect</i>	↑				↑	♣♣♣	Lesiones articulares	Tigenix	363
Cromo [ <sup>51</sup> Cr], edetato	<i>Cromo (<sup>51</sup>Cr) EDTA GE Healthcare</i>	↑					♣♣	Diagnóstico renal	Ge Healthcare	365

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 (Continuación)**

**MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS  
EN ESPAÑA EN 2013**

Principio activo	Medicamento	A	B	C	D	E	F	Indicación principal	Laboratorio	PAM
Desvenlafaxina	<i>Pristiq</i>						♣♣	Depresión	Pfizer	367
Erbio [ <sup>169</sup> Er], citrato	<i>Citrato de Erblio [<sup>169</sup>Er] coloidal CIS Bio</i>	↑					♣♣	Oligoartritis	CIS Bio	365
Eribulina	<i>Halaven</i>	↑	↑				♣♣	Cáncer de mama	Eisai	367
Fampridina	<i>Fampyra</i>	↑					♣♣	Esclerosis múltiple	Biogen	367
Fidaxomicina	<i>Dificlir</i>	↑	↑				♣♣	Diarrea por <i>C. difficile</i>	Astellas	360
Gaxilosa	<i>LacTEST</i>	↑	↑		↑		♣♣	Diagnóstico hipolactasia	Ferrer Internacional	360
Glicopirronio, bromuro	<i>Seebri Breezhaler</i>						♣	EPOC	Novartis	363
Ingenol, mebutato	<i>Picato</i>	↑	↑				♣♣	Queratosis actínica	Leo	366
Lixisenatida	<i>Lyxumia</i>			↑			♣♣♣	Diabetes mellitus de tipo 2	Sanofi Aventis	367
Melatonina	<i>Circadin</i>		↑	↑			♣♣	Insomnio	Juste	362
Rilpivirina	<i>Edurant</i>			↑			♣♣	Infección por VIH	Janssen Cilag	361
Somatorelina	<i>GHRH Ferring</i>			↑			♣♣	Diagnóstico hipofisario	Ferring	360
<b>Ulipristal</b>	<b><i>Esmya</i></b>						♣	<b>Miomas uterinos</b>	<b>Gedeon Richter</b>	<b>368</b>

- 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 **valo-**

**ración provisional** de la innovación realizada en función de la **evidencia clínica públicamente disponible hasta ese momento**, lo que no prejuzga, en ningún caso, el potencial desarrollo de nuevas indicaciones clínicas ni la posible aparición de aspectos desfavorables (efectos adversos graves previamente desconocidos, interacciones, etc.).

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

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

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

- **Evidencia clínica:** mediante estudios controlados específicamente diseñados y desarrollados para

demostrar lo que pretende ser un avance o mejora sobre la terapia estándar.

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

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

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

Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio
A. Tracto alimentario y metabolismo	Fidaxomicina	Dificlir	Astellas
	Lixisenatida	Lyxumia	Sanofi Aventis
D. Terapia dermatológica	Ingenol, mebutato	Picato	Leo
G. Terapia genitourinaria	Ulipristal	Esmya	Gedeon Richter
J. Antiinfecciosos, uso sistémico	Rilpivirina	Edurant	Janssen Cilag
L. Antineoplásicos y terapia inmunomoduladora	Ácido 5-aminolevulínico	Ameluz	Allergan
	Aflibercept	Zaltrap	Sanofi Aventis
	Belatacept	Nulojix	Bristol Myers Squibb
	Eribulina	Halaven	Eisai
M. Sistema musculoesquelético	Condrocito autólogos	ChondroCelect	Tigenix
N. Sistema nervioso	Desvenlafaxina	Pristiq	Pfizer
	Fampridina	Fampyra	Biogen
	Melatonina	Circadin	Juste

**MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2013, POR GRUPOS TERAPEUTICOS (Cont.)**

R. Aparato respiratorio	Acidinio, bromuro	Eklira/Bretaris Genuair	<i>Almirall</i>
	Glicopirronio, bromuro	Seebri Breezhaler	<i>Novartis</i>
V. Varios	Cromo [ <sup>51</sup> Cr], edetato	Cromo ( <sup>51</sup> Cr) EDTA GE Healthcare	<i>GE Healthcare</i>
	Erbio [ <sup>169</sup> Er], citrato	Citrato de Erbio [ <sup>169</sup> Er] coloidal CIS Bio	<i>CIS Bio</i>
	Somatorelina	Ferring	<i>GHRH Ferring</i>
	Gaxilosa	LacTEST	<i>Ferrer Internacional</i>

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

Laboratorio	Principio activo	Medicamento
Allergan	Ácido 5-aminolevulínico	<i>Ameluz</i>
Almirall	Acidinio, bromuro	<i>Eklira/Bretaris Genuair</i>
Astellas	Fidaxomicina	<i>Dificlir</i>
Biogen	Fampridina	<i>Fampyra</i>
Bristol Myers Squibb	Belatacept	<i>Nulojix</i>
CIS Bio	Erbio [ <sup>169</sup> Er], citrato	<i>Citrato de Erbio (<sup>169</sup>Er) coloidal CIS Bio</i>
Eisai	Eribulina	<i>Halaven</i>
Ferrer Internacional	Gaxilosa	<i>LacTEST</i>
Ferring	Somatorelina	<i>GHRH Ferring</i>
GE Healthcare	Cromo [ <sup>51</sup> Cr], edetato	<i>Cromo (<sup>51</sup>Cr) EDTA GE Healthcare</i>
Gedeon Richter	Ulipristal	<i>Esmya</i>
Janssen Cilag	Rilpivirina	<i>Edurant</i>
Juste	Melatonina	<i>Circadin</i>
Leo	Ingenol, mebutato	<i>Picato</i>
Novartis	Glicopirronio, bromuro	<i>Seebri Breezhaler</i>
Pfizer	Desvenlafaxina	<i>Pristiq</i>
Sanofi Aventis	Aflibercept	<i>Cáncer colorrectal</i>
	Lixisenatida	<i>Diabetes mellitus de tipo 2</i>
Tigenix	Condrocitos autólogos	<i>ChondroCelect</i>

**FE DE ERRATAS**

Por un error, se indicó en el anterior número de *Panorama Actual del Medicamento* (367), en la sección de *Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España*, que el nombre comercial de **Fampridina** era Lyxumia® (página 874), cuando en realidad es **Fampyra**® (tal como aparece correctamente indicado en la página 882). La denominación comercial de **Lyxumia**® corresponde al medicamento **Lixisenatida**, descrito en el mismo número de *Panorama Actual del Medicamento* (pp. 883-892).

## ULIPRISTAL

ESMYA® (Gedeon Richter)

### MIOMA UTERINO

Los fibroides, leiomiomas o, simplemente, miomas uterinos son tumores benignos que se desarrollan en las paredes del útero a partir de las células musculares lisas del mismo. Tienen un carácter monoclonal (se originan a partir de una única célula) y son hormono-dependientes, especialmente de los estrógenos. Por consiguiente, la drástica reducción de los niveles hormonales sexuales tras la menopausia determina la pérdida de su principal estímulo, aunque algunos miomas pueden seguir creciendo en volumen tras la menopausia y provocar importantes complicaciones para la mujer.

Se trata del tipo de tumor más común del tracto reproductor en la mujer premenopáusica, hasta el punto de que puede estar presente en el 20-40% de estas mujeres y se estima que aproximadamente la mitad de las mujeres tiene algún mioma hacia los 50 años. La mayoría de ellos, afortunadamente, son asintomáticos y solo requieren su supervisión clínica periódica (en el caso de haber sido detectados en alguna revisión ginecológica) para determinar si ha habido algún crecimiento en volumen o en la forma. Los miomas son infrecuentes en mujeres menores de 20 años y son más comunes en aquellas de raza negra que en las de raza blanca.

La mayoría de los miomas son asintomáticos, pero cuando los síntomas aparecen pueden llegar a provocar importantes molestias y complicaciones en la mujer, provocando hemorragias uterinas eventualmente graves, anemia, congestión pélvica y abdominal, incontinencia urinaria de urgencia o incluso infertilidad.

Su origen etiológico es desconocido, aunque su crecimiento está claramente influenciado por los estrógenos. En tanto que los niveles de estos se mantengan (edad fértil), posiblemente los miomas seguirán creciendo (generalmente, de forma lenta). Tras la menopausia, como se ha indicado, el crecimiento suele enlentecerse o incluso detenerse por completo, pero en algunas mujeres pueden seguir creciendo hasta alcanzar un tamaño ciertamente grande (pueden llegar a pesar más de dos kilos) ocupando todo el volumen del útero, distorsionándolo y desplazando a otros órganos del abdomen. En mu-

chos casos puede haber más de un mioma, generalmente de diferente tamaño.

Según su localización en el útero, hay **miomas miometriales** (en la pared muscular del útero), **submucosos** (bajo la superficie del revestimiento uterino), **subserosos** (bajo la cubierta más externa del útero) y **pediculados** (en forma de tallo o de pedículo presente en la parte más externa o más interna del útero; es decir, "hacia fuera" o "hacia dentro").

El tratamiento procede cuando el o los miomas presentes alcanzan un tamaño grande o provocan trastornos significativos a la mujer, en especial cuando hay hemorragias uterinas grandes (lo que determina la presencia de anemia), infertilidad o incontinencia urinaria de urgencia. El tratamiento de elección es la eliminación (ablación) quirúrgica del mioma (*miomectomía*) que, en ocasiones, puede llegar a hacer aconsejable la extracción completa del útero (*histerectomía*). En aquellos casos donde el síntoma único o claramente predominante es la hemorragia uterina, se suele recurrir a la ablación selectiva del endometrio. La miomectomía suele ser procedimiento elegido para las mujeres que desean tener hijos, ya que por lo general se puede preservar la capacidad de procrear; no obstante, en este caso, conviene tener en cuenta que pueden crecer más miomas después de la miomectomía. Finalmente, la *embolización de las arterias uterinas* permite evitar el riego de sangrado asociado al mioma, así como limitar la viabilidad de éste, induciendo su encogimiento e incluso su degeneración; también es utilizado con frecuencia en aquellas mujeres que quieren mantener intacta su fertilidad.

A nivel farmacológico, se han empleado varios tipos de agentes con el fin de frenar el crecimiento de los miomas e, incluso, intentar su eliminación sin recurrir a la cirugía. Sin embargo, hasta el momento no se ha conseguido este objetivo y tan solo se utiliza el tratamiento farmacológico para reducir algo el tamaño del tumor y limitar las complicaciones que éste produce en la mujer, pero siempre como un acondicionamiento para la cirugía. Básicamente, se utilizan productos que reducen o antagonizan los efectos hormonales femeninos sobre el crecimiento del mioma. En este sentido, se emplean, **análogos de gonadorelina** (hormona liberadora de gonadotropinas, *GnRH*), como la leuprorelina o la triptore-

lina, que son eficaces en la reducción de la hemorragia uterina y de la anemia, y que son capaces de reducir modestamente el volumen del mioma y del propio útero. Se usan durante 3-6 meses, ya que su continuidad provocaría un cuadro de menopausia prematura y brusca, con todos los síntomas y complicaciones (incluso exacerbadas) de ésta.

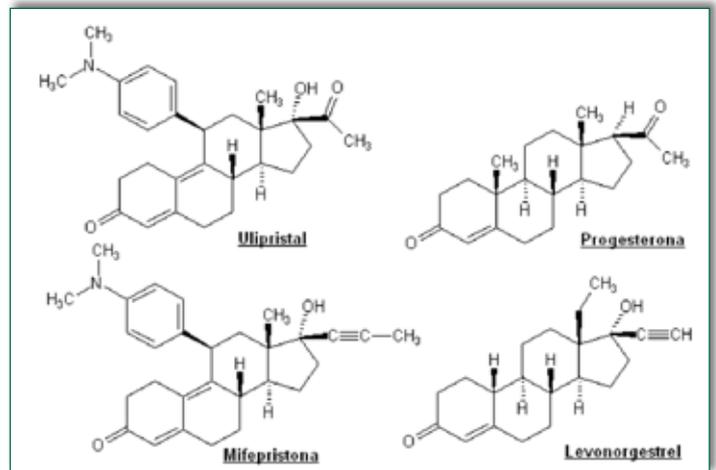
También se utilizan **progestágenos** por diversas vías. La inyección intramuscular de medroxiprogesterona de liberación lenta produce acciones duales (estimuladoras o inhibitorias) sobre el crecimiento celular del mioma. Los dispositivos intrauterinos (DIU) que liberan progestágeno reducen la pérdida de sangre menstrual asociada con los miomas induciendo la atrofia del endometrio y la reducción del tamaño del mioma uterino. Una reciente revisión (*Sangkomkamhang, 2013*) ha confirmado la eficacia de estos últimos, observando en cambio que los progestágenos orales no reducen el tamaño del mioma ni los síntomas relacionados con el mismo.

Otra revisión con meta-análisis (*Tristán, 2012*), ha concluido que la **mifepristona** (un agente antiprogestágeno utilizado en la inducción del aborto terapéutico) es capaz de reducir la menorragia y mejorar la calidad de vida relacionada con los miomas. Sin embargo, no parece reducir el volumen del mioma.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona (*selective progesterone receptor modulator, SPRM*), un tipo de sustancias que ejercen efectos agonistas parciales o antagonistas sobre los receptores de progesterona, en los diversos tejidos. Ha sido autorizado el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

Los moduladores selectivos de los receptores de progesterona parecen actuar a varios niveles diferentes en relación a los miomas uterinos. De un lado, al interactuar con los receptores de progesterona en las células musculares lisas de los miomas son capaces de inhibir la proliferación de estas células e incluso inducir su apoptosis, pero sin afectar a las células normales del miometrio. Por otro lado, ejercen un efecto directo sobre el endometrio, deteniendo la hemorragia de forma rápida tras la instauración del tratamiento. Adicionalmente, reducen la secreción de gonadotropinas e inhiben la ovulación, todo ello manteniendo los niveles de estrógenos en niveles



moderados, equivalentes a los que corresponden a la fase folicular media.

La acción sobre el endometrio consiste en cambios histológicos que se traducen en un epitelio inactivo o débilmente proliferativo, con una dilatación quística prominente de las glándulas, con efectos epiteliales de tipo estrogénico (mitóticos) y progestagénico (secretorios) añadidos. Este tipo de cambios se manifiesta en el 60% de las pacientes tratadas y revierten tras la finalización del tratamiento con ulipristal; un 10-15% experimentan un engrosamiento del endometrio, que también suele revertir al finalizar el tratamiento.

El ulipristal se une a los receptores de progesterona con una afinidad seis veces mayor que la propia progesterona. Además, presenta una cierta afinidad por los receptores de glucocorticoides (1,5 veces mayor que los ligandos endógenos), aunque no se aprecian efectos antiglucocorticoides significativos. Su afinidad frente a receptores androgénicos es mínima (20%) y carece prácticamente de efectos sobre los receptores estrogénicos o mineralcorticoides.

## ASPECTOS MOLECULARES

El ulipristal es un derivado sintético de la 19-norprogesterona, estrechamente relacionada con la mifepristona, otro modulador de receptores de progesterona. *In vivo*, sin embargo, ulipristal tiene una actividad antiglucocorticoide mucho más débil que la de la mifepristona, en parte como resultado de las diferencias de actividad de varios de sus metabolitos activos.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del ulipristal en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante dos ensayos clínicos principales de fase III, doblemente ciegos (y doblemente enmascarado, uno de ellos), controlados con placebo o con un comparador activo (leuprorelina). Las dosis empleadas de ulipristal fueron de 5 o 10 mg/24 horas, por vía oral; por su parte, el comparador activo consistió en inyecciones intramusculares de leuprorelina, en dosis de 3,75 mg, una vez al mes.

El primero de los estudios fue realizado sobre 242 mujeres (88% blancas, con una mediana de edad de 41,6 años y una mediana del índice de masa corporal, IMC, de 25,3) con miomas uterinos sintomáticos de 3 a 10 cm de tamaño e indicación de cirugía, con metrorragias y anemia (niveles de hemoglobina inferiores a 10,2 g/dl), y con una puntuación PBAC<sup>1</sup> por encima de 100 (mediana de 330-386, según los grupos). Todas las mujeres estaban siendo tratadas concomitantemente con hierro oral (equivalente a 80 mg de Fe<sup>2+</sup>). Como variables coprimarias se determinaron el porcentaje de mujeres que experimentaron una reducción significativa de la hemorragia uterina (definida con una puntuación PBAC inferior a 75 al final del tratamiento) y una reducción del volumen de los miomas, determinado mediante RMN.

Los resultados mostraron un porcentaje de mujeres respondedoras (PBAC < 75) del 91,5% (Ulipristal 5 mg; U5), 92,5% (U10) y 18,8% (Placebo, Pbo), siendo la diferencia media entre los tratamientos activos y el placebo de 72,7 puntos porcentuales (U5; CI<sub>95%</sub> 55,1 a 83,2; p < 0,001) y de 73,7 (U10; CI<sub>95%</sub> 56,2 a 84,0; p < 0,001). El porcentaje de mujeres con amenorrea al final del tratamiento fue del 73,4% (U5), 81,7% (U10) y 6,3% (Pbo), mientras que el de mujeres con tasas de hemoglobina mayores del 12,0% y con valores de hematocrito superiores al 36% fueron del 85,3% (U5), 89,4% (U10) y 77,1% (Pbo). Por su parte, el porcentaje de pacientes que

experimentaron una reducción de al menos un 25% del volumen uterino fueron del 34,1% (U5), 28,2% (U10) y 6,4% (Pbo), mientras que el de aquellas que vieron reducido en el menos un 25% el volumen de sus miomas fueron del 41,2% (U5), 41,3% (U10) y 17,8% (Pbo), siendo la variación mediana del volumen de los miomas de -21,2% (U5; CI<sub>95%</sub> -36,1 a -8,2; p > 0,002), de -12,3% (U10; CI<sub>95%</sub> -33,0 a -5,2; p > 0,006) y de +3,0% (Pbo).

El segundo de los estudios, comparativo con leuprorelina, fue realizado sobre 307 mujeres con similares características fisiopatológicas que en el anterior (85% blancas, mediana de 40,4 años y de IMC de 25,5) y con una puntuación mediana PBAC de 271-297. Se observó que el porcentaje de mujeres respondedoras (PBAC < 75) fueron del 89,1% (leuprorelina, LR), 90,3% (U5) y 97,9% (U10). El porcentaje de mujeres con amenorrea al final del tratamiento fue del 75,3% (U5), 89,5% (U10) y 80,4% (LR), mientras que el de mujeres con tasas de hemoglobina mayores del 12,0% y con valores de hematocrito superiores al 36% fueron del 76,3% (U5), 77,7% (U10) y 76,3% (LR). Por su parte, el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos un 25% del volumen uterino fueron del 57% (U5), 50% (U10) 91% (LR), mientras que el de aquellas que vieron reducido en el menos un 25% el volumen de sus tres miomas mayores fueron del 76% (U5), 87% (U10) y 86% (LR), siendo la variación mediana del volumen de los miomas de -35,5% (U5), -42,1% (U10) y -53,5% (LR).

Desde el punto de vista de la seguridad, los eventos adversos registrados durante los ensayos clínicos fueron, en general, leves o moderados, sin que fuese preciso suspender el tratamiento por este motivo. La mayoría de ellos estuvo claramente relacionada con el perfil farmacológico, siendo los más comunes: amenorrea, engrosamiento endometrial y sofocos.

Fueron más comunes que con placebo el engrosamiento endometrial (>16 mm), presente en el 10,5% (U5), 7,1% (U10) y 2,1% (Pbo); cefalea (4,2% U5; 10,2% U10; 4,2% Pbo), dolor/tensión mamaria (2,1% U5; 6,1% U10; 0,0% Pbo) e hipotiroidismo (2,1% U5; 4,1% U10; 0,0% Pbo). En el estudio comparativo con leuprorelina (LR), entre los eventos adversos con una incidencia superior al 3% fueron más comunes con la dosis de ulipristal 5 mg que con leuprorelina 3,75 mg: fatiga (4,1% U5; 6,8% U10; 3,0% LR), dismenorrea (4,1% U5; 4,9% U10; 2,0% LR), dolor pélvico (3,1% U5; 4,9% U10; 3,0% LR), dolor/tensión mamaria (4,1% U5; 1,0% U10; 2,0% LR), estreñimiento (3,1% U5; 1,9% U10; 1,0% LR), nasofaringitis (6,2% U5; 3,9% U10; 2,0% LR) y dolor

<sup>1</sup> Se trata de una evaluación semiobjetiva de la **pérdida de sangre medida por el método del registro pictórico (Pictorial Blood Loss Assessment Chart, PBAC)**. Consiste en cuantificar el grado de impregnación de sangre en las compresas o en los tampones femeninos, para determinar las pérdidas de sangre producidas a través de la vagina. La técnica consiste en cuantificar el número de tampones y compresas utilizado, dándoles a cada tampón el valor 1, 5 y 10, y a cada compresa 1, 5 y 20, según estén leve, moderada o completamente impregnados. La presencia de coágulos se cuantifica con 1 punto si estos tienen, al menos, un tamaño de entre 1-1,5 cm. Una puntuación mayor de 100 indica menorragia.

de espalda (4,1% U5; 2,9% U10; 4,0% LR). Por el contrario, fueron más frecuentes con leuprorelina: sofocos (25,8% U5; 24,3% U10; 65,3% LR), cefalea (25,8% U5; 18,4% U10; 28,7% LR), náuseas (25,8% U5; 24,3% U10; 65,3% LR), dolor abdominal (3,1% U5; 8,7% U10; 8,9% LR), vómitos (1,0% U5; 1,0% U10; 4,0% LR), gripe (2,1% U5; 1,9% U10; 5,0% LR), espasmos musculares (2,1% U5; 1,9% U10; 3,0% LR), acné (0,0% U5; 4,9% U10; 5,0% LR) e insomnio (2,1% U5; 1,9% U10; 5,0% LR).

## ASPECTOS INNOVADORES

El ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona (*selective progesterone receptor modulator, SPRM*), un tipo de sustancias que ejercen efectos agonistas parciales o antagonistas sobre los receptores de progesterona, en los diversos tejidos. Ha sido autorizado recientemente para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. Anteriormente (2009), había sido autorizado para la anticoncepción de emergencia (*Ellaone*®).

Los moduladores selectivos de los receptores de progesterona parecen actuar a varios niveles diferentes en relación a los miomas uterinos. De un lado, al interactuar con los receptores de progesterona en las células musculares lisas de los miomas son capaces de inhibir la proliferación de estas células e incluso inducir su apoptosis, pero sin afectar a las células normales del miometrio. Por otro lado, ejercen un efecto directo sobre el endometrio, deteniendo la hemorragia de forma rápida tras la instauración del tratamiento. Adicionalmente, reducen la secreción de gonadotropinas e inhiben la ovulación, todo ello manteniendo los niveles de estrógenos en niveles moderados, equivalentes a los que corresponden a la fase folicular media.

Los ensayos clínicos disponibles indican que el ulipristal fue estadísticamente superior al placebo y no inferior a la leuprorelina, su comparador activo "natural", en términos de reducción de la hemorragia uterina y la anemia asociada a los miomas, aunque la dosis de 5 mg/24 h de ulipristal oral fue inferior a la de 3,75 mg de leuprorelina IM, con respecto a la reducción de los miomas de mayor tamaño (76% vs. 86% de los pacientes experimentaron una reducción de al menos un 25% en el volumen de los tres miomas más grandes), siendo la variación mediana del

volumen de los miomas de -35,5% para el ulipristal (5 mg) y -53,5% para la leuprorelina. También fue inferior a la leuprorelina con respecto a la reducción del volumen uterino global, aunque ello no parece que afectase a corto plazo (6 meses) a la actuación quirúrgica posterior, objetivo último de este tipo de tratamientos. En este sentido, el porcentaje de pacientes que no fueron intervenidos durante los seis meses siguientes al tratamiento de tres meses con ulipristal o leuprorelina fue similar (47%).

El perfil de seguridad del ulipristal es aceptable, con efectos leves o moderados, previsibles de acuerdo a sus características farmacológicas, siendo los más comunes la amenorrea, el engrosamiento endometrial y los sofocos. En este sentido, puede ser comparable al de la leuprorelina, aunque ésta se asocia con una frecuencia algo mayor a sofocos, náuseas, dolor abdominal, vómitos, acné e insomnio; por el contrario, fueron más frecuentes con ulipristal 5 mg el engrosamiento del endometrio, dismenorrea, fatiga, dolor/tensión mamaria y estreñimiento. En particular, el engrosamiento del endometrio llegó a ser relevante (>16 mm de espesor) en el 11% de las pacientes tratadas con ulipristal 5 mg vs. 1% con leuprorelina; aunque, en principio, dicho engrosamiento es de carácter reversible, debería ser objeto de seguimiento clínico si persiste durante más de tres meses.

Atendiendo a los niveles de respuesta terapéutica y su incidencia de efectos adversos, se ha optado por recomendar la autorización de la dosis de 5 mg de ulipristal, excluyendo la de 10 mg, igualmente eficaz pero peor tolerada.

Algunos autores (*Hoellen, 2013*) consideran que el ulipristal, en contraste con otros tratamientos farmacológicos anteriores, mantiene el efecto sobre el volumen de los miomas varios meses después de haber finalizado el tratamiento y, en consecuencia, para dichos autores, mejoraría las expectativas quirúrgicas. Por otro lado, se ha sugerido que los análogos de la GnRH, como la leuprorelina, pueden provocar que la cápsula del mioma se endurezca, haciéndola más difícil de reseca (*Duhan, 2013*).

Sea como fuere, es prematuro por el momento valorar el impacto a medio y largo plazo del ulipristal sobre la actuación quirúrgica relacionada con los miomas, así como el papel potencial en el retraso del diagnóstico de hiperplasia de endometrio o en la aparición de adenocarcinomas. Con todo, el nuevo medicamento emerge como una alternativa farmacológica más, útil para pacientes con miomas uterinos que hayan sido enfocadas hacia la cirugía; sin embargo, no modifica el esquema terapéutico actual de este tipo de cuadros patológicos. Asimismo, sus-

tituir 3 inyecciones IM (1 al mes) con los análogos de GnRH, por un tratamiento diario oral de tres meses no puede considerarse necesariamente más útil para asegurar la adherencia al tratamiento, algo que solo podría determinarse con datos procedentes de estudios de tipo *naturalístico*.

Por otro lado, tampoco farmacológicamente puede considerarse al ulipristal como cabeza de serie de ninguna línea farmacológica o estructural nueva (su antecedente inmediato en ambos aspectos es la mifepristona, aunque las indicaciones terapéuticas difieren).

## Bibliografía

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Duhan N. Advances in management of uterine myomas. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013; 5: 12-22.
- European Medicines Agency. Esmya. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/119961/2012; EMA/H/C/002041. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Hoellen F, Griesinger G, Bohlmann MK. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(15): 2079-85. doi: 10.1517/14656566.2013.825607.
- Sangkomkamhang U, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol B. Progestágenos o sistemas intrauterinos que liberan progestágeno para los miomas uterinos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 2. Art. No.: CD008994. DOI: 10.1002/14651858.CD008994
- Tristan M, Orozco L, Steed A, Ramírez-Morera A, Stone P. Mifepristona para los miomas uterinos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 8. Art. No.: CD007687. DOI: 10.1002/14651858.CD007687

## VALORACIÓN

<b>ULIPRISTAL</b> ▷ ESMYA® (Gedeon Richter)	
<b>Grupo Terapéutico (ATC):</b> G03XB. TERAPIA GENITOURINARIA. Hormonas sexuales y moduladores genitales: antiprogestágenos.	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.	
<b>Condiciones de conservación y dispensación:</b> - R: Requiere receta médica - CPD: Visado de inspección - INSNS: Incluido en la oferta del SNS - AR: Aportación reducida - C: Caducidad inferior a cinco años.	
<b>VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN.</b> No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.	♣

### FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio	Año
Ulipristal	Ellaone <sup>2</sup>	HRA Pharma	2009

### COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste <sup>3</sup>
Ulipristal (oral)	5 mg/24 h	527,16 €
Leuprorelina (im)	3,75 mg/mes	408,30 €
Triptorelina (im)	3,75 mg/mes	491,67 €

<sup>2</sup> Con la indicación de anticoncepción oral de emergencia.

<sup>3</sup> Tres meses de tratamiento.

## 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.
<b>Apitolisib (GDC-0980)</b>	<b>Genentech</b>	<b>Apitolisib es un inhibidor altamente selectivo de la clase I de las quinasas PI3K and mTOR, que ha demostrado en ensayos preclínicos actividad sobre varios modelos de cáncer.</b>
Baricitinib (LY-3009104)	Lilly	Baricitinib es un inhibidor de tirosina-proteín quinasa JAK1/JAK2 que se está ensayando en el tratamiento de la artritis reumatoide
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 está siendo evaluado como tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
Buparlisib (NVP-BKM-120)	Novartis	Buparlisib es un inhibidor de las señales dependientes de PI3K de algunos tumores. En modelos animales ha inhibido el crecimiento y metástasis tumorales de algunos tipos de tumores sólidos.
Daratumumab	Genmab	Daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 que se está estudiando para el tratamiento del mieloma múltiple
Delamanid (OPC-67683)	Otsuka	Delamanid es un nuevo fármaco contra la tuberculosis que inhibe la síntesis del ácido micólico y tiene una alta actividad sobre cadenas multifármaco resistentes de <i>M. tuberculosis</i>
Dovitinib	Novartis	Dovitinib es una pequeña molécula inhibidora de multikinasa, que produce respuestas citotóxicas y citostáticas en diversos tumores.
Drisapersen	Prosenia/ GlaxoSmith Kline	Drisapersen es un inhibidor del gen codificador de la proteína distrofina estudiado como monoterapia para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne
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.
Eteplirsén	Sarepta Therapeutics	Eteplirsén es un nuevo fármaco de la generación de los oligonucleótidos antisentido que se muestra eficaz en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD).
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.

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

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Niraparib (MK-4827)	Merck	Niraparib es un nuevo potente inhibidor de PARP-1 y PARP-2 (poli [ADP-ribosa] polimerasa), que se encuentra en fase III de ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de ovario y mama.
Nonacog beta pegol (N9-GP, NN-7999)	Novo Nordisk	Nonacog beta pegol es un factor IX recombinante glucopegilado de prolongada vida media desarrollado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B.
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 actividad 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 <i>Pomalyst</i>	<i>Celgene Corporation</i>	Pomalidomida es un análogo de talidomida indicado para el tratamiento del mieloma múltiple
Refametinib	GSK	Refametinib se está estudiando por su capacidad de inhibir selectivamente la MEK 1/2, implicada en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, como melanomas, cáncer de páncreas y colon.
Remimazolam (CNS-7056)	Paion AG	Remimazolam es un agonista del sitio de benzodiazepina del receptor GABA A de acción ultra corta para tratamientos anestésicos/sedativos
Rindopepimut	Celldex	Rindopepimut está siendo evaluado (estudio de fase III) como tratamiento potencial para glioblastoma multiforme, un tipo común de tumor cerebral.
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 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
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 (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*<sup>1</sup> que asegura el libre movimiento de estas medicinas dentro de la Unión Europea y el acceso a los mercados. La regulación (EC) n° 1394/2007 también establece el nuevo *Comité en Terapias avanzadas (CAT)*<sup>2,3</sup>, 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
<b>Epitelio corneal humano autólogo ampliado ex vivo conteniendo células progenitoras de membrana amniótica</b>	<b>Tratamiento de la deficiencia de células progenitoras en oftalmología</b>	<b>Ingeniería tisular</b>	<b>24/10/2013</b>
Células progenitoras mesenquimales autólogas derivadas de médula ósea, pretratadas con melatonina	Tratamiento de la isquemia miocárdica crónica con disfunción ventricular izquierda	Ingeniería tisular	31/07/2013
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 la isquemia miocárdica crónica con disfunción ventricular	Ingeniería tisular	24/07/2013
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
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> genéticamente modificado para secretar oncoproteínas de células de carcinoma de Merkel	Tratamiento del carcinoma de células de Merkel	Terapia génica	30/04/2013
Linfocitos naturales alogénicos de donantes, enriquecidos con el antígeno específico de células T CD4+ y CD8+ usando el sistema CliniMACS Cytokine Capture	Tratamiento de infecciones refractarias a la terapia	Terapia celular somática	30/04/2013
Virus Epstein Barr (EBV) específico de linfocitos T	Tratamiento de los tumores asociados a EBV	Terapia celular somática	20/03/2013
Células de islotes pancreáticos encapsuladas en alginato	Tratamiento de la diabetes tipo 1	Terapia celular somática	20/03/2013

<sup>1</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394/reg\\_2007\\_1394\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf)

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

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

## PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)

Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
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 amiotrófica	Terapia celular somática	17/01/2013
Cadenas atenuadas Ty21 de <i>Salmonella typhi</i> portando el plásmido pVax10-VEGFR-2	Tratamientos de tumores sólidos con o sin metástasis	Terapia génica	12/12/2012
Células autólogas derivadas de músculo esquelético	Reparación de las deficiencias del esfínter anal externo en pacientes con incontinencia fecal	Ingeniería tisular	12/12/2012

<sup>1</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394/reg\\_2007\\_1394\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf)

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

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

## NUEVOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

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

## NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (EMA)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Proteína de fusión recombinante ligada con albúmina al factor VIIa de coagulación	Tratamiento de la deficiencia congénita del factor VII	CSL Behring GmbH	D: 07/10/2013
Mexiletina	Tratamiento de alteraciones miotónicas	Agenzia Industrie Difesa-Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare	D: 07/10/2013
L-Pyr-L-Glu-L-Gln-L-Leu-L-Glu-L-Arg-L-Ala-L-Leu-L-Asn-L-Ser-L-Ser	Tratamiento de la sarcoidosis	Araim Pharma Europe Ltd	D: 07/10/2013
Ácido zoledrónico	Tratamiento de síndromes dolorosos	Axsome Therapeutics Limited	D: 07/10/2013
Ácido 3,5-diiodotiropropiónico	Tratamiento del síndrome de Allan-Herndon-Dudley	CATS Consultants GmbH	D: 07/10/2013

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

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Naproxcinod	Tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne	NicOx	D: 07/10/2013
Oligonucleótido antisentido dirigido a la mutación 508delta de CFTR	Tratamiento de fibrosis quística	ProQR Therapeutics BV	D: 07/10/2013
Bromelaina purificada <i>NexBrid</i>	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)
3-cloro-4-fluorofenil-[4-fluoro-4-[[[5-metilpirimidin-2-ilmetil] amino] metil] piperidin-1il] metanona	Tratamiento del síndrome de Rett	Neurolix, Inc.	D: 25/10/2013
Anticuerpo PEGilado recombinante anti PcrV Fab' de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tratamiento de la fibrosis quística con infección hepática por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KaloBios Pharmaceuticals, Inc.	D: 25/10/2013
TXA127	Tratamiento del síndrome agudo de radiación	US Biotest, Inc.	D: 25/10/2013
Flubendazol	Tratamiento de la onchocerciasis por <i>Onchocerca volvulus</i>	Janssen Research & Development, LLC	D: 23/10/2013
Ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico	Tratamiento del síndrome de X Frágil	Neuren Pharmaceuticals, Ltd	D: 23/10/2013
Anticuerpo monoclonal humano IgG1k	Tratamiento de la esclerosis sistémica	MedImmune	D: 16/10/2013
Anticuerpo monoclonal humano contra interleukina humana 13 (IL-13)	Tratamiento de la esofagitis eosinofílica	Novartis Pharmaceuticals Corporation	D: 16/10/2013
Ibrutinib	Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenstrom	Pharmacyclics, Inc.	D: 15/10/2013
Idelalisib	Tratamiento de diversas formas de linfoma	Gilead Sciences, Inc	D: 15/10/2013
Isavuconazonium	Tratamiento de la zigomicosis	Astellas	D: 25/10/2013
mTOR kinasa inhibidor (CC-223)	Tratamiento del carcinoma hepatocelular	Celgene Corporation	D: 16/10/2013
Olaparib	Tratamiento del cáncer de ovario	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	D: 16/10/2013
Oleifosfolina	Tratamiento de la leishmaniasis	Dafra Pharma International nv	D: 25/10/2013

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

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Tigeciclina	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Cempra Pharmaceuticals, Inc.	D: 25/10/2013
Trametinib <i>Mekinist</i>	Tratamiento de los grados IIb a IV de melanoma	GlaxoSmithKline, LLC	D: 20/12/2010 A: 29/05/2013
Dabrafenib <i>Tafinlar</i>	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

\* La designación de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada y no implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la autorización de comercialización. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo pueden ser evaluados una vez que la solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada.

## PUBLICACIONES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS

### A) Instituciones y redes españolas

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

– INSTITUTO DE ENFERMEDADES RARAS:

[http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras\\_presentacion.jsp](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](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](http://www.imserso.es/imserso_01/index.htm)

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER)

[www.enfermedades-raras.org](http://www.enfermedades-raras.org)

– ASOCIACIONES DE PACIENTES EN ESPAÑA:

[http://www.feder.org.es/asociaciones\\_listado.php](http://www.feder.org.es/asociaciones_listado.php)

### B) Instituciones y redes europeas

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

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000034.jsp&url=menus/special\\_topics/special\\_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&url=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jsenabled=true)

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

[http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy/index\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm)

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

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

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

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

### C) Otras instituciones y redes internacionales

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

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

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

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

## Nuevos medicamentos en España

### DESCRIPCIÓN

#### A04AA: ANTIEMÉTICOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE SEROTONINA (5HT3)

##### ONDANSETRON

Medicamentos:

##### SETOFILM EFG (NORGINE DE ESPAÑA)

6762295	R	DH	CPD	AR	EFG	4 MG 10 COMPRIMIDOS	22,21 €
6762325	R	DH	CPD	AR	EFG	8 MG 10 COMPRIMIDOS	44,41 €

#### C07AB: BETA-BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS CARDIOSELECTIVOS, SOLOS.

##### NEBIVOLOL

Medicamentos:

##### NEBIVOLOL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6693483	R	AR	EFG	5 MG 28 COMPRIMIDOS	7,88 €
---------	---	----	-----	---------------------	--------

#### B01AC: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)

##### ACETILSALICILICO, ACIDO

Medicamentos:

##### ACIDO ACETILSALICILICO RATIO EFG (RATIOPHARM)

6978979	R	TLD	EFG	100 MG 30 COMPRIMIDOS	1,45 €
---------	---	-----	-----	-----------------------	--------

##### ACIDO ACETILSALICILICO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6979006	R	TLD	EFG	100 MG 30 COMPRIMIDOS	1,45 €
---------	---	-----	-----	-----------------------	--------

##### CLOPIDOGREL

Medicamentos:

##### CLOPIDOGREL PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6961346	R	CPD	EFG	75 MG 28 COMPRIMIDOS	16,83 €
6961353	R	CPD	EFG	75 MG 50 COMPRIMIDOS	30,04 €

##### VATOUD EFG (ALTER)

6646823	R	CPD	EFG	75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	16,83 €
6972687	R	CPD	EFG	75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	30,04 €

#### C09BA: ASOCIACIONES DE IECA CON DIURÉTICOS

##### HIDROCLOROTIAZIDA/LISINOPRIL, DIHIDRATO

Medicamentos:

##### LISINOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6931752	R	EFG	20/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS	7,37 €
---------	---	-----	---------------------------	--------

#### C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURÉTICOS

##### VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

##### VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6868706	R	EFG	320/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	23,96 €
6868713	R	EFG	320/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	23,96 €

### 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)

### D01AE: OTROS ANTIFÚNGICOS TÓPICOS

#### CICLOPIROX (DERMATOLÓGICO)

Medicamentos:

#### CICLOPIROX ISDIN (ISDIN)

6969403 R 80 MG/G BARNIZ UÑAS 3 G 11,65 €

#### CICLOPIROX SERRA (SERRA PAMIES)

6973042 R 80 MG/G BARNIZ UÑAS 3 G 11,65 €

### G03AA: COMBINACIONES FIJAS DE ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS

#### DROSPIRENONA/ETINILESTRADIOL

#### CLEODETTE DIARIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

6967058 R EFG 0.02/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) 5,46 €

6967065 R EFG 0.02/3 MG 3 X 28 COMP. RECUBIERTOS (21+7) 16,39 €

#### CLEODETTE EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

6967102 R EFG 0.02/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,46 €

6967119 R EFG 0.02/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 16,39 €

#### CLEOSENSA DIA CLEODETTE DIARIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

#### RIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

6967072 R EFG 0.03/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) 5,46 €

6967096 R EFG 0.03/3 MG 3 X 28 COMP. RECUBIERTOS (21+7) 16,39 €

#### CLEOSENSA EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

6967034 R EFG 0.03/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,46 €

6967041 R EFG 0.03/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 16,39 €

#### LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL

Medicamentos:

#### LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL

#### DIARIO STADA EFG (STADA GENERICOS S.L.)

6977958 R EFG 0.1/0.02 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,93 €

6977965 R EFG 0.1/0.02 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 16,78 €

#### LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL

#### STADA GENERIC EFG (STADA GENERICOS S.L.)

6977972 R EFG 0.1/0.02 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5,93 €

6977989 R EFG 0.1/0.02 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 16,78 €

### G03AC: PROGESTÁGENOS

#### DESOGESTREL

Medicamentos:

#### DESOGESTREL STADA EFG (STADA S.L.)

6935743 R EFG 75 MCG 28 COMPRIMIDOS 4,53 €

6935750 R EFG 75 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS 11,96 €

#### KERIZET EFG (KERN PHARMA)

6932216 R EFG 75 MCG 28 COMPRIMIDOS 4,53 €

6944295 R EFG 75 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS 11,96 €

#### NACREZ EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6922866 R EFG 75 MCG 28 COMPRIMIDOS 4,53 €

6922873 R EFG 75 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS 11,96 €

### G04BD: ANTIESPASMÓDICOS URINARIOS

#### TOLTERODINA

Medicamentos:

#### TOLTERODINA NEO CINFA EFG (CINFA)

6972137 R EFG 4 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA 28,58 €

### G04BE: FÁRMACOS USADOS EN DISFUNCIÓN ERÉCTIL

#### SILDENAFILO

Medicamentos:

#### GALOTAM EFG (NORMON)

6801376 R EXO EFG 50 MG 1 COMPRIMIDO 7,95 €

6801383 R EXO EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS 17,95 €

6801390 R EXO EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS 34,95 €

6801413 R EXO EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS 13,75 €

6801420 R EXO EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS 13,75 €

6801437 R EXO EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS 19,95 €

6801444 R EXO EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS 38,95 €

#### ROSYTONA EFG (ACTAVIS SPAIN S.A.)

6960240 R EXO EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES 23,99 €

6960257 R EXO EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES 47,99 €

6960264 R EXO EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES 21,61 €

6966990 R EXO EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES 43,20 €

#### SILDENAFILO ALTER EFG (ALTER)

6957059 R EXO EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES 52,64 €

6957356 R EXO EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES 46,52 €

#### SILDENAFILO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)

6762127 R EXO EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS 29,00 €

6762165 R EXO EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS 24,99 €

6762172 R EXO EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS 35,00 €

6762189 R EXO EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS 50,00 €

6762233 R EXO EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS 38,00 €

6762240 R EXO EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS 52,00 €

#### SILDENAFILO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)

6889046 R EXO EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS 34,95 €

6889640 R EXO EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS 15,45 €

6889657 R EXO EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS 25,29 €

6889664 R EXO EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS 46,52 €

6889725 R EXO EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS 28,10 €

6889732 R EXO EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS 52,64 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

SILDENAFILO STADA EFG (STADA S.L)

6873878	R	EXO EFG	25 MG 4 COMPRIMIDOS	28,10 €
6873915	R	EXO EFG	50 MG 2 COMPRIMIDOS	14,05 €
6873946	R	EXO EFG	50 MG 4 COMPRIMIDOS	23,42 €
6873953	R	EXO EFG	50 MG 8 COMPRIMIDOS	43,71 €
6874011	R	EXO EFG	100 MG 4 COMPRIMIDOS	26,54 €
6874028	R	EXO EFG	100 MG 8 COMPRIMIDOS	49,95 €

VARDENAFILO

Medicamentos:

VIVANZA (BAYER HISPANIA S.L.)

6976869	R	EXO	10 MG 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,11 €
---------	---	-----	---------------------------------	---------

N02AX: OTROS OPIOIDES

TRAMADOL

Medicamentos:

TRAMADOL RETARD TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)

6970249	R	EFG	100 MG 20 COMP. LIBERACION PROLONGADA	4,15 €
6970256	R	EFG	100 MG 60 COMP. LIBERACION PROLONGADA	12,44 €
6971710	R	EFG	200 MG 20 COMP. LIBERACION PROLONGADA	8,30 €
6971727	R	EFG	200 MG 60 COMP. LIBERACION PROLONGADA	24,90 €
6971734	R	EFG	150 MG 20 COMP. LIBERACION PROLONGADA	6,23 €
6971741	R	EFG	150 MG 60 COMP. LIBERACION PROLONGADA	18,67 €

J01MA: QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS: FLUOROQUINOLONAS

LEVOFLOXACINO

Medicamentos:

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

6965900	R	EFG	500 MG 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,44 €
6965924	R	EFG	500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	26,88 €

N02BE: ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS: ANILIDAS

PARACETAMOL

Medicamentos:

PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA)

6986813	R	EFG	1 G 20 COMPRIMIDOS (TIRAS)	1,90 €
6986820	R	EFG	1 G 40 COMPRIMIDOS (TIRAS)	2,79 €

J05AG: ANTIVIRALES: NO NUCLEÓSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

NEVIRAPINA

Medicamentos:

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

6944493	R	H EFG	200 MG 60 COMPRIMIDOS	153,25 €
---------	---	-------	-----------------------	----------

N02CC: ANTIMIGRAÑOSOS: AGONISTAS SELECTIVOS DE RECEPTORES 5-HT1

RIZATRIPTAN

Medicamentos:

RIZATRIPTAN NORMON EFG (NORMON)

6966693	R	EFG	10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	8,96 €
6966709	R	EFG	10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	26,40 €

RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)

6916810	R	EFG	10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	8,96 €
---------	---	-----	--------------------------------------	--------

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

6837856	R	EFG	10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	8,96 €
---------	---	-----	--------------------------------------	--------

M01AE: ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE ÁCIDO PROPIÓNICO

DEXKETOPROFENO

Medicamentos:

ADOLQUIR EFG (MENARINI)

6975787	R	EFG	25 MG 20 SOBRES GRANULADO	4,00 €
6975794	R	EFG	25 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	4,00 €

DEXKETOPROFENO FERMON EFG (FERMON)

6061879	R	EFG EC	50 MG 100 AMPOLLAS 2 ML	60,23 €
6975763	R	EFG	25 MG 20 SOBRES GRANULADO	4,00 €
6975770	R	EFG	25 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	4,00 €
6983584	R	EFG	50 MG 6 AMPOLLAS 2 ML	5,59 €

N03AF: ANTIEPILÉPTICOS: CARBOXAMIDAS

OXCARBAZEPINA

Medicamentos:

OXCARBAZEPINA CINFA EFG (CINFA)

6985670	R	AR EFG	300 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	22,06 €
6985694	R	AR EFG	600 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	44,16 €

## DESCRIPCIÓN (Continuación)

### N05AX: OTROS ANTIPSICÓTICOS

#### RISPERIDONA

Medicamentos:

RISPERIDONA MYLAN PHARMACEUTICALS EFG  
(MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)  
6954515 R AR EFG CPD75 4 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 15,55 €

### P01BB: ANTIPALÚDICOS: BIGUANIDAS

#### ATOVACUONA/HIDROCLORURO DE PROGUANIL

Medicamentos:

ATOVACUONA/HIDROCLORURO DE PROGUANIL MYLAN EFG  
(MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)  
6972533 R AR EFG 100/250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 26,46 €

### N05BA: ANSIOLÍTICOS: BENZODIAZEPINAS

#### LORAZEPAM

Medicamentos:

LORAZEPAM NORMON EFG (NORMON)  
6987414 P EFG 5 MG 20 COMPRIMIDOS 1,12 €

### R01AA: PREPARADOS NASALES: SIMPATICOMIMÉTICOS, SOLOS

#### OXIMETAZOLINA (NASAL)

Medicamentos:

SINPIR (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)  
7274209 EFP 0.05% NEBULIZADOR NASAL 15 ML 4,75 €

### N06AX: OTROS ANTIDEPRESIVOS

#### VENLAFAXINA

Medicamentos:

VENLAFAXINA RETARD RANBAXYGEN EFG (RANBAXY)  
6959282 R AR EFG 150 MG 30 CAPS LIB PROL (PVC/PVDC-AL) 20,34 €  
6972175 R AR EFG 75 MG 30 CAPS LIB PROL (PVC/PVDC-AL) 10,18 €

### R05X: OTROS PRODUCTOS COMBINADOS PARA EL RESFRIADO

#### KERNGRIP (KERN PHARMA)

COMPOSICIÓN: POR UNIDAD  
CLORFENAMINA MALEATO 4 MG  
FENILEFRINA BITARTRATO DIHIDRA 15,58 MG  
PARACETAMOL 650 MG

Presentaciones:  
6922224 EFP 10 SOBRES 5,46 €

### N06DX: OTROS FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA

#### MEMANTINA

Medicamentos:

MEMANTINA MABO EFG (MABO FARMA)  
6986653 R DH CPD EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS 144,32 €  
6986660 R DH CPD EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS 144,32 €  
MEMANTINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)  
6983935 R DH CPD EFG 5/10/15/20 MG 4 X 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45,24 €

### S01ED: ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS: BETA-BLOQUEANTES

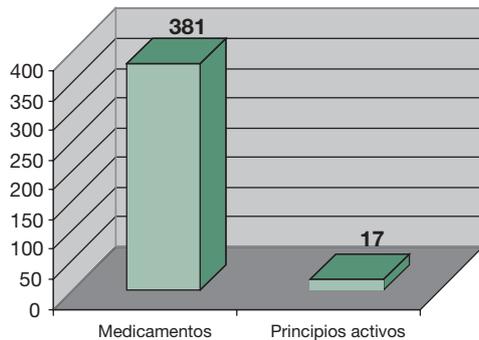
#### DORZOLAMIDA/TIMOLOL

Medicamentos:

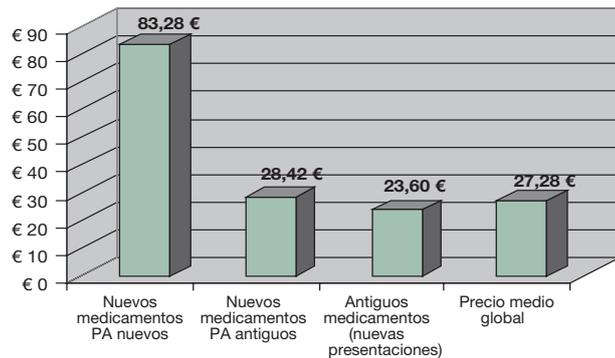
DORZOLAMIDA/TIMOLOL NORMON (NORMON)  
6984253 R 20/5 MG/ML COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 5 ML 12,11 €

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

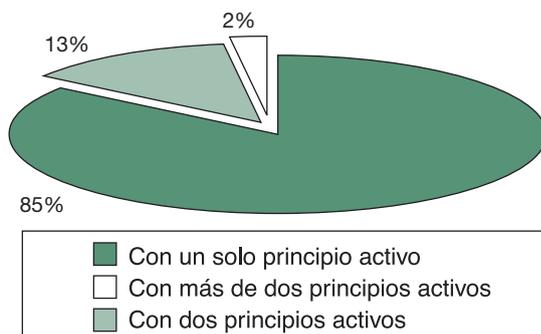
### NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



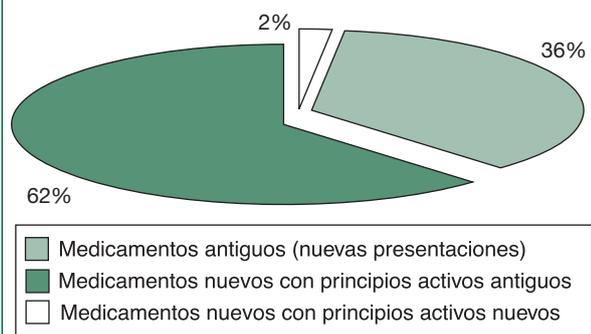
### PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



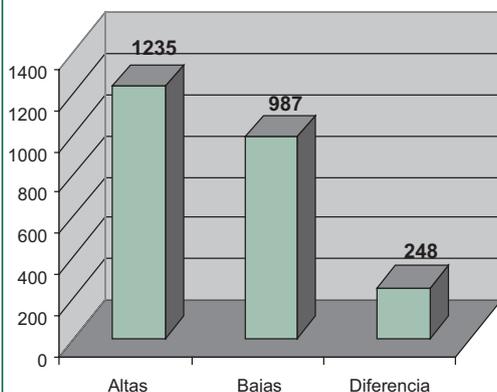
### COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



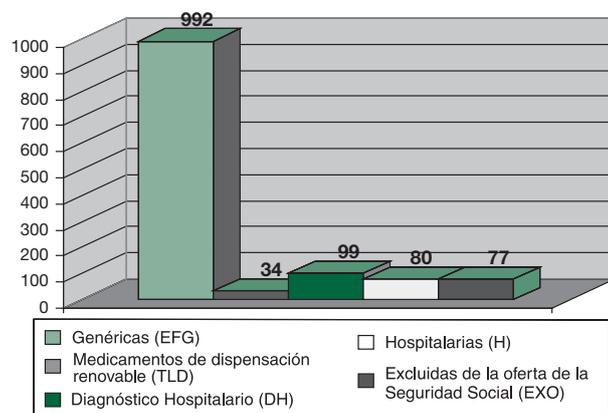
### NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS



### ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES



### PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (NOVIEMBRE 2013)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6978979	ACIDO ACETILSALICILICO RATIO EFG 100 MG 30 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (RATIOPHARM)	B01AC	1,45 €	R	TLD EFG
	6979006	ACIDO ACETILSALICILICO TEVA EFG 100 MG 30 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (TEVA PHARMA S.L.U.)	B01AC	1,45 €	R	TLD EFG
	6975794	ADOLQUIR EFG 25 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MENARINI)	M01AE	4,00 €	R	EFG
	6975787	ADOLQUIR EFG 25 MG 20 SOBRES GRANULADO (MENARINI)	M01AE	4,00 €	R	EFG
NP	6888063	ALERGOLIBER 1 MG/ML SOLUCION ORAL 120 ML (PFIZER)	R06AX	7,12 €	R	
NP	6987049	ALMAX FORTE 1.5 G 16 SOBRES SUSPENSION ORAL (ALMIRALL S.A.)	A02AD	4,95 €		EXO
NP	6947265	AMOXICILINA NORMON EFG 500 MG 20 COMPRIMIDOS (NORMON)	J01CA	4,09 €	R	EFG
NP	6947319	AMOXICILINA NORMON EFG 500 MG 30 CAPSULAS (NORMON)	J01CA	3,43 €	R	EFG
NP	6947272	AMOXICILINA NORMON EFG 500 MG 30 COMPRIMIDOS (NORMON)	J01CA	4,29 €	R	EFG
NP	6947340	AMOXICILINA NORMON EFG 500 MG 20 SOBRES (NORMON)	J01CA	4,00 €	R	EFG
NP	6947357	AMOXICILINA NORMON EFG 500 MG 30 SOBRES (NORMON)	J01CA	4,25 €	R	EFG
NP	6947074	AMOXICILINA PENZA EFG 1 G 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	J01CA	5,60 €	R	EFG
NP	6947081	AMOXICILINA PENZA EFG 1 G 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	J01CA	5,71 €	R	EFG
NP	6947050	AMOXICILINA PENZA EFG 500 MG 20 CAPSULAS (PENSA PHARMA S.A.)	J01CA	2,67 €	R	EFG
NP	6947067	AMOXICILINA PENZA EFG 500 MG 30 CAPSULAS (PENSA PHARMA S.A.)	J01CA	3,43 €	R	EFG
NP	6971659	AMOXICILINA PENZA EFG 750 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	J01CA	5,29 €	R	EFG
NP	6971666	AMOXICILINA PENZA EFG 750 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	J01CA	4,29 €	R	EFG
NP	6947586	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO CINFAMED EFG 500/125 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	J01CR	7,59 €	R	EFG
NP	6935002	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO NORMON EFG 875/125 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01CR	7,48 €	R	EFG
NP	6934982	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO NORMON EFG 875/125 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01CR	11,26 €	R	EFG
NP	6934951	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO NORMON EFG 875/125 MG 20 SOBRES (NORMON)	J01CR	7,49 €	R	EFG
NP	6980392	ARALTER PLUS EFG 320/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	C09DA	23,96 €	R	EFG
	6972533	ATOVAQUONA/HIDROCLORURO DE PROGUANIL MYLAN EFG 100/250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	P01BB	26,46 €	R	AR EFG
NP	6982310	AUGMENTINE 875/125 MG 20 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CR	7,49 €	R	
NP	6982327	AUGMENTINE 875/125 MG 30 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CR	11,26 €	R	
NP	6659724	BINOCRIT 30000 UI 1 JERINGA PRECARGADA 0.75 ML (C/PROT) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	B03XA	230,13 €	FR R	H
NP	6659731	BINOCRIT 40000 UI 1 JERINGA PRECARGADA 1 ML (C/PROT) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	B03XA	296,13 €	FR R	H
NP	6867709	BUDESONIDA PULMICTAN 200 MCG/PULSACION 1 AEROSOL 200 DOSIS (REIG JOFRE)	R03BA	20,25 €	R	TLD AR
NP	6960301	CANADIOL 100 MG 14 CAPSULAS (ESTEVE)	J02AC	12,99 €	R	
NP	6960318	CANADIOL 100 MG 7 CAPSULAS (ESTEVE)	J02AC	6,49 €	R	
NP	6940600	CEFALEXINA NORMON 500 MG 28 CAPSULAS (NORMON)	J01DB	7,90 €	R	
NP	6938058	CEFIXIMA NORMON EFG 200 MG 21 CAPSULAS (NORMON)	J01DD	12,08 €	R	EFG
NP	6940235	CEFUROXIMA NORMON EFG 250 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01DC	4,84 €	R	EFG
NP	6940242	CEFUROXIMA NORMON EFG 250 MG 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01DC	7,26 €	R	EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (NOVIEMBRE 2013) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
NP	6940259	CEFUROXIMA NORMON EFG 250 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01DC	9,68 €	R	EFG
NP	6940273	CEFUROXIMA NORMON EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01DC	9,76 €	R	EFG
NP	6940280	CEFUROXIMA NORMON EFG 500 MG 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01DC	14,64 €	R	EFG
NP	6940297	CEFUROXIMA NORMON EFG 500 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01DC	19,51 €	R	EFG
	6969403	CICLOPIROX ISDIN 80 MG/G BARNIZ UÑAS 3 G (ISDIN)	D01AE	11,65 €	R	
	6973042	CICLOPIROX SERRA 80 MG/G BARNIZ UÑAS 3 G (SERRA PAMIES)	D01AE	11,65 €	R	
NP	6949733	CIPROFLOXACINO ALTER EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS (ALTER)	J01MA	1,58 €	R	EFG
NP	6949771	CIPROFLOXACINO ALTER EFG 750 MG 14 COMPRIMIDOS (ALTER)	J01MA	3,47 €	R	EFG
NP	6956182	CIPROFLOXACINO NORMON EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01MA	1,58 €	R	EFG
NP	6956212	CIPROFLOXACINO NORMON EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01MA	2,31 €	R	EFG
NP	6982624	CIPROFLOXACINO VIR EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)	J01MA	2,31 €	R	EFG
NP	6953396	CLAMOXYL 1 G 20 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CA	5,73 €	R	
NP	6953402	CLAMOXYL 1 G 30 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CA	5,71 €	R	
NP	6956052	CLAMOXYL 250 MG 30 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CA	4,76 €	R	
NP	6956069	CLAMOXYL 500 MG 20 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CA	4,00 €	R	
NP	6956076	CLAMOXYL 500 MG 30 SOBRES (GLAXO SMITHKLINE)	J01CA	4,25 €	R	
NP	6953372	CLAMOXYL 250 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 40 ML (GLAXO SMITHKLINE)	J01CA	1,53 €	R	
NP	6966808	CLAMOXYL MUCOLITICO 500 MG/8 MG 20 CAPSULAS (GLAXO SMITHKLINE)	R05CZ	9,80 €	R	EXO
NP	6966815	CLAMOXYL MUCOLITICO 250/4 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 120 ML (GLAXO SMITHKLINE)	R05CZ	9,93 €	R	EXO
NP	6949726	CLARITROMICINA ALTER EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	J01FA	6,93 €	R	EFG
NP	6937372	CLARITROMICINA NORMON EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01FA	6,93 €	R	EFG
	6967058	CLEODETTE DIARIO EFG 0.02/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	5,46 €	R	EFG
	6967065	CLEODETTE DIARIO EFG 0.02/3 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	16,39 €	R	EFG
	6967102	CLEODETTE EFG 0.02/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	5,46 €	R	EFG
	6967119	CLEODETTE EFG 0.02/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	16,39 €	R	EFG
	6967072	CLEOSENSA DIARIO EFG 0.03/3 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	5,46 €	R	EFG
	6967096	CLEOSENSA DIARIO EFG 0.03/3 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (21+7) (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	16,39 €	R	EFG
	6967034	CLEOSENSA EFG 0.03/3 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	5,46 €	R	EFG
	6967041	CLEOSENSA EFG 0.03/3 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G03AA	16,39 €	R	EFG
	6961346	CLOPIDOGREL PHARMA COMBIX EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AL/AL) (COMBIX S.L.)	B01AC	16,83 €	R	CPD EFG
	6961353	CLOPIDOGREL PHARMA COMBIX EFG 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AL/AL) (COMBIX S.L.)	B01AC	30,04 €	R	CPD EFG

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (NOVIEMBRE 2013) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6935743	DESOGESTREL STADA EFG 75 MCG 28 COMPRIMIDOS (STADA S.L)	G03AC	4,53 €	R	EFG
	6935750	DESOGESTREL STADA EFG 75 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS (STADA S.L)	G03AC	11,96 €	R	EFG
	6983584	DEKXETOPROFENO FERMON EFG 50 MG 6 AMPOLLAS 2 ML (FERMON)	M01AE	5,59 €	R	EFG
	6975770	DEKXETOPROFENO FERMON EFG 25 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (FERMON)	M01AE	4,00 €	R	EFG
	6975763	DEKXETOPROFENO FERMON EFG 25 MG 20 SOBRES GRANULADO (FERMON)	M01AE	4,00 €	R	EFG
	6061879	DEKXETOPROFENO FERMON EFG 50 MG 100 AMPOLLAS 2 ML (FERMON)	M01AE	60,23 €	R	EFG EC
	6984253	DORZOLAMIDA/TIMOLOL NORMON 20/5 MG/ML COLIRIO 1 FRASCO SOLUCION 5 ML (NORMON)	S01ED	12,11 €	R	
NP	6937662	DOXICICLINA NORMON 100 MG 14 GRAGEAS (IBERMEDGEN)	J01AA	3,47 €	R	
NP	6937679	DOXICICLINA NORMON 100 MG 21 GRAGEAS (IBERMEDGEN)	J01AA	5,26 €	R	
NP	6937686	DOXICICLINA NORMON 100 MG 42 GRAGEAS (IBERMEDGEN)	J01AA	7,21 €	R	
NP	6981108	DUPHALAC 10 G 10 STICKS 10 ML (ABBOTT LABORATORIES)	A06AD	2,42 €	R	CPD EXOI
NP	6981092	DUPHALAC 10 G 50 STICKS 15 ML (ABBOTT LABORATORIES)	A06AD	8,23 €	R	CPD EXOI
NP	6940167	ERITROGOBENS 500 MG 30 COMPRIMIDOS (NORMON)	J01FA	7,81 €	R	
NP	6940174	ERITROGOBENS 500 MG 40 COMPRIMIDOS (NORMON)	J01FA	10,41 €	R	
NP	6060100	ESOMEPRAZOL NORMON EFG 40 MG 50 VIALES POLVO (NORMON)	A02BC	204,95 €	R H	EFG EC
NP	6977880	ESOMEPRAZOL SANDOZ EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (FRASCO) (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	A02BC	12,57 €	R	EFG
NP	6602867	FLUIMUCIL COMPLEX 500/200 MG 12 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (ZAMBON)	R05X	6,71 €		EFP
NP	6971482	FUCIDINE 250 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (LEO PHARMA)	J01XC	9,80 €	R	
	6801437	GALOTAM EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (NORMON)	G04BE	19,95 €	R	EXO EFG
	6801444	GALOTAM EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (NORMON)	G04BE	38,95 €	R	EXO EFG
	6801420	GALOTAM EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (NORMON)	G04BE	13,75 €	R	EXO EFG
	6801383	GALOTAM EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (NORMON)	G04BE	17,95 €	R	EXO EFG
	6801376	GALOTAM EFG 50 MG 1 COMPRIMIDO (NORMON)	G04BE	7,95 €	R	EXO EFG
	6801413	GALOTAM EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (NORMON)	G04BE	13,75 €	R	EXO EFG
	6801390	GALOTAM EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (NORMON)	G04BE	34,95 €	R	EXO EFG
NP	6992791	GARGARIL 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR (PUERTO GALIANO)	R02AA	6,24 €		EFP
NP	6878446	INTESTIFALK UNO 9 MG 60 SOBRES GASTRORRESISTENTES (DR FALK PHARMA ESPAÑA)	A07EA	176,72 €	R	TLD AR
NP	6940518	ITRACONAZOL NORMON EFG 100 MG 14 CAPSULAS (NORMON)	J02AC	12,99 €	R	EFG
NP	6970287	ITRACONAZOL NORMON EFG 100 MG 7 CAPSULAS (NORMON)	J02AC	6,49 €	R	EFG
	6932216	KERIZET EFG 75 MCG 28 COMPRIMIDOS (KERN PHARMA)	G03AC	4,53 €	R	EFG
	6944295	KERIZET EFG 75 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS (KERN PHARMA)	G03AC	11,96 €	R	EFG
	6922224	KERNGRIP 10 SOBRES (KERN PHARMA)	R05X	5,46 €		EFP
	6965924	LEVOFLOXACINO ALMUS EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.)	J01MA	26,88 €	R	EFG
	6965900	LEVOFLOXACINO ALMUS EFG 500 MG 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A.)	J01MA	13,44 €	R	EFG
NP	6940143	LEVOFLOXACINO NORMON EFG 500 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01MA	26,88 €	R	EFG
NP	6940136	LEVOFLOXACINO NORMON EFG 500 MG 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	J01MA	13,44 €	R	EFG
	6977958	LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL DIARIO STADA EFG 0.1/0.02 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA GENERICOS S.L)	G03AA	5,93 €	R	EFG
	6977965	LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL DIARIO STADA EFG 0.1/0.02 MG 3 X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA GENERICOS S.L)	G03AA	16,78 €	R	EFG
	6977972	LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL STADA GENERIC EFG 0.1/0.02 MG 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA GENERICOS S.L)	G03AA	5,93 €	R	EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (NOVIEMBRE 2013) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6977989	LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL STADA GENERIC EFG 0.1/0.02 MG 3 X 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (STADA GENERICOS S.L)	G03AA	16,78 €	R	EFG
	6931752	LISINOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA COMBIX EFG 20/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (COMBIX S.L.)	C09BA	7,37 €	R	EFG
NP	6987414	LORAZEPAM NORMON EFG 5 MG 20 COMPRIMIDOS (NORMON)	N05BA	1,12 €	P	EFG
	6062302	LORAZEPAM NORMON EFG 5 MG 500 COMPRIMIDOS (NORMON)	N05BA	18,17 €	P	EFG EC
	6986653	MEMANTINA MABO EFG 10 MG 112 COMPRIMIDOS (MABO FARMA)	N06DX	144,32 €	R	CPD EFG
	6986660	MEMANTINA MABO EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS (MABO FARMA)	N06DX	144,32 €	R	CPD EFG
	6983935	MEMANTINA RATIOPHARM EFG 5/10/15/20 MG 4 X 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	N06DX	45,24 €	R	CPD EFG
NP	6774311	MENOPUR 600 UI 1 VIAL POLVO + 1 JERINGA DISOL 1 ML (FERRING, S.A.U.)	G03GA	188,35 €	FR R	CPD AR
	6922866	NACREZ EFG 75 MCG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	G03AC	4,53 €	R	EFG
	6922873	NACREZ EFG 75 MCG 3 X 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	G03AC	11,96 €	R	EFG
	6693483	NEBIVOLOL TEVA EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C07AB	7,88 €	R	AR EFG
	6944493	NEVIRAPINA TEVA EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	J05AG	153,25 €	R H	EFG
NP	6725948	OLANZAPINA NORMON EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	26,46 €	R	AR EFG CPD75
NP	6725955	OLANZAPINA NORMON EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	53,00 €	R	AR EFG CPD75
NP	6834862	OLANZAPINA NORMON EFG 10 MG 56 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	106,00 €	R	AR EFG CPD75
NP	6055700	OLANZAPINA NORMON EFG 5 MG 500 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	324,33 €	R	EFG EC
NP	6055717	OLANZAPINA NORMON EFG 10 MG 500 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	660,92 €	R	EFG EC
NP	6976807	OLANZAPINA NORMON EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	105,84 €	R	AR EFG CPD75
NP	6976814	OLANZAPINA NORMON EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N05AH	79,38 €	R	AR EFG CPD75
NP	6970904	ORBENIN 500 MG 20 CAPSULAS (GLAXO SMITHKLINE)	J01CF	4,68 €	R	
	6985670	OXCARBAZEPINA CINFA EFG 300 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	N03AF	22,06 €	R	AR EFG
	6985694	OXCARBAZEPINA CINFA EFG 600 MG 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	N03AF	44,16 €	R	AR EFG
	6986813	PARACETAMOL ABAMED EFG 1 G 20 COMPRIMIDOS (TIRAS) (ABAMED PHARMA)	N02BE	1,90 €	R	EFG
	6986820	PARACETAMOL ABAMED EFG 1 G 40 COMPRIMIDOS (TIRAS) (ABAMED PHARMA)	N02BE	2,79 €	R	EFG
NP	6974056	PRODERMA 200 MG 42 CAPSULAS (CANTABRIA)	J01AA	15,83 €	R	
NP	6287194	PROTAMINA HOSPIRA 50 MG 100 VIALES 5 ML (HOSPIRA)	V03AB	88,49 €	FR R	EC
	6954515	RISPERIDONA MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 4 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	N05AX	15,55 €	R	AR EFG CPD75
	6966693	RIZATRIPTAN NORMON EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N02CC	8,96 €	R	EFG
	6966709	RIZATRIPTAN NORMON EFG 10 MG 6 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORMON)	N02CC	26,40 €	R	EFG
	6916810	RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (RATIOPHARM)	N02CC	8,96 €	R	EFG
	6837856	RIZATRIPTAN TEVA EFG 10 MG 2 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02CC	8,96 €	R	EFG

## MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (NOVIEMBRE 2013) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6960240	ROSYTONA EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G04BE	23,99 €	R	EXO EFG
	6960257	ROSYTONA EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G04BE	47,99 €	R	EXO EFG
	6960264	ROSYTONA EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G04BE	21,61 €	R	EXO EFG
	6966990	ROSYTONA EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ACTAVIS SPAIN S.A.)	G04BE	43,20 €	R	EXO EFG
	6762295	SETOFILM EFG 4 MG 10 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORGINE DE ESPAÑA)	A04AA	22,21 €	R	CPD AR EFG
	6762325	SETOFILM EFG 8 MG 10 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (NORGINE DE ESPAÑA)	A04AA	44,41 €	R	CPD AR EFG
	6957356	SILDENAFILO ALTER EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ALTER)	G04BE	46,52 €	R	EXO EFG
	6957059	SILDENAFILO ALTER EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS MASTICABLES (ALTER)	G04BE	52,64 €	R	EXO EFG
	6762233	SILDENAFILO APOTEX EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	G04BE	38,00 €	R	EXO EFG
	6762240	SILDENAFILO APOTEX EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	G04BE	52,00 €	R	EXO EFG
	6762127	SILDENAFILO APOTEX EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	G04BE	29,00 €	R	EXO EFG
	6762165	SILDENAFILO APOTEX EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	G04BE	24,99 €	R	EXO EFG
	6762172	SILDENAFILO APOTEX EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	G04BE	35,00 €	R	EXO EFG
	6762189	SILDENAFILO APOTEX EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	G04BE	50,00 €	R	EXO EFG
	6889046	SILDENAFILO MYLAN EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	G04BE	34,95 €	R	EXO EFG
	6889640	SILDENAFILO MYLAN EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	G04BE	15,45 €	R	EXO EFG
	6889657	SILDENAFILO MYLAN EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	G04BE	25,29 €	R	EXO EFG
	6889664	SILDENAFILO MYLAN EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	G04BE	46,52 €	R	EXO EFG
	6889725	SILDENAFILO MYLAN EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	G04BE	28,10 €	R	EXO EFG
	6889732	SILDENAFILO MYLAN EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	G04BE	52,64 €	R	EXO EFG
NP	6652848	SILDENAFILO SANDOZ EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.)	G04BE	18,00 €	R	EXO EFG
	6874011	SILDENAFILO STADA EFG 100 MG 4 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	G04BE	26,54 €	R	EXO EFG
	6874028	SILDENAFILO STADA EFG 100 MG 8 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	G04BE	49,95 €	R	EXO EFG
	6873946	SILDENAFILO STADA EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	G04BE	23,42 €	R	EXO EFG
	6873953	SILDENAFILO STADA EFG 50 MG 8 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	G04BE	43,71 €	R	EXO EFG
	6873915	SILDENAFILO STADA EFG 50 MG 2 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	G04BE	14,05 €	R	EXO EFG
	6873878	SILDENAFILO STADA EFG 25 MG 4 COMPRIMIDOS (STADA S.L.)	G04BE	28,10 €	R	EXO EFG
	7274209	SINPIR 0.05% NEBULIZADOR NASAL 15 ML (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR)	R01AA	4,75 €		EFP
NP	6615522	STRATTERA 100 MG 28 CAPSULAS (LILLY)	N06BA	121,45 €	R	
NP	6807910	TAMSULOSINA MABO EFG 0.4 MG 30 COMP LIB PROLONGADA (OPA/AL/PVC/AL) (MABO FARMA)	G04CA	12,18 €	R	EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (NOVIEMBRE 2013) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6972137	TOLTERODINA NEO CINFA EFG 4 MG 28 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (CINFA)	G04BD	28,58 €	R	EFG
NP	6970751	TRAMADOL RETARD RATIOPHARM EFG 100 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (RATIOPHARM)	N02AX	4,15 €	R	EFG
NP	6970768	TRAMADOL RETARD RATIOPHARM EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (RATIOPHARM)	N02AX	12,44 €	R	EFG
NP	6970775	TRAMADOL RETARD RATIOPHARM EFG 150 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (RATIOPHARM)	N02AX	6,23 €	R	EFG
NP	6970782	TRAMADOL RETARD RATIOPHARM EFG 150 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (RATIOPHARM)	N02AX	18,67 €	R	EFG
NP	6971031	TRAMADOL RETARD RATIOPHARM EFG 200 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (RATIOPHARM)	N02AX	8,30 €	R	EFG
NP	6971048	TRAMADOL RETARD RATIOPHARM EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (RATIOPHARM)	N02AX	24,90 €	R	EFG
	6970249	TRAMADOL RETARD TEVA EFG 100 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02AX	4,15 €	R	EFG
	6970256	TRAMADOL RETARD TEVA EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02AX	12,44 €	R	EFG
	6971734	TRAMADOL RETARD TEVA EFG 150 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02AX	6,23 €	R	EFG
	6971741	TRAMADOL RETARD TEVA EFG 150 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02AX	18,67 €	R	EFG
	6971710	TRAMADOL RETARD TEVA EFG 200 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02AX	8,30 €	R	EFG
	6971727	TRAMADOL RETARD TEVA EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (TEVA PHARMA S.L.U.)	N02AX	24,90 €	R	EFG
	6868706	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PENZA EFG 320/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	C09DA	23,96 €	R	EFG
	6868713	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PENZA EFG 320/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.)	C09DA	23,96 €	R	EFG
	6646823	VATOUD EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	B01AC	16,83 €	R	CPD EFG
	6972687	VATOUD EFG 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ALTER)	B01AC	30,04 €	R	CPD EFG
	6972175	VENLAFAXINA RETARD RANBAXYGEN EFG 75 MG 30 CAPS LIB PROL (PVC/PVDC-AL) (RANBAXY)	N06AX	10,18 €	R	AR EFG
	6959282	VENLAFAXINA RETARD RANBAXYGEN EFG 150 MG 30 CAPS LIB PROL (PVC/PVDC-AL) (RANBAXY)	N06AX	20,34 €	R	AR EFG
	6976869	VIVANZA 10 MG 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BAYER HISPANIA S.L.)	G04BE	13,11 €	R	EXO
NP	6973974	VIZARSIN EFG 50 MG 1 COMPRIMIDO BUCODISPERSABLE (KERN PHARMA)	G04BE	9,91 €	R	EXO EFG
NP	6973981	VIZARSIN EFG 50 MG 4 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (KERN PHARMA)	G04BE	28,10 €	R	EXO EFG

SIGLAS EMPLEADAS

N: Medicamentos con principio activo nuevo.  
 NP: Nueva presentación.  
 R: Receta.  
 P: Psicótopo (Anexo I del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).  
 A: Psicótopo (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 (NOVIEMBRE 2013)

CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6624173	ACECLOFENACO TOLL PHARMA EFG 100 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TOLL MANUFACTURING	10-2013
6624180	ACECLOFENACO TOLL PHARMA EFG 100 MG 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TOLL MANUFACTURING	10-2013
6641552	AMLODIPINO ABDUG EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (MABO FARMA).....	10-2013
6641545	AMLODIPINO ABDUG EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (MABO FARMA).....	10-2013
6591451	AMLODIPINO ACOST EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
6591437	AMLODIPINO ACOST EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
9008291	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO ACOST EFG 500/125 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.....	10-2013
	(BEXAL FARMACEUTICA)	
6635148	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO ACOST EFG 500/125 MG 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.....	10-2013
	(BEXAL FARMACEUTICA)	
6370582	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO PENZA 250/62.5 MG 500 SOBRES (PENSA PHARMA S.A.).....	10-2013
7721604	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO PENZA EFG 250/62.5 MG 12 SOBRES (PENSA PHARMA S.A.) .....	10-2013
6634974	AMOXICILINA/ACIDO CLAVULANICO PENZA EFG 250/62.5 MG 24 SOBRES (PENSA PHARMA S.A.) .....	10-2013
8517336	ANSIOKEY 200 MG 20 GRAGEAS (INKEYSA S.A.).....	10-2013
9061562	ANTAXONE 50 MG 14 CAPSULAS (ZAMBON).....	10-2013
6556702	ANTAXONE 50 MG 28 CAPSULAS (ZAMBON).....	10-2013
6425534	ANTAXONE 50 MG 500 CAPSULAS (PHARMAZAM).....	10-2013
9061647	ANTAXONE 50 MG SOLUCION ORAL 14 FRASCOS 10 ML (ZAMBON).....	10-2013
6425619	ANTAXONE 50 MG SOLUCION ORAL 20 FRASCOS 10 ML (PHARMAZAM) .....	10-2013
6613207	AXIAGO 10 MG 28 SOBRES GASTRORRESISTENTES (BETA) .....	10-2013
6623565	AZITROMICINA LESVI EFG 200 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 15 ML (LESVI).....	10-2013
6623572	AZITROMICINA LESVI EFG 200 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 30 ML (LESVI).....	10-2013
6216644	CAPROAMIN FIDES 4 G 100 AMPOLLAS 10 ML (ROTTAPHARM S.L.).....	10-2013
6719602	CAPROAMIN FIDES 4 G 5 AMPOLLAS 10 ML (ROTTAPHARM S.L.) .....	10-2013
6499542	CAPTOPRIL PENZA EFG 25 MG 500 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.) .....	10-2013
6632529	CAPTOPRIL PENZA EFG 25 MG 60 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.) .....	10-2013
8188567	CAPTOPRIL+HCTZ PENZA EFG 50/25 MG 30 COMPRIMIDOS (PENSA PHARMA S.A.).....	10-2013
6507667	CLOPIDOGREL FARMA QUALIGEN EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.) .....	10-2013
6902622	CLOPIDOGREL FARMA QUALIGEN EFG 75 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.) .....	10-2013
7324874	CORTIESPEC 0.025% CREMA 30 G (SESDERMA) .....	10-2013
6774502	DAIVONEX 0.005% SOLUCION TOPICA 30 ML (LEO PHARMA) .....	10-2013
6774434	DAIVONEX 0.005% SOLUCION TOPICA 60 ML (LEO PHARMA) .....	10-2013
6924259	DESLOTADINA SANDOZ EFG 0.5 MG/ML SOLUCION ORAL 120 ML (SANDOZ FARMACEUTICA S.A.).....	10-2013
6533482	DICLOFENACO BEXAL EFG 50 MG 40 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (BEXAL.....	10-2013
6186459	DICLOFENACO BEXAL EFG 50 MG 500 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (BEXAL.....	10-2013
7937784	DIGOXINA TEOFARMA 0.25 MG 50 COMPRIMIDOS (TEOFARMA S.R.L (ITALIA)).....	10-2013
8877522	DOXATENSA 2 MG 28 COMPRIMIDOS (VP PHARMA BARU).....	10-2013
8877782	DOXATENSA 4 MG 28 COMPRIMIDOS (VP PHARMA BARU).....	10-2013
6602362	DOXAZOSINA NEO PHARMACIA EFG 4 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION MODIFICADA (PHARMACIA....	10-2013
	GRUPO PFIZER S.L)	
6213919	DOXAZOSINA NEO PHARMACIA EFG 4 MG 500 COMPRIMIDOS LIBERACION MODIFICADA (PHARMACIA..	10-2013
	GRUPO PFIZER S.L)	
6602492	DOXAZOSINA NEO PHARMACIA EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION MODIFICADA (PHARMACIA....	10-2013
	GRUPO PFIZER S.L)	
6639436	ESCITALOPRAM PENZA EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.).....	10-2013

MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (NOVIEMBRE 2013) (Cont.)

CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6032237	ESCITALOPRAM PENSA EFG 5 MG 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PENSA PHARMA S.A.).....	10-2013
6639597	ETINILESTRADIOL+CIPROTERONA DIARIO TEVA EFG 2 MG/35 MCG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS ... (21+7) (TEVA PHARMA S.L.U.)	10-2013
8899319	FERPLEX 40 800 MG 30 VIALES BEBIBLES 15 ML (ITALFARMACO).....	10-2013
6640227	FLUVASTATINA DAVUR EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (DAVUR S.L.).....	10-2013
9643799	FUNGAREST 200 MG 10 COMPRIMIDOS (JANSSEN-CILAG) .....	11-2013
9643874	FUNGAREST 200 MG 30 COMPRIMIDOS (JANSSEN-CILAG) .....	11-2013
9607166	FUNGO ZEUS 200 MG 10 COMPRIMIDOS (ZEUS).....	11-2013
9607241	FUNGO ZEUS 200 MG 30 COMPRIMIDOS (ZEUS).....	11-2013
9388454	GELODROX 20 SOBRES SUSPENSION ORAL 15 ML (FERRER INTERNACIONAL).....	10-2013
6257722	GELODROX 500 SOBRES SUSPENSION ORAL 15 ML (FERRER INTERNACIONAL) .....	10-2013
9712594	GENTAMICINA CEPA 80 MG 1 VIAL 2 ML (NUPEL) .....	10-2013
6378359	GENTAMICINA CEPA 80 MG 100 VIALES 2 ML (NUPEL) .....	10-2013
6642931	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 1 MG 120 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642917	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 1 MG 30 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642900	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 2 MG 120 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642887	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 2 MG 30 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642962	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 3 MG 120 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642955	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 3 MG 30 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642986	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 4 MG 120 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6642979	GLIMEPIRIDA ACCORD EFG 4 MG 30 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.).....	10-2013
6621448	GLIMEPIRIDA ACOST EFG 2 MG 120 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA).....	10-2013
6621431	GLIMEPIRIDA ACOST EFG 2 MG 30 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA).....	10-2013
6621493	GLIMEPIRIDA ACOST EFG 4 MG 120 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA).....	10-2013
6621547	GLIMEPIRIDA ACOST EFG 4 MG 30 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA).....	10-2013
8251742	GLUCOSALINA GRIFOLS 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML (GRIFOLS).....	10-2013
8251827	GLUCOSALINA GRIFOLS 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 1000 ML (GRIFOLS) .....	10-2013
6817735	INDAPAMIDA RETARD SANDOZ EFG 1.5 MG 30 COMP LIB PROLONGADA (AL/AL) (SANDOZ .....	10-2013
6817728	INDAPAMIDA RETARD SANDOZ EFG 1.5 MG 30 COMP LIB PROLONGADA (PVC/PVDC/AL) (SANDOZ .....	10-2013
6626146	IRBESARTAN LICONSA EFG 150 MG 14 COMPRIMIDOS (LICONSA S.A.) .....	10-2013
6626153	IRBESARTAN LICONSA EFG 150 MG 28 COMPRIMIDOS (LICONSA S.A.) .....	10-2013
6626184	IRBESARTAN LICONSA EFG 300 MG 14 COMPRIMIDOS (LICONSA S.A.) .....	10-2013
6626207	IRBESARTAN LICONSA EFG 300 MG 28 COMPRIMIDOS (LICONSA S.A.) .....	10-2013
6626108	IRBESARTAN LICONSA EFG 75 MG 14 COMPRIMIDOS (LICONSA S.A.).....	10-2013
6626115	IRBESARTAN LICONSA EFG 75 MG 28 COMPRIMIDOS (LICONSA S.A.).....	10-2013
9978334	KETOCONAZOL RATIOPHARM 200 MG 10 COMPRIMIDOS (FARMA RATIO) .....	11-2013
9978419	KETOCONAZOL RATIOPHARM 200 MG 30 COMPRIMIDOS (FARMA RATIO) .....	11-2013
6643112	LETROZOL IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO EFG 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS .....	10-2013
6643136	LETROZOL IDIFARMA EFG 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (AL/PVC/PVDC) (IDIFARMA .....	10-2013
6643082	LEVOFLOXACINO SANDOZ EFG 0.5% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML (SANDOZ .....	10-2013
6032756	LEVOFLOXACINO SANDOZ EFG 0.5% 20 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 100 ML (SANDOZ .....	10-2013
6703236	LIPOSCLER 20 MG 28 COMPRIMIDOS (UCB PHARMA, S.A.) .....	10-2013
9357757	LIPOSCLER 40 MG 28 COMPRIMIDOS (UCB PHARMA, S.A.) .....	10-2013

## MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (NOVIEMBRE 2013) (Cont.)

CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6848760	LISINOPRIL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS.....	10-2013
6848715	LISINOPRIL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 5 MG 60 COMPRIMIDOS (MYLAN PHARMACEUTICALS.....	10-2013
8912346	LISINOPRIL TAMARANG EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (TAMARANG) .....	10-2013
7064992	LOSEC 40 MG 1 VIAL 10 ML (TAU) .....	10-2013
9954987	METRONIDAZOL CEPA 0.5% 1 FRASCO SOLUCION PERFUSION 100 ML (NUPEL) .....	10-2013
6414231	METRONIDAZOL CEPA 0.5% 10 FRASCOS SOLUCION PERFUSION 100 ML (NUPEL) .....	10-2013
6729397	MYOLASTAN 50 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SANOFI AVENTIS S.A.).....	10-2013
6831892	NICORANDIL PETAZONE EFG 10 MG 20 COMPRIMIDOS (HELM IBERICA S.A.).....	10-2013
6831922	NICORANDIL PETAZONE EFG 20 MG 20 COMPRIMIDOS (HELM IBERICA S.A.).....	10-2013
7612476	NORFENAZIN 10 MG 30 COMPRIMIDOS (NUPEL).....	10-2013
7612544	NORFENAZIN 25 MG 30 COMPRIMIDOS (NUPEL).....	10-2013
6538647	OMEPRAZOL NUPRAL 40 MG 14 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (NUPEL) .....	10-2013
6727539	OMEPRAZOL NUPRAL 40 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (NUPEL) .....	10-2013
6560518	OMEPRAZOL NUPRAL EFG 20 MG 14 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (NUPEL).....	10-2013
6727423	OMEPRAZOL NUPRAL EFG 20 MG 28 CAPSULAS GASTRORRESISTENTES (NUPEL).....	10-2013
6584224	ONDANSETRON EDIGEN EFG 4 MG 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (EDIGEN) .....	10-2013
6584217	ONDANSETRON EDIGEN EFG 4 MG 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (EDIGEN) .....	10-2013
6584248	ONDANSETRON EDIGEN EFG 8 MG 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (EDIGEN) .....	10-2013
6584231	ONDANSETRON EDIGEN EFG 8 MG 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (EDIGEN) .....	10-2013
6821954	ORUDIS 100 MG 30 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES (SANOFI AVENTIS S.A.).....	10-2013
6609767	PAROXETINA RATIO EFG 20 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	10-2013
6609781	PAROXETINA RATIO EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	10-2013
6609798	PAROXETINA RATIO EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	10-2013
8056484	PERDURETAS CODEINA RETARD 50 MG 20 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (NUPEL).....	10-2013
6990339	PERDURETAS CODEINA RETARD 50 MG 60 COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA (NUPEL).....	10-2013
6598016	PHOSPHOSORB 660 MG (167 MG CA) 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (FRESENIUS MEDICAL CARE) .	10-2013
6640920	PODERFERRIC EFG 695 MG (80.5 MG FE) 20 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (PHARMINICIO) .....	10-2013
8082384	POLARAMINE EXPECTORANTE SOLUCION ORAL 120 ML (MSD) .....	10-2013
6631713	PRAVASTATINA ACOST EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
6631720	PRAVASTATINA ACOST EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
6777107	PRITOR PLUS EUROMEDICINES 80/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (EUROMEDICINES).....	10-2013
6616857	QUDIX EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL) (ADAMED) .....	10-2013
6616888	QUDIX EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL) (ADAMED) .....	10-2013
6616833	QUDIX EFG 25 MG 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL) (ADAMED).....	10-2013
6645703	QUDIX EFG 25 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL) (ADAMED).....	10-2013
6616901	QUDIX EFG 300 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BLISTER AL) (ADAMED) .....	10-2013
8238491	SILIDERMIL POMADA 20 G (ROTTAPHARM S.L.) .....	10-2013
8238569	SILIDERMIL POMADA 50 G (ROTTAPHARM S.L.) .....	10-2013
7605041	SIMVASTATINA ACOST EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
7605126	SIMVASTATINA ACOST EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
7605614	SIMVASTATINA ACOST EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACEUTICA) .....	10-2013
8291014	SULQUIPEN 250 MG/5 ML SUSPENSION ORAL 60 ML (BOHM) .....	10-2013
8244829	VESANOID 10 MG 100 CAPSULAS BLANDAS (BLISTER) (ROCHE FARMA).....	10-2013
8468164	VINCOSEDAN 5/10 MG 40 COMPRIMIDOS (NUPEL) .....	10-2013
6635322	ZOLPIDEM APOTEX 5 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (APOTEX ESPAÑA S.L.) .....	10-2013

**MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS NOVIEMBRE 2013**

**CAMBIO DE PRECIO Y CODIGO NACIONAL**

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antiguo
654828	2.5 €	DIGOXINA TEOFARMA 0.25 MG 50 COMPRIMIDOS	793778

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
77502 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 Blastostimulian 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 unidos .....	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
698229 Capecitabina Sandoz 60 comprimidos .....	Aportación reducida sin cupón precinto
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.
653113 Colpotrofin crema vaginal 30 g.....	Exclusión SNS. No facturable 1 marzo 2014
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 3x21 comprimidos.....	Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013
672370 Dretinelle 21 comprimidos .....	Exclusión SNS. No facturable 1 diciembre 2013

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
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
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 3x21 comprimidos .....	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
964379 Fungarest 200 mg 10 comprimidos .....	ST alerta sanitaria. No prescribir ni dispensar a partir 6/11/2013
964387 Fungarest 200 mg 30 comprimidos .....	ST alerta sanitaria. No prescribir ni dispensar a partir 6/11/2013
960716 Fungo Zeus 200 mg 10 comprimidos .....	ST alerta sanitaria. No prescribir ni dispensar a partir 6/11/2013
960724 Fungo Zeus 200 mg 30 comprimidos .....	ST alerta sanitaria. No prescribir ni dispensar a partir 6/11/2013
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
997833 Ketoconazol Ratiopharm 200 mg 10 comp .....	ST alerta sanitaria. No prescribir ni dispensar a partir 6/11/2013
997841 Ketoconazol Ratiopharm 200 mg 30 comp .....	ST alerta sanitaria. No prescribir ni dispensar a partir 6/11/2013
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
764118 Lipolac oftálmico .....	Exclusión SNS. No facturable 1 junio de 2014.

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
668095 Miacalcic 200 ui nasal, 14 dosis .....	Suspensión temporal alerta sanitaria
756478 Miacalcic 200 ui nasal, 2 envases 14 dosis .....	Suspensión temporal alerta sanitaria
663695 Micardis Plus 80/12.5 mg 28 comprimidos .....	Exclusión SNS. No facturable 1 febrero 2013
776468 Mixtard 30 100 ui/ml 1 vial 10 ml .....	Exclusión SNS. No facturable 1 agosto 2013
687901 Montelukast SPI 4 mg, 28 sobres .....	Levantamiento de suspensión temporal mayo 2013
672530 Moonval plus 300 mg/25 mg 28 compr .....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
672532 Moonval plus 300 mg/12.5 mg 28 compr .....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
672531 Moonval plus 150 mg/12.5 mg 28 compr .....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
803031 Mycospor onicoset pomada .....	Exclusión SNS. No facturable 1 octubre 2013
672939 Myolastan 50 mg 30 comprimidos .....	No facturable 1 noviembre 2013
665612 Myolastan 50 mg 30 comprimidos .....	No facturable 1 noviembre 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 Parafitudeten 1 g granulado .....	Exclusión SNS. No facturable 1 noviembre 2013
672114 Perindopril Actavis 4 mg 30 comprimidos .....	Exclusión SNS. No facturable febrero de 2014
661880 Perindopril Actavis 8 mg 30 comprimidos .....	Exclusión SNS. No facturable febrero de 2014
958637 Placinal 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
982231 Prozac 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
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

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
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
ADOPT EFG	TACROLIMUS SANDOZ
AMISULPRIDA MYLAN PHARMACEUTICALS	MISULMYLAN
AMLODIPINO VIR PHARMA COMPRIMIDOS	AMLODIPINO URLABS (USO RACIONAL)
AZITROMICINA SANDOZ	AZITROMICINA LEK
BUSULFANO ASPEN (ASPEN PHARMA)	BUSULFANO ALLEN (ALLEN FARMA)
CANESMED CREMA	CLOTRIMAZOL BAYFARMA
CICLOPIROX OLAMINA ISDIN	CICLONUTRAX
CIPROFLOXACINO QUALIGEN	CIPRENTIT ÓTICO
CIPROFLOXACINO RATIO (RATIOPHARM)	CIPROFLOXACINO DAVUR (DAVUR)
CIPROFLOXACINO TEVAGEN (TEVA PHARMA)	CIPROFLOXACINO RIMAFAR
DEXKETOPROFENO MENARINI	ADOLQUIR
DILTIAZEM ARISTO (ARISTO PHARMA)	DILTIAZEN EDIGEN
ETOPOSIDO SANDOZ (SANDOZ FARMA)	ETOPÓSIDO FERRER FARMA
FLUOROURACILO SANDOZ (SANDOZ)	FLUOROURACILO FERRER FARMA
FLUOXETINA RATIO CAPSULAS (RATIOPHARM)	FLUOXETINA TEVA (TEVA)
FOSFOMICINA CÁLCICA SOLUFOS	SOLUFOS
GLUCOSAMINA KERN PHARMA (KERN PHARMA)	GLUCOSAMINA BEXAL (BEXAL)
LISINOPRIL PLACASOD (SANDOZ)	LISINOPRIL SANDOZ (BEXAL)
LOSARTAN APOTEX	LOSARTAN LICONSA
MARIXINO	MARUXA
MELFALAN ASPEN (ASPEN PHARMA)	MELFALAN GLAXOSMITHKLINE
MERCAPTOPURINA ASPEN (ASPEN PHARMA)	MERCAPTOPURINA GLAXOSMITHKLINE
METAMIZOL TARBIS (TARBIS)	METAMIZOL GADUR (VEGAL)
MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA	SEDIONBEL FLAS
MIRTAZAPINA MYLAN PHARMACEUTICALS	MIRTAMYLAN
MOMETASONA MSD PULVERIZACIÓN NASAL	RINELON NASAL
NORMOTRIDE (ARAFARMA)	CARVEDILOL (EDIGEN)

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

NOMBRE ACTUAL	NOMBRE ANTERIOR
PANTOPRAZOL TEVAGEN (TEVA)	PANTOPRAZOL RIMAFAR (RIMAFAR)
PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX (COMBIX)	PANTOPRAZOL CUVE (PEREZ GIMENEZ)
PARACETAMOL CODEÍNA LEVEL	APIRETAL CODEÍNA
RANITIDINA ARISTO (ARISTO PHARMA IBÉRICA)	RANITIDINA EDIGEN (GERMED)
ROPIRINOL KRKA	ROPIRINOL SANDOZ
TAMOXIFENO SANDOZ (SANDOZ FARMACÉUTICA)	TAMOXIFENO FERRER FARMA
TIOGUANINA ASPEN (ASPEN PHARMA)	TIOGUANINA GLAXOSMITHKLINE
VALSARTAN KRKA	VALSACOR
VENLAFAXINA RETARD SANDOZ (SANDOZ)	VENLAFAXINA REATRD SALUTAS (BEXAL)

## MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
ACALKA	FERRER INTERNACIONAL
ALGIDOL	ALMIRALL
ALPRAZOLAM UR	ARISTO PHARMA IBERIA
DARAPRIM COMPRIMIDOS	SMITHKLINE BEECHAM FARMA
ESOMEPRAZOL EDIGEN	ARISTO PHARMA IBERIA
ESKAZOLE	ALLEN
FELDENE INYECTABLE	PFIZER S.L
LABILENO COMPRIMIDOS	GLAXOSMITHKLINE
LIBERTEK	TAKEDA FARMACÉUTICA
MAGNUROL	AMDIPHARM
MICOFENOLATO DE MOFETILO GERMED	ARISTO FARMA IBERIA
PRAMIPEXOL	ARISTO PHARMA IBERIA

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
ABIRATERONA	Zytiga	Janssen-Cilag	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en varones adultos asintomáticos o ligeramente sintomáticos que han fracasado al tratamiento de privación androgénica y para los que la quimioterapia no está todavía clínicamente indicada. Se administra junto con prednisona o prednisolona.
ANAKINRA	KINERET	Biovitrum	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoide en combinación con metotrexato, en aquellos adultos que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo.</li> <li>- Trº de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) (Adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 8 meses con un peso corporal de 10 kg o más para el), incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico (CINCA)</li> <li>• Síndrome de Muckle-Wells (MWS)</li> <li>• Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS)</li> </ul> </li> </ul>

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
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 $\geq$ a 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática ( $\geq$ 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.
ARIPIPIRAZOL	Abilify	Otsuka Pharmaceuticals	Episodios maníacos moderados o severos, en adolescentes de 13 años o más, con trastorno bipolar, durante un máximo de 12 semanas.
CANAKINUMAB	Ilaris	Novartis	Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos y niños a partir de 2 años con un peso corporal de 7,5 kg o superior, incluidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Muckle-Wells (MWS),</li> <li>• Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico, Cutáneo y Articular Crónico (CINCA),</li> <li>• 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.</li> </ul> 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 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.
CERTOLIZUMAB PEGOL	Cimzia	UCB Pharma	<b>Tt<sup>a</sup> Espondiloartritis axial activa grave, que comprende:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espondilitis anquilosante (EA)</li> <li>• Los adultos con espondilitis anquilosante activa grave que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).</li> <li>• Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA</li> <li>• Los adultos con espondiloartritis axial activa grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por elevación de la proteína C reactiva (PCR) y / o resonancia magnética (RM), que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los AINEs.</li> </ul>

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
DARUNAVIR	Prezista	Janssen-Cilag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliación de indicación y nueva redacción:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 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.</li> </ul> </li> <li>• Tt° infección VIH-1 en adultos naïve al tratamiento antirretroviral (TAR).</li> <li>• Tt° infección VIH-1 en adultos previamente tratados con TAR sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir y que tienen una carga viral plasmática &lt; 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.</li> </ul>
DEFERASIROX	Exjade	Novartis	Tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere quelación, cuando deferoxamina está contraindicada o es inadecuada en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, de edad igual o superior a 10 años.
ECULIZUMAB	Soliris	Alexion Pharma	Tt° de niños y adultos con: Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa).
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 Inspra	Almirall 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 Acoxel Exxiv	MSD Faes Farma Rovi	Tt° a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental"

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
ETRAVIRINA	Intence	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 Farmacéutica	Tt° de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.
FEBUXOSTAT	Adenuric	Menarini	<b>Restricción de indicación a segunda línea para pacientes que respondiendo a la indicación “tr° de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que se haya producido depósito de urato (incluyendo presencia de tofos y/o artritis gotosa en pacientes intolerantes al alopurinol o cuando el fármaco esté contraindicado” puede obtenerse mayor beneficio terapéutico.</b>
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° 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).
IPILIMUNAB	Yervoy	Bristol Myers Squibb	<b>Tt° del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. (se elimina la restricción a pacientes que ya han recibido tratamiento anterior).</b>
LENALIDOMIDA	Revlimid	Celgene	Síndromes mielodisplásicos: Tt° anemia dependiente de transfusión producida por síndrome mielodisplásico de riesgo 1 bajo o intermedio asociado a una anomalía citogenética de delección 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 pacientes pediátricos a partir de los 5 años de edad: En combinación con ribavirina está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica con VHC-ARN sérico del virus, en niños y adolescentes a partir de los 5 años de edad, que no hayan sido tratados previamente. Cuando se decida iniciar el tratamiento en la infancia debe tenerse en cuenta que esta terapia de combinación inhibe el crecimiento. No se sabe si esta inhibición del crecimiento es reversible por lo que se debe evaluar caso por caso la pertinencia del tratamiento.
PEGINTERFERON ALFA 2B	Pegintron	MSD	Tratamiento tripe en adultos, en combinación con boceprevir y rivabirina para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada no tratados previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo"
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 infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años de edad) con enfermedad hepática compensada no tratados previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo"

## NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2013 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE	LABORATORIO	INDICACIÓN
SAXAGLIPTINA	Onglyza	Bristol Myers Squibb	Triple terapia oral, en combinación con metformina y una sulfonilurea, cuando este régimen solo, junto con la dieta y el ejercicio, no logre un control glucémico adecuado.
SAXAGLIPTINA/ METFORMINA	Komboglyze	Bristol Myers Squibb	Terapia triple: en combinación con sulfonilurea junto con la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos de 18 años o mayores con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de metformina y sulfonilurea.
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	Prevenar 13	Pfizer	<p>Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i> en lactantes y niños desde 6 semanas hasta 17 años de edad. Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> en adultos de 50 años de edad o mayores</p> <p>Ampliación indicación: Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> en adultos mayores de 18 años.</p>
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	Viread	Gilead	<p>Infección por hepatitis B.</p> <p>Indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de resistencia del virus de la hepatitis B a lamivudina.</p>
TOCILIZUMAB	Roactemra	Roche Farma	<p>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. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no es apropiado.</p>
USTEKINUMAB	Stelara	Janssen-Cilag	<p>Artritis psoriásica: solo o en combinación con metotrexato, 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.</p>
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: T1º 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

<p><b>5-AMINOLEVULINICO,ACIDO (TOPICO)</b> ▼ (1) AMELUZ (ALLERGAN S.A., PAM 367)</p> <p><b>ACARBOSA</b> (1) ACARBOSA QUALIGEN (QUALIGEN S.L., PAM 367)</p> <p><b>ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA)</b> (1) ACIDO ACETILSALICILICO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 362) (1) ACIDO ACETILSALICILICO MADAUS (ROTTAPHARM S.L., PAM 360) (1) ACIDO ACETILSALICILICO RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 368) (1) ACIDO ACETILSALICILICO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 368) (1) ADIRO 100 EFG (BAYER HISPANIA S.L., PAM 361) (1) ADIRO 300 EFG (BAYER HISPANIA S.L., PAM 362)</p> <p><b>ACITRETINA</b> (1) ACITRETINA IFC EFG (CANTABRIA, PAM 362)</p> <p><b>ACLIDINIO,BROMURO</b> ▼ (1) BRETARIS GENUAIR (MENARINI, PAM 360) ▼ (1) EKLIRA GENUAIR (ALMIRALL S.A., PAM 360)</p> <p><b>AFLIBERCEPT</b> ▼ (1) ZALTRAP (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 366)</p> <p><b>AMBROXOL</b> (1) LIZIPADOL (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 361)</p> <p><b>AMOROLFINA</b> (1) AMOROLFINA ISDIN (ISDIN, PAM 360)</p> <p><b>ANASTROZOL</b> (1) ANASTROZOL RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 367)</p> <p><b>ATORVASTATINA</b> (1) ATORVASTATINA ACTAVIS GROUP EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 361) (1) ATORVASTATINA MUNDODEN 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)</p>	<p>(1) ATORVASTATINA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 366)</p> <p><b>ATOSIBAN</b> (1) ATOSIBAN NORMON EFG (NORMON, PAM 362)</p> <p><b>ATOVACUONA</b> (2) ATOVACUONA/HIDROCLORURO DE PROGUANIL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 368)</p> <p><b>AZELASTINA</b> (1) TEBARAT (SALVAT, PAM 366)</p> <p><b>BELATACEPT</b> ▼ (1) NULOJIX (BRISTOL MYERS SQUIBB, PAM 366)</p> <p><b>BISOPROLOL</b> (2) BISOPROLOL/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)</p> <p><b>CALCIO,CARBONATO</b> (2) DEMILOS (ITALFARMACO, PAM 367)</p> <p><b>CANDESARTAN</b> (1) CANDESARTAN ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 366) (1) CANDESARTAN APOTEX AG EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 367) (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)</p> <p><b>CEFPODOXIMA-PROXETILO</b> (1) CEFPODOXIMA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>CEFUROXIMA</b> (1) CEFUROXIMA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)</p>	<p><b>CICLOPIROX (DERMATOLOGICO)</b> (1) CICLOPIROX ISDIN (ISDIN, PAM 368) (1) CICLOPIROX OLAMINA SERRA (SERRA PAMIES, PAM 361) (1) CICLOPIROX SERRA (SERRA PAMIES, PAM 368) (1) MICLAST (PIERRE FABRE IBERICA, PAM 361)</p> <p><b>CINITAPRIDA</b> (1) CINITAPRIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 360)</p> <p><b>CIPROFLOXACINO (OFTALMICO)</b> (1) CETRAFLUX (SALVAT, PAM 362)</p> <p><b>CISATRACURIO</b> (1) CISATRACURIO HOSPIRA EFG (HOSPIRA, PAM 364)</p> <p><b>CITRICO,ACIDO</b> (3) CITRAFLEET DIFARMED (DIFARMED, PAM 364)</p> <p><b>CLARITROMICINA</b> (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)</p> <p><b>CLOPIDOGREL</b> (1) CLOPIDOGREL CINFAMED EFG (CINFA, PAM 362) (1) CLOPIDOGREL CURAXYS EFG (CURAXYS S.L., PAM 365) (1) CLOPIDOGREL PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 368) (1) CLOPIDOGREL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360) (1) CLOPIDOGREL ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363) (1) VATOUD EFG (ALTER, PAM 368)</p> <p><b>CLORFENAMINA</b> (3) KERNGRIP (KERN PHARMA, PAM 368)</p> <p><b>CLORMADINONA</b> (2) ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L., PAM 363)</p> <p><b>COLECALCIFEROL</b> (2) DEMILOS (ITALFARMACO, PAM 367) (1) VITAMINA D3 KERN PHARMA (KERN PHARMA, PAM 365)</p> <p><b>CONDROCITOS AUTOLOGOS</b> (1) CHONDROCELECT (TIGENIX, PAM 363)</p>
--	--	--

▼: 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.)

<p><b>DENOSUMAB</b> ▼ (1) XGEVA (AMGEN, PAM 360)</p> <p><b>DES Loratadina</b> (1) DESLORATADINA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 367) (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)</p> <p><b>DESOGESTREL</b> (1) AZALIA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360) (1) DESOGESTREL STADA EFG (STADA S.L., PAM 368) (2) DESOGESTREL/ETINILESTRADIOL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360) (1) KERIZET EFG (KERN PHARMA, PAM 368) (1) NACREZ EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 368)</p> <p><b>DESVENLAFAXINA</b> □ (1) PRISTIQ (PFIZER, PAM 367)</p> <p><b>DEXKETOPROFENO</b> (1) ADOLQUIR EFG (MENARINI, PAM 368) (1) DEXKETOPROFENO FERMON EFG (FERMON, PAM 368)</p> <p><b>DIACEREINA</b> (1) DIACEREINA NORMON EFG (NORMON, PAM 360)</p> <p><b>DIENOGEST</b> (1) VISANNETTE (BAYER HISPANIA S.L., PAM 363)</p> <p><b>DIOSMINA</b> (1) DIOSMINA PENZA PHARMA (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)</p> <p><b>DOCETAXEL</b> (1) DOCETAXEL ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>DONEPEZILO</b> (1) DONEPEZILO FLAS COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360) (1) DONEPEZILO FLAS PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 361) (1) DONEPEZILO PENZA PHARMA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 367)</p> <p><b>DORZOLAMIDA</b> (2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)</p>	<p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL NORMON (NORMON, PAM 368) (2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 360)</p> <p><b>DOXAZOSINA</b> (1) DOXAZOSINA NEO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p><b>DROSPIRENONA</b> (2) ARANKA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360) (2) ARANKELLE EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360) (2) CLEODETTE DIARIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) CLEODETTE EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) CLEOSENSA DIARIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) CLEOSENSA EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) DRELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361) (2) DROSPIL EFG (EFFIK, PAM 361) (2) ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA CINFA EFG (CINFA, PAM 367) (2) ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA DIARIO CINFA EFG (CINFA, PAM 367)</p> <p><b>EMTRICITABINA</b> ▼ (3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)</p> <p><b>ENALAPRIL</b> (1) ACETENSIL EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363) (2) ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)</p> <p><b>ENTACAPONA</b> (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)</p> <p><b>EPLERENONA</b> (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 PENZA PHARMA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 367)</p>	<p>(1) EPLERENONA TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 364) (1) EPLERENONA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)</p> <p><b>ERIBULINA</b> ▼ (1) HALAVEN (EISAI FARMACEUTICA, PAM 367)</p> <p><b>ESCITALOPRAM</b> (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)</p> <p><b>ESOMEPRAZOL</b> (1) ESOMEPRAZOL APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 367) (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)</p> <p><b>ESTRADIOL</b> (2) ZOELY (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)</p> <p><b>ETINILESTRADIOL</b> (2) ARANKA EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360) (2) ARANKELLE EFG (GEDEON RICHTER, PAM 360) (2) CLEODETTE DIARIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) CLEODETTE EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) CLEOSENSA DIARIO EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) CLEOSENSA EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368) (2) DESOGESTREL/ETINILESTRADIOL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p>
---	---	--

▼: 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.)

<p>(2) DRELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 361)</p> <p>(2) DROSPIL EFG (EFFIK, PAM 361)</p> <p>(2) ELYNOR EFG (BRILL PHARMA S.L., PAM 363)</p> <p>(2) ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA CINFA EFG (CINFA, PAM 367)</p> <p>(2) ETINILESTRADIOL/DROSPIRENONA DIARIO CINFA EFG (CINFA, PAM 367)</p> <p>(2) LEVOBEL DIARIO EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>(2) LEVOBEL EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>(2) LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL DIARIO STADA EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 368)</p> <p>(2) LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL STADA GENERIC EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 368)</p> <p>(2) LINELLE DIARIO EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)</p> <p>(2) LINELLE EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)</p> <p><b>EXEMESTANO</b></p> <p>(1) EXEMESTANO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>EXENATIDA</p> <p>(1) BYDUREON (BRISTOL MYERS SQUIBB, PAM 363)</p> <p><b>FAMCICLOVIR</b></p> <p>(1) FAMCICLOVIR TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 367)</p> <p><b>FAMPRIDINA</b></p> <p>▼ (1) FAMPYRA (BIOGEN IDEC IBERIA, S.L., PAM 366)</p> <p><b>FENILEFRINA</b></p> <p>(3) GRIPAVICKS (VICKS, PAM 366)</p> <p>(3) KERNGRIP (KERN PHARMA, PAM 368)</p> <p><b>FLUCONAZOL</b></p> <p>(1) FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>(1) FLUCONAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p> <p>(1) FLUCONAZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)</p> <p>(1) FLUCONAZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p><b>FLUVASTATINA</b></p> <p>(1) FLUVASTATINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 366)</p>	<p><b>FOSFOMICINA</b></p> <p>(1) UROSEPTIC EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 362)</p> <p><b>GABAPENTINA</b></p> <p>(1) GABAPENTINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p><b>GALANTAMINA</b></p> <p>(1) GALANTAMINA CINFA EFG (CINFA, PAM 366)</p> <p>(1) GALANTAMINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)</p> <p>(1) GALANTAMINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>(1) GALANTAMINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p>(1) GALANTAMINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 362)</p> <p>(1) GALANTAMINA STADA EFG (STADA S.L., PAM 366)</p> <p><b>GAXILOSA</b></p> <p>▼ (1) LACTEST (FERRER INTERNACIONAL, PAM 360)</p> <p><b>GEMCITABINA</b></p> <p>(1) GEMCITABINA ACCORD (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>GLICLAZIDA</b></p> <p>(1) GLICLAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)</p> <p>(1) GLICLAZIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 367)</p> <p>(1) GLICLAZIDA STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 365)</p> <p>(1) GLICLAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)</p> <p><b>GLICOPIRRONIO, BROMURO (INHALADO)</b></p> <p>▼ (1) SEEBRI BREEZHALER (NOVARTIS FARMACEUTICA, PAM 362)</p> <p><b>GUAIFENESINA</b></p> <p>(3) GRIPAVICKS (VICKS, PAM 366)</p> <p><b>HAEMOPHILUS INFLUENZAE B ANTIG CONJUGADO</b></p> <p>▼ (6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)</p> <p><b>HIDROCLOROTIAZIDA</b></p> <p>(2) ACETENSIL PLUS EFG (ARISTO PHARMA IBERIA S.L., PAM 363)</p> <p>(2) BISOPROLOL/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)</p>	<p>(2) CANDESARTAN/HCTZ FORTE STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 366)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HCTZ STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 366)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 364)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 360)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 367)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 367)</p> <p>(2) KARBICOMBI EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)</p> <p>(2) LISINOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 368)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p>(2) QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 367)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 367)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 363)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 368)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 362)</p> <p><b>HIERRO(III), COMPLEJOS DE DEXTRANO</b></p> <p>(1) MONOFERRO (B.BRAUN MEDICAL, PAM 361)</p>
---	---	---

▼: 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.)

<p><b>HIERRO(III), HIDROXIDO-SACAROSA</b></p> <p>(1) FERMED EFG (MEDICE ARZNEIMITTEL, PAM 366)</p> <p>(1) HIERRO SACAROSA FME EFG (FRESENIUS MEDICAL CARE, PAM 366)</p> <p><b>IBANDRONICO,ACIDO</b></p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p><b>IBUPROFENO</b></p> <p>(1) ALGIFAST (FARDI, PAM 362)</p> <p>(1) IBUPROFENO MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 367)</p> <p>(1) IBUPROFENO PENZA PHARMA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 362)</p> <p>(1) NORMODOL (NORMON, PAM 362)</p> <p><b>INDAPAMIDA</b></p> <p>(2) PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L., PAM 363)</p> <p>(2) PERINDOPRIL TERBUTILAMINA/INDAPAMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 365)</p> <p>(2) PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p><b>INGENOL MEBUTATO</b></p> <p>▼ (1) PICATO (LEO PHARMA, PAM 366)</p> <p><b>IODURO (123I) SODICO</b></p> <p>(1) IODURO (123 I) DE SODIO MALLINCKRODT (MALLINCKRODT SPAIN S.L., PAM 363)</p> <p><b>IODURO[113I],SODICO</b></p> <p>(1) IODURO (I131) DE SODIO MALLINCKRODT (MALLINCKRODT SPAIN S.L., PAM 363)</p> <p><b>IRBESARTAN</b></p> <p>(1) IRBESARTAN MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 367)</p> <p>(1) IRBESARTAN ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HCTZ ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 363)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 361)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 362)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 367)</p>	<p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 367)</p> <p><b>ITRACONAZOL</b></p> <p>(1) ITRACONAZOL STADA EFG (STADA S.L., PAM 367)</p> <p><b>JOSAMICINA</b></p> <p>(1) JOSAMINA (FERRER INTERNACIONAL, PAM 362)</p> <p><b>LAMIVUDINA</b></p> <p>(2) LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p><b>LANSOPRAZOL</b></p> <p>(1) LANSOPRAZOL APOTEX AG EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 364)</p> <p>(1) LANSOPRAZOL FLAS MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 365)</p> <p>(1) LANSOPRAZOL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365)</p> <p>(1) LANSOPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 365)</p> <p><b>LANTANO CARBONATO</b></p> <p>(1) FOSRENOL (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 360)</p> <p><b>LATANOPROST</b></p> <p>(1) LATANOPROST MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) LATANOPROST TARBIS (TARBIS FARMA, S.L., PAM 362)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) MONOPROST (THEA, PAM 361)</p> <p><b>LEFLUNOMIDA</b></p> <p>(1) LEFLUARTIL EFG (ARAFARMA GROUP, PAM 362)</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 366)</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA STADA EFG (STADA S.L., PAM 367)</p> <p><b>LERCANIDIPINO</b></p> <p>(1) LERCANIDIPINO ARROW EFG (PHARMAGENUS, PAM 361)</p> <p><b>LEVETIRACETAM</b></p> <p>(1) LEVETIRACETAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)</p>	<p>(1) LEVETIRACETAM CINFA EFG (CINFA, PAM 360)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 361)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 361)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 363)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 360)</p> <p><b>LEVOCETIRIZINA</b></p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA CINFA EFG (CINFA, PAM 360)</p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)</p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 367)</p> <p><b>LEVOFLOXACINO</b></p> <p>(1) LEVOFLOXACINO ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 368)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO ALTER EFG (ALTER, PAM 361)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 365)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 362)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO MABO EFG (MABO FARMA, PAM 367)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 365)</p> <p><b>LEVONORGESTREL</b></p> <p>(2) LEVOBEL DIARIO EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>(2) LEVOBEL EFG (EFFIK, PAM 362)</p> <p>(2) LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL DIARIO STADA EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 368)</p> <p>(2) LEVONORGESTREL/ETINILESTRADIOL STADA GENERIC EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 368)</p> <p>(2) LINELLE DIARIO EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)</p> <p>(2) LINELLE EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)</p> <p><b>LINAGLIPTINA</b></p> <p>▼ (2) JENTADUETO (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 360)</p>
---	--	---

▼: 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.)

<p><b>LISINOPRIL</b> (2) LISINOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 368)</p> <p><b>LIXISENATIDA</b> ▼ (1) LYXUMIA (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 366)</p> <p><b>LORAZEPAM</b> (1) LORAZEPAM NORMON EFG (NORMON, PAM 368)</p> <p><b>LORMETAZEPAM</b> (1) LORMETAZEPAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p><b>LOSARTAN</b> (2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p><b>MACROGOL 3350</b> (4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p><b>MAGNESIO,OXIDO</b> (3) CITRAFLEET DIFARMED (DIFARMED, PAM 364)</p> <p><b>MANIDIPINO</b> (1) MANIDIPINO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 367)</p> <p><b>MELATONINA</b> (1) CIRCADIN (JUSTE, PAM 362)</p> <p><b>MEMANTINA</b> (1) MANTINEX EFG (QUALIGEN S.L., PAM 366) (1) MARIXINO EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 367) (1) MEMANTINA CINFA EFG (CINFA, PAM 366) (1) MEMANTINA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 365) (1) MEMANTINA MABO EFG (MABO FARMA, PAM 368) (1) MEMANTINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 367) (1) MEMANTINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 366) (4) MEMANTINA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 368) (1) MEMANTINA SANDOZ FARMACEUTICA EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366) (1) MEMANTINA STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 366)</p> <p><b>MENINGOCOCO A, POLISACARIDO</b> ▼ (4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p>	<p><b>MENINGOCOCO C, POLISACARIDO</b> ▼ (4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p> <p><b>MENINGOCOCO W135, POLISACARIDO</b> ▼ (4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p> <p><b>MENINGOCOCO Y, POLISACARIDO</b> ▼ (4) NIMENRIX (GLAXO SMITHKLINE, PAM 360)</p> <p><b>MEROPENEM</b> (1) MEROPENEM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 363)</p> <p><b>METAMIZOL</b> (1) METAMIZOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 367)</p> <p><b>METFORMINA</b> ▼ (2) JENTADUETO (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 360)</p> <p><b>METILFENIDATO</b> (1) EQUASYM (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 361) (1) METILFENIDATO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 367)</p> <p><b>METOTREXATO</b> (1) METOTREXATO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 366)</p> <p><b>MICOFENOLICO, ACIDO</b> (1) MICOFENOLATO MOFETILO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360) (1) MICOFENOLATO MOFETILO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p><b>MINOXIDILO (DERMO)</b> (1) LACOVIN (GALDERMA, PAM 360)</p> <p><b>MIRTAZAPINA</b> (1) MIRTAZAPINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366) (1) MIRTAZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 366)</p> <p><b>MOMETASONA</b> (1) MOMETASONA KERN PHARMA (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p><b>MONTELUKAST</b> (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)</p>	<p>(1) MONTELUKAST AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366) (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 RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 367) (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)</p> <p><b>NARATRIPTAN</b> (1) NARATRIPTAN KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 364)</p> <p><b>NEBIVOLOL</b> (1) NEBIVOLOL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 368)</p> <p><b>NEVIRAPINA</b> (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) (1) NEVIRAPINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 368)</p> <p><b>NOMEGESTROL</b> (2) ZOELY (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 360)</p>
--	--	---

▼: 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.)

<p><b>OLANZAPINA</b></p> <p>(1) OLANZAPINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)</p> <p>(1) OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)</p> <p>(1) OLANZAPINA FLAS PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)</p> <p><b>OMEPRAZOL</b></p> <p>(1) OMEPRAZOL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p> <p>(1) OMEPRAZOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p>(1) OMEPRAZOL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 365)</p> <p><b>ONDANSETRON</b></p> <p>(1) ONDANSETRON KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 364)</p> <p>(1) SETOFILM EFG (NORGINE DE ESPAÑA, PAM 368)</p> <p><b>OXCARBAZEPINA</b></p> <p>(1) OXCARBAZEPINA CINFA EFG (CINFA, PAM 368)</p> <p><b>OXIMETAZOLINA (NASAL)</b></p> <p>(1) LAIRESP (LAINCO, PAM 361)</p> <p>(1) SINPIR (INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA VIR, PAM 368)</p> <p><b>PANTOPRAZOL</b></p> <p>(1) NORMOGASTROL (NORMON, PAM 362)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL KRKA EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL MEDE EFG (REIG JOFRE, PAM 360)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 363)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 360)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 365)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 367)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>PARACETAMOL</b></p> <p>(3) GRIPAVICKS (VICKS, PAM 366)</p> <p>(3) KERNGRIP (KERN PHARMA, PAM 368)</p> <p>(1) PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA, PAM 368)</p>	<p>(1) PARACETAMOL CURAXYS EFG (CURAXYS S.L., PAM 360)</p> <p>(1) PARACETAMOL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL ABAMED EFG (ABAMED PHARMA, PAM 361)</p> <p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 366)</p> <p>(2) TRAMADOL/PARACETAMOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 363)</p> <p><b>PAROXETINA</b></p> <p>(1) PAROXETINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p><b>PERINDOPRIL</b></p> <p>(2) PERINDOPRIL ARGININA/INDAPAMIDA SERVIER (SERVIER S.L, PAM 363)</p> <p>(2) PERINDOPRIL TERBUTILAMINA/INDAPAMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 365)</p> <p>(2) PERINDOPRIL/INDAPAMIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p><b>PERTUSSIS, ANTIGENOS PURIFICADOS</b></p> <p>▼ (6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)</p> <p><b>PICOSULFATO SODICO</b></p> <p>(3) CITRAFLEET DIFARMED (DIFARMED, PAM 364)</p> <p><b>PIOGLITAZONA</b></p> <p>(1) PIOGLITAZONA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA CINFA EFG (CINFA, PAM 363)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 360)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p>(1) PIOGLITAZONA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 360)</p> <p><b>PIPERACILINA</b></p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>POTASIO,CLORURO (ELECTROLITO)</b></p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p>	<p><b>PRAMIPEXOL</b></p> <p>(1) PRAMIPEXOL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)</p> <p><b>PRAVASTATINA</b></p> <p>(1) PRAVASTATINA RATIOMED EFG (RATIOPHARM, PAM 362)</p> <p><b>PROGUANIL</b></p> <p>(2) ATOVACUONA/HIDROCLORURO DE PROGUANIL MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 368)</p> <p><b>PROPOFOL</b></p> <p>(1) PROPOFOL SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p><b>QUETIAPINA</b></p> <p>(1) QUETIAPINA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p><b>QUINAPRIL</b></p> <p>(2) QUINAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>RABEPRAZOL</b></p> <p>(1) RABEPRAZOL RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 367)</p> <p>(1) RABEPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 360)</p> <p>(1) RABEPRAZOL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L, PAM 361)</p> <p>(1) RABEPRAZOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 362)</p> <p><b>RALOXIFENO</b></p> <p>(1) RALOXIFENO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 362)</p> <p><b>RAMIPRIL</b></p> <p>(1) RAMIPRIL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(1) RAMIPRIL AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>REMIFENTANILO</b></p> <p>(1) REMIFENTANILO PFIZER EFG (PFIZER, PAM 367)</p> <p><b>REPAGLINIDA</b></p> <p>(1) REPAGLINIDA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 361)</p> <p><b>RILPIVIRINA</b></p> <p>▼ (1) EDURANT (JANSSEN-CILAG, PAM 360)</p> <p>▼ (3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)</p>
--	--	--

▼: 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.)

<p><b>RISEDRONICO, ACIDO</b></p> <p>(1) RISEDRONATO FARMA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 360)</p> <p>(1) RISEDRONATO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 362)</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p><b>RISPERIDONA</b></p> <p>(1) RISPERIDONA MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 368)</p> <p><b>RIVASTIGMINA</b></p> <p>(1) RIVASTIGMINA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 367)</p> <p>(1) RIVASTIGMINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)</p> <p><b>RIZATRIPTAN</b></p> <p>(1) RIZATRIPTAN FLAS CINFA EFG (CINFA, PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN FLAS KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN FLAS TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 367)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN MAX MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN NORMON EFG (NORMON, PAM 368)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 368)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN STADA EFG (STADA S.L., PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 366)</p> <p>(1) RIZATRIPTAN TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 368)</p> <p><b>ROPINIROL</b></p> <p>(1) ROPINIROL KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 367)</p> <p>(1) ROPINIROL PROLIB SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 367)</p> <p>(1) ROPINIROL RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 360)</p> <p>(1) ROPINIROL STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 363)</p>	<p><b>SILDENAFILO (UROLOGIA)</b></p> <p>(1) GALOTAM EFG (NORMON, PAM 368)</p> <p>(1) ROSYTONA EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 368)</p> <p>(1) SILDENAFILO ALTER EFG (ALTER, PAM 368)</p> <p>(1) SILDENAFILO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 368)</p> <p>(1) SILDENAFILO CINFAMED EFG (CINFA, PAM 366)</p> <p>(1) SILDENAFILO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 368)</p> <p>(1) SILDENAFILO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 366)</p> <p>(1) SILDENAFILO STADA EFG (STADA S.L., PAM 368)</p> <p><b>SIMVASTATINA</b></p> <p>(1) SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)</p> <p>(1) SIMVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)</p> <p><b>SITAGLIPTINA</b></p> <p>(1) RISTABEN (FAES FARMA, PAM 362)</p> <p><b>SODIO,BICARBONATO</b></p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p><b>SODIO,CLORURO (ELECTROLITO)</b></p> <p>(4) MACROGOL SANDOZ (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 360)</p> <p><b>SOMATORELINA</b></p> <p>(1) GHRH FERRING (FERRING, S.A.U., PAM 360)</p> <p><b>SUMATRIPTAN</b></p> <p>(1) SUMATRIPTAN SUN EFG (SUN PHARMACEUTICALS SPAIN, PAM 360)</p> <p><b>TAMSULOSINA</b></p> <p>(1) TAMSULOSINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 366)</p> <p><b>TAZOBACTAM</b></p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p>(2) PIPERACILINA/TAZOBACTAM AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 361)</p> <p><b>TECNECIO [99m-Tc], SUCCIMERO</b></p> <p>(1) DMSA TECHNISCAN (MALLINCKRODT SPAIN S.L., PAM 363)</p>	<p><b>TEMOZOLOMIDA</b></p> <p>(1) TEMOZOLOMIDA HOSPIRA EFG (HOSPIRA, PAM 367)</p> <p><b>TENOFOVIR DISOPROXIL</b></p> <p>▼ (3) EVIPLERA (GILEAD SCIENCES, PAM 360)</p> <p><b>TERAZOSINA</b></p> <p>(1) MAYUL EFG (Q PHARMA, PAM 361)</p> <p><b>TERBINAFINA</b></p> <p>(1) TERBINAFINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 360)</p> <p><b>TIMOLOL (OFTALMICO)</b></p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL NORMON (NORMON, PAM 368)</p> <p>(2) DORZOLAMIDA/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 360)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL MEDICAL MIX (MEDICAL MIX S.L., PAM 363)</p> <p><b>TOBRAMICINA (OFTAL)</b></p> <p>(1) TOBREXAN (ALCON CUSI, PAM 366)</p> <p><b>TOLTERODINA</b></p> <p>(1) TOLTERODINA NEO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 360)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 364)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO CINFA EFG (CINFA, PAM 368)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 360)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 364)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 362)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO STADA EFG (STADA S.L., PAM 364)</p> <p>(1) TOLTERODINA NEO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 364)</p> <p><b>TOPIRAMATO</b></p> <p>(1) TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p> <p>(1) TOPIRAMATO PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 363)</p> <p>(1) TOPIRAMATO RIC EFG (COMBIX S.L., PAM 361)</p>
--	--	--

▼: 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.)

<p><b>TOXOIDE DIFTERICO</b> ▼ (6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)</p> <p><b>TOXOIDE TETANICO</b> ▼ (6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)</p> <p><b>TRAMADOL</b> (1) TRAMADOL RETARD NORMON EFG (NORMON, PAM 360) (1) TRAMADOL RETARD STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 367) (1) TRAMADOL RETARD TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 368) (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)</p> <p><b>TRIFLUSAL</b> (1) TRIFLUSAL PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 360)</p> <p><b>TRIGLICERIDOS OMEGA-3 (ESTERES Y ACIDOS)</b> (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)</p> <p><b>TROXERUTINA</b> (1) TROXERUTINA CINFA (CINFA, PAM 362)</p> <p><b>ULIPRISTAL</b> (1) ESMYA (GEDEON RICHTER, PAM 367)</p> <p><b>URAPIDILO</b> (1) URAPIDIL COMBINO PHARM EFG (COMBINO PHARM, PAM 361)</p> <p><b>VALACICLOVIR</b> (1) VALACICLOVIR AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363) (1) VALACICLOVIR COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 362)</p> <p><b>VALSARTAN</b> (1) VALSARTAN AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO S.L.U., PAM 363)</p>	<p>(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 ALTER EFG (ALTER, PAM 367) (2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 367) (2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA DAVUR EFG (DAVUR S.L., PAM 363) (2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA PENSA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 368) (2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 361) (2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ZENTIVA EFG (SANOFI AVENTIS S.A., PAM 362)</p> <p><b>VARDENAFILO</b> (1) VIVANZA (BAYER HISPANIA S.L., PAM 364) (1) VIVANZA (BAYER HISPANIA S.L., PAM 368)</p> <p><b>VENLAFAXINA</b> (1) VENLAFAXINA ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 363) (1) VENLAFAXINA RETARD KRKA EFG (KRKA FARMACEUTICA S.L., PAM 362) (1) VENLAFAXINA RETARD RANBAXYGEN EFG (RANBAXY, PAM 368)</p> <p><b>VINORELBINA</b> (1) VINORELBINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA S.A., PAM 366)</p> <p><b>VIRUS HEPATITIS B (ANTIGENO SUPERFICIE)</b> ▼ (6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)</p>	<p><b>VIRUS POLIOMIELITIS, TRIVAL INACTIVADOS</b> ▼ (6) HEXYON (SANOFI PASTEUR MSD, PAM 366)</p> <p><b>ZIDOVUDINA</b> (2) LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 363)</p> <p><b>ZIPRASIDONA</b> (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)</p> <p><b>ZOLEDRONICO, ACIDO</b> (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)</p> <p><b>ZOLMITRIPTAN</b> (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)</p> <p><b>ZOLPIDEM</b> (1) ZOLPIDEM TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 367)</p>
---	--	---

▼: 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 relación beneficio-riesgo y restricciones de uso	Ekistol, Pletal	Cilostazol	Se establecen nuevas restricciones y contraindicaciones, debiéndose administrar exclusivamente en aquellos pacientes en los que pueda obtenerse un claro beneficio.	Eficacia clínica modesta. Los beneficios solamente superan a potenciales riesgos (hemorrágicos y cardiovasculares) en un limitado subgrupo de pacientes.	09/2011
9 y 10 Abril	09/2013	Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración	Intranasales: Calcitonina Almirall, Calcitonina Hubber, Calsynar, Miacalcic, Oseototal, Ospor, Osteobion, Tonocaltin. Inyectables: Calcitonina Almirall, Calcitonina Hubber, Calsynar, Cal-synar, 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. 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. Evaluar relación beneficio-riesgo en pacientes actualmente en tratamiento. 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). Se restringen las indicaciones (sólo para pacientes en los que los cambios en el estilo de vida por sí 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	04/2013, 10/2013
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 cardíaca, 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 hidroxietilalmidón: revisión del balance beneficio-riesgo	Hemohes, HES hipertónico Fresenius, Isohes, Plasmavolum, Volulyte y Voluven	Hidroxietilalmidón	No utilizar soluciones que contienen hidroxietilalmidón 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 hidroxietilalmidón comparados con los pacientes tratados con expansores plasmáticos tipo cristaloides. Beneficio limitado en los pacientes con hipovolemia	--
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, nicer-golina	Se suprimen ciertas indicaciones oftalmológicas, otorrinolaringológicas, vasculares y neurológicas relacionadas con alteraciones vasculares. Revisar tratamientos en curso (no urgente) para valorar otras alternativas terapéuticas.	Balance beneficio-riesgo desfavorable en ciertas indicaciones. No se puede descartar la asociación con la aparición de fibrosis y/o ergotismo (potencialmente mortales). Evidencia sobre beneficio clínico es muy limitada.	--

## ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
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. Vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración. No se recomiendan dosis de prueba. Durante el embarazo utilizar únicamente en casos necesarios, reduciendo su uso al 2º y 3º trimestre.	Balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, pero se deben establecer 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: Primpéran, Metoclopramida Kern Pharma, Metoclopramida Pensa. En asociación: Aeroflat, Antianorex, Suxidina.	Metoclopramida	No utilizar en niños menores de 1 año. Restringir uso: a) niños y adolescentes (1-18 años): segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. b) en adultos: prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y migraña. 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
6 Septiembre	23/2013	Agonistas beta-adrenérgicos de acción corta en obstetricia: recomendación de restricciones de uso	Pre-par (comprimidos y ampollas)	Ritodrina (único agonista beta-adrenérgico con indicaciones obstétricas)	No utilizar ni prescribir ritodrina oral. No utilizar ritodrina parenteral durante más de 48 h, en pacientes con menos de 22 semanas de gestación o con cardiopatía isquémica previa o con factores de riesgo significativos para ésta, o en aquellas con amenaza de aborto durante el 1er y 2º trimestre de gestación. Monitorizar presión arterial, ritmo cardíaco, balance hidroelectrolítico, niveles de glucosa, lactato y potasio (para identificar posibles reacciones cardiovasculares).	Revisión balance beneficio-riesgo: en administración oral y rectal es desfavorable para indicaciones obstétricas; en administración parenteral es favorable en tocolisis no complicada y determinadas urgencias obstétricas.	--

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
30 Septiembre	24/2013	Inmovilización cautelar de todos los lotes de Atosiban Normon	Atosiban Normon (viales 5 ml y 0,9 ml)	Atosiban	Inmovilización cautelar de todos los lotes, a partir del 30 de septiembre, en espera de recabar más datos.	Notificación de 9 casos graves de hiponatremia (que no es una reacción adversa descrita en ficha técnica ni parece ligada al mecanismo de acción).	--
14 Octubre	27/2013	Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso		Etinilestradiol combinado con: levonorgestrel, norgestimato, etonogestrel, norelgestromina, gestodeno, desogestrel, drospirenona, clormadinona, dienogest o nomegestrol; estradiol con dienogest	Valorar detalladamente factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento para decidir junto con la paciente el anticonceptivo más adecuado. Informar a las pacientes sobre signos y síntomas indicativos de TEV	Finalización de la revisión europea sobre el riesgo de tromboembolismo venoso asociado a los anticonceptivos hormonales combinados. El riesgo ya era conocido, y se confirma que es pequeño en general, siendo más bajo en las combinaciones con levonorgestrel, noretisterona o norgestimato.	06/2013
16 Octubre	29/2013	Soluciones intravenosas de hidroxietilalmidón: restricciones de uso	Hemohes, HES hipertónico Fresenius, Isohes, Plasmavolume, Volulyte y Voluven	Hidroxietilalmidón	Se recomienda (hasta que se tome decisión final) no utilizar en pacientes con sepsis, en estado crítico o en quemados. Solo beneficioso en hipovolemia debida a hemorragia aguda (durante 24 h máximo y vigilando la función renal durante 90 días mínimo), siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones cristaloides, y respetando contraindicaciones y precauciones de uso.	Finalizada la revisión de seguridad se confirma que se asocian a un incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal y a un aumento de la mortalidad, en comparación con otras alternativas.	18/2013
24 Octubre	21/2013 Actualizada	Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización	Fungarest, Fungo Zeus, Ketoconazol Ratiopharm	Ketoconazol	A partir del 6 de noviembre no se pueden prescribir ni dispensar medicamentos de administración oral que contengan ketoconazol. Excepcionalmente, y de forma individualizada, se podrá solicitar desde los hospitales ketoconazol de administración oral mediante el procedimiento de suministro de medicamentos en situaciones especiales.	Suspensión de comercialización efectiva el 6 de noviembre de 2013. Balance beneficio-riesgo desfavorable en administración oral.	21/2013

## Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz  
mmadurga@aemps.es

### CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS

*La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de la finalización de la revisión en Europa del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado al uso de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Ya se conocía este riesgo, y en la revisión se ha constatado que es pequeño en líneas generales, pero hay un grupo que presenta un riesgo más bajo: los que contienen **levonorgestrel**, **noretisterona** o **norgestimato** como progestágenos. Los médicos que prescriben estos AHC deben valorar detalladamente los factores de riesgo de TEV antes de iniciar un tratamiento y de forma periódica durante el mismo, para decidir el anticonceptivo más adecuado junto con la mujer; asimismo, deben informar a las mujeres sobre los signos y síntomas indicativos de TEV para facilitar el diagnóstico precoz.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> del final de la revisión con las conclusiones del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) en relación con la revisión del riesgo de tromboembolismo asociado a los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), tanto orales como en forma de parche transdérmico o anillo vaginal.

Esta revisión se inició en febrero de 2013, a solicitud de Francia, con objeto de actualizar la información sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial asociado a los AHC, en particular en relación con los anticonceptivos orales combinados conocidos como de tercera y cuarta generación (ver Nota informativa de la AEMPS MUH(FV) 06/2013)<sup>2</sup>.

El PRAC ha revisado fundamentalmente los datos procedentes de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- El beneficio de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo su-

perior a los posibles riesgos asociados a su uso.

- Los datos actuales confirman que el riesgo ya conocido de TEV es bajo, existiendo pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen (ver tabla al final de esta nota).
- La probabilidad de aparición de un cuadro de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente).
- Sobre el riesgo de tromboembolismo arterial se considera que, en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de los AHC autorizados y recordar a los médicos prescriptores la importancia de valorar el riesgo de TEV tanto al inicio de su uso como durante el mismo, informando a las mujeres de los factores de riesgo y los posibles signos y síntomas de TEV.

Las recomendaciones del PRAC serán valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), tras lo cual se emitirá una opinión final por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

### Recomendaciones

Mientras se finalizan los trámites administrativos, la **AEMPS** desea trasladar a los profesionales sanitarios la **siguiente información y recomendaciones**:

- **No existen motivos de seguridad que hagan necesaria la interrupción del anticonceptivo hormonal en mujeres que vienen utilizándolo sin presentar problemas.**
- **Es necesario valorar los factores de riesgo conocidos para el TEV en las mujeres que utilizan AHC periódicamente, ya que estos pueden variar o aparecer a lo largo del tratamiento.**

- Es necesario informar a las mujeres sobre el riesgo de TEV, sus factores condicionantes y sobre los posibles signos y síntomas que pudiesen aparecer.
- En las mujeres que inician el uso de anticoncepción hormonal, hay que considerar el medicamento más adecuado teniendo en cuenta la presencia de factores de riesgo conocidos para el tromboembolismo venoso.

Es importante realizar un seguimiento adecuado, vigilando la posible aparición de signos o síntomas indicativos de TEV, en particular durante el periodo de mayor riesgo (primer año de uso o reinicio después de 4 semanas o más sin utilizar un AHC).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose notificar también a través de la web <https://www.notificaram.es>

Como en ocasiones anteriores, la AEMPS ha preparado una información<sup>3</sup> similar pero dirigida a

las usuarias de estos medicamentos, cuyo texto se puede encontrar en la página web de la AEMPS.

**Referencias**

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Nota informativa MUH (FV), 27/2013, 14 de octubre de 2013. Disponible en la web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_27-2013-anticonceptivos.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm) (consultado 06 noviembre 2013).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación. Nota informativa MUH (FV), 06/2013, 29 de enero de 2013. Disponible en la web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_06-2013-anticonceptivos.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_06-2013-anticonceptivos.htm) (consultado 6 noviembre 2013).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Seguridad de los anticonceptivos hormonales combinados: información para ciudadanos. Nota informativa MUH (FV), 28/2013, 14 de octubre de 2013. Disponible en la web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/NI-MUH\\_FV\\_28-2013-anticonceptivos.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2013/NI-MUH_FV_28-2013-anticonceptivos.htm)

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A AHC	
Progestágeno <sup>(1)</sup> (combinado con etinilestradiol-EE, excepto que se especifique)	Incidencia estimada (por 10,000 mujeres durante un año de uso)
No usuarias de AHC	2
Levonorgestrel/ Norgestimato/ Noretisterona	5-7
Etonogestrel/ Norelgestromina	6-12
Gestodeno/ Desogestrel/ Drospirenona	9-12
Clormadinona/ Dienogest/ Nomegestrol (combinados con estradiol/ EE)	No disponible

**Nota (1):** Los medicamentos disponibles en España como AHC con estos progestágenos son los siguientes:  
**Levonorgestrel:** Levobel<sup>®</sup>, Linelle<sup>®</sup>, Loette<sup>®</sup>, Microginon<sup>®</sup>, Ovoplex<sup>®</sup>, Triagynon<sup>®</sup>, Triciclor<sup>®</sup>; **Norgestimato:** Edelsin<sup>®</sup>;  
**Etonogestrel:** Nuvaring<sup>®</sup> (sistema de liberación vaginal);  
**Norelgestromina:** Evra<sup>®</sup> (parche);  
**Gestodeno:** Gestinyl<sup>®</sup>, Gynovin<sup>®</sup>, Harmonet<sup>®</sup>, Meliane<sup>®</sup>, Melodene<sup>®</sup>, Melteva<sup>®</sup>, Minesse<sup>®</sup>, Minulet<sup>®</sup>, Tevalet<sup>®</sup>, Trigynovin<sup>®</sup>, Triminulet<sup>®</sup>, Gestodeno/Etinilestradiol EFG;  
**Desogestrel:** Bemasive<sup>®</sup>, Gracial<sup>®</sup>, Microdiol<sup>®</sup>, Regulon<sup>®</sup>, Suavaret<sup>®</sup>, Desogestrel/etinilestradiol EFG;  
**Drospirenona:** Antin<sup>®</sup>, Antinelle<sup>®</sup>, Aranka<sup>®</sup>, Arankelle<sup>®</sup>, Cleodette<sup>®</sup>, Cleosensa<sup>®</sup>, Daylette<sup>®</sup>, Drelle<sup>®</sup>, Dretine<sup>®</sup>, Dretinelle<sup>®</sup>, Drosiane<sup>®</sup>, Drosianelle<sup>®</sup>, Drospil<sup>®</sup>, Drosure<sup>®</sup>, Drosurelle<sup>®</sup>, Eloine<sup>®</sup>, Liofora<sup>®</sup>, Yasmin<sup>®</sup>, Yasminelle<sup>®</sup>, Yaz<sup>®</sup>, Yira<sup>®</sup>, Drospirenona/Etinilestradiol EFG;  
**Clormadinona:** Balianca<sup>®</sup>, Belara<sup>®</sup>, Elynor<sup>®</sup>, Clormadinona/Etinilestradiol EFG;  
**Dienogest:** con etinilestradiol (Ailyn<sup>®</sup>, Danielle<sup>®</sup>, Donabel<sup>®</sup>), con estradiol (Qlaria<sup>®</sup>);  
**Nomegestrol:** Zoely<sup>®</sup>.

## SOLUCIONES INTRAVENOSAS DE HIDROXIETILALMIDÓN: RESTRICCIONES DE USO

*Finalizada la revisión por parte del PRAC de todos los datos sobre la seguridad de las soluciones para perfusión intravenosa que contienen hidroxietil-almidón: Se confirma que no deben ser utilizadas en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad. Estas soluciones sólo estarán indicadas en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides, y respetando todas las contraindicaciones y precauciones de uso. Estas recomendaciones deben ser convalidadas la próxima semana por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas.*

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 18/2013 del pasado mes de junio, en la que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomendaba no utilizar las soluciones para perfusión intravenosa que contienen **hidroxietil-almidón** (HEA) en pacientes críticos, la AEMPS ha informado recientemente de las conclusiones y recomendaciones finales del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europea (PRAC), una vez evaluados todos los datos disponibles.

La citada nota informaba sobre el resultado desfavorable de la evaluación del balance beneficio/riesgo de estas soluciones debido al mayor riesgo de insuficiencia renal grave y mayor mortalidad que presentaban los pacientes críticos tratados con dichas soluciones. En consecuencia, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recomendó inicialmente la suspensión de sus autorizaciones de comercialización en Europa.

Posteriormente, el PRAC ha considerado y analizado nuevas evidencias que no estaban disponibles en el momento de la recomendación inicial, incluyendo nuevos estudios, así como las posibles medidas para reducir estos riesgos.

Tras completar esta nueva revisión, el PRAC ha llegado a las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- Las soluciones para perfusión que contienen HEA no deben seguir utilizándose en pacientes con sepsis, pacientes quemados y pacientes críticos, debido al incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal y a un aumento de la mortalidad, en comparación con estrategias de tratamiento alternativas que no incluyen el uso de HEA.
- Estas soluciones pueden resultar beneficiosas únicamente en pacientes con hipovolemia causada por hemorragia aguda, cuando el tratamiento únicamente con expansores plasmáticos de tipo cristaloides no se considera suficiente y siempre que se respeten las contraindicaciones y precauciones de uso.
- Las soluciones de HEA no se deben utilizar durante más de 24 horas, respetando la dosis máxima, y realizando además un seguimiento de la función renal durante al menos 90 días.

Adicionalmente, el PRAC requiere que se lleven a cabo nuevos estudios sobre la eficacia y seguridad de estas soluciones en la indicación referida en el contexto de cirugía electiva y traumatología, reevaluándose posteriormente el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos.

Esta recomendación debe ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas, que adoptará una decisión final, tras lo que se actualizará la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos.

Mientras concluye el proceso europeo, y como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las indicaciones y precauciones de uso anteriormente indicadas.

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Soluciones intravenosas de hidroxietil-almidón: restricciones de uso. Nota informativa para profesionales sanitarios MUH (FV), 29/2013, 16 de octubre de 2013. Disponible en la página web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_29-hidroxietil-almidon.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxietil-almidon.htm) (consultado 06 noviembre 2013).

**IMPORTANTE:**

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

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

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RA 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RA 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con ▼ a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con el criterio de "Triángulo negro": <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- 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 <https://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 de las sospechas de RAM por la población en general.

**¿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](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.

## 10º ACCIÓN CENTRADA EN PACIENTES CON TRASTORNOS GASTROINTESTINALES; SERVICIOS DE DISPENSACIÓN E INDICACIÓN FARMACÉUTICA (VI)

Planteamos un nuevo escenario.

Hoy en la farmacia nos encontramos ante la siguiente situación, ...

2º escenario

Mujer joven que acude a la farmacia porque quiere algo para el estreñimiento que tiene hace tres días.

¿Qué harías?

---



---



---

Para dar respuesta profesional a una consulta de un usuario en el ámbito del Servicio de Indicación Farmacéutica, siguiendo el procedimiento consensuado<sup>1</sup>, (Figura 1) consideraremos toda aquella información disponible relacionada con el paciente, sus medicamentos y su estado de salud, para poder compartir la responsabilidad en la recomendación más adecuada, y así resolver el problema de salud planteado. De esta forma, cumpliremos la exigencia básica de cualquier Servicio de Atención Farmacéutica consistente en la adquisición, como farmacéuticos, de una parte de la responsabilidad en los resultados de la farmacoterapia de cada paciente.

Recordemos el **procedimiento** propuesto para el Servicio de Indicación Farmacéutica, que consta de cuatro pasos:

- Entrevistar al paciente para obtener información sobre el problema de salud, razón de la consulta y de su farmacoterapia.
- Evaluar la información
- Actuar o intervenir, en caso de Incidencia.
- Registrar la actuación e intervención, si procede.

<sup>1</sup> Foro de Atención Farmacéutica, panel de expertos. Documento de Consenso, Enero de 2008. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. ISBN 978-84-691-1243-4.

Con el 2º escenario planteado vamos a ir resolviendo el caso, paso a paso....

### a. Entrevistar al paciente para obtener información sobre su problema de salud (PS) y de su farmacoterapia.

Ante la petición de ayuda para aliviar o solucionar un PS concreto, en este caso el estreñimiento ocasional, estableceremos un diálogo con el paciente para obtener la información que necesitamos y que se resume en el cono-

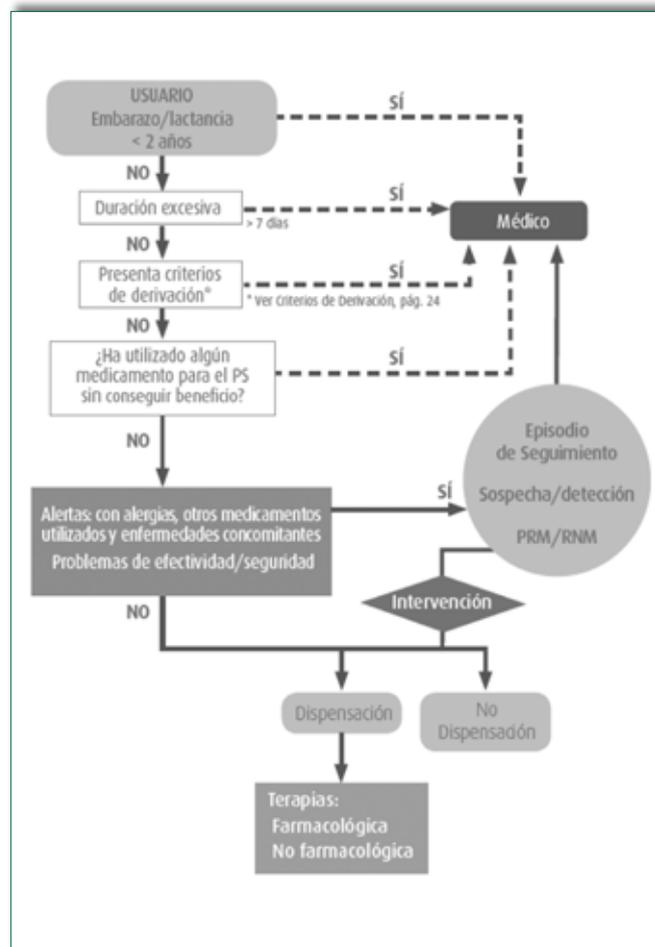


Figura 1.

cimiento de los conceptos asignados al **acrónimo PASITAMAE**:

- **Quién realiza la consulta (PA)**
- **Cuál es la razón de la consulta (SI):** el PS referido por el paciente
- **Verificar:** toda la información y, muy especialmente, la relacionada con la existencia de otros signos o síntomas asociados al PS que indiquen la no banalidad del proceso, condicionando nuestra decisión.
  - o **Si la duración del PS es excesiva (T).**
  - o **Si ha llevado a cabo alguna Acción utilizando algo para el PS (A).**
  - o **Si utiliza otros medicamentos para otros PS (M).**
  - o Si presenta alergias e intolerancias conocidas **(A).**
  - o Si puede encontrarse en una situación fisiológica especial, embarazo **(E)**, lactancia, etc. Este es otro punto clave,
  - o Si presenta otras enfermedades concomitantes **(E).**
  - o Los hábitos de vida del paciente, ya que estos pueden ser los causantes de la razón de consulta.
  - o Los datos biomédicos, si están disponibles o a nuestro alcance.

*Para ello, algunas de las consideraciones a tener en cuenta serán.*

## COMO RESULTADO DE LA ENTREVISTA DISPONEMOS DE LA SIGUIENTE INFORMACIÓN

- **PA:** es la mujer joven que acude a la farmacia.
- **SI:** refiere tener estreñimiento ocasional, que le molesta mucho. Nunca antes había tenido estreñimiento y quiere algo rápido que lo solucione.
- **T:** lleva tres días.
- **A:** acciones relacionados con hábitos higiénico-dietéticos, “bebo más agua de lo normal, y más fibra”.
- **M:** hace una semana que está tomando un jarabe prescrito por el médico para la tos seca Toseina® jarabe. Reconoce que como la tos no mejoraba y por la noche empeoraba, decidió por su cuenta tomar el doble de dosis.
- **A:** no tiene alergias.
- **E:** tos seca que no mejora.

## COMO RESULTADO DE LA ACTUALIZACION DE CONOCIMIENTO RELACIONADOS CON EL ESTREÑIMIENTO, SU TRATAMIENTO Y EL ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE

### Definición estreñimiento:

- El estreñimiento es la disminución en la frecuencia de las deposiciones a menos de 3 a la semana. Sin embargo, hoy se prefiere tener en cuenta el tipo o consistencia de las heces o el grado de dificultad para su expulsión para definir el hábito intestinal y orientar el manejo.
- En la práctica, la distinción entre estreñimiento agudo y crónico, en ausencia de una causa orgánica o medicamentosa que justifique el trastorno, es ficticia, ya que un único episodio de dificultad para la defecación no podrá considerarse estreñimiento.
- Así, no existe en la práctica el “estreñimiento agudo” como entidad o patología, aunque sí existe el estreñimiento como síntoma en condiciones “agudas” o en episodios esporádicos u ocasionales.

### Patogenia

- Las causas del estreñimiento son muy variadas:
  - Dieta inadecuada.
  - Situaciones metabólicas y endocrinológicas, como diabetes mellitus.
  - Trastornos hidroelectrolíticos que provocan enlentecimiento del tránsito, como ocurre en la hiperpotasemia.
  - Algunos medicamentos, como los opioides, el hidróxido de aluminio o los agonistas colinérgicos
  - Algunas enfermedades que producen obstrucciones mecánicas del tracto gastrointestinal, como algunos tumores; la patología anorrectal, como las fisuras anales o las hemorroides, etc.

### Estreñimiento por opioides

- El estreñimiento quizá sea el efecto adverso más habitual de los opioides
- El mecanismo por el que los opioides producen este efecto adverso tiene que ver con los receptores opioides  $\mu$  que se encuentran en el plexo submucoso del tracto gastrointestinal. La unión a estos receptores produce un descenso de la peristalsis propulsiva con un aumento de los movimientos no propulsivos, una disminución de las secreciones biliar y pancreática y un aumento de la absorción intestinal de fluidos.

- Algunos opioides causan estreñimiento con mayor probabilidad que otros; los opioides liposolubles, como fentanilo y buprenorfina, tienen un riesgo menor de producir estreñimiento que los hidrosolubles, como la morfina y oxicodona, probablemente debido al mayor tiempo de permanencia de estos últimos en el organismo.
- Existen otros factores de riesgo para que las personas en tratamiento con opioides desarrollen estreñimiento:
  - Hipercalcemia.
  - Disminución de la movilidad.
  - Disminución de la ingesta de comida y líquido.
  - Deshidratación.
  - Existencia de fisuras anales.
  - Obstrucción mecánica.

## COMO RESULTADO DE LA ACTUALIZACIÓN SOBRE EL ESTREÑIMIENTO, SU TRATAMIENTO Y EL ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE

### Criterios diagnósticos diferenciales: signos y síntomas

- Aunque la mayoría de los pacientes con estreñimiento referirán, además, molestias adicionales, como sensación de distensión abdominal o falta de apetito.
- Según las características de los síntomas y los hallazgos diagnósticos, los pacientes se pueden clasificar en:
  - Estreñimiento de tránsito normal.
  - Estreñimiento por tránsito lento.
  - Estreñimiento por trastorno de la evacuación.
  - Estreñimiento orgánico/idiopático/secundario.

### Criterios de derivación

SEMERGEN y el CGCOF han consensuado los siguientes criterios de derivación, para pacientes con estreñimiento que acuden a la farmacia:

#### *Síntomas/signos de alarma en estreñimiento ocasional*

Pacientes que, ante las preguntas del farmacéutico, refieren alguna situación de las señaladas a continuación:

- Lactantes, niños o embarazadas.
- Más de una semana sin realizar deposición.

- Si es de inicio brusco o sufre modificaciones significativas en su evolución.
- Asociada a anorexia y pérdida de peso importante sin causa aparente (no relacionada con la toma de anorexígenos ni otros fármacos, aumento del ejercicio a igual alimentación, etc.) y astenia progresiva asociada al cuadro.
- Antecedentes recientes de intervención quirúrgica abdominal (bridas o estenosis posquirúrgicas).
- Dolor abdominal o síntomas nocturnos que despiertan por la noche.
- Dolor abdominal que no mejora o aumenta con las deposiciones.
- Vómitos.
- Febrícula continua (37-38 °C) o fiebre elevada y persistente (> de 38,5 °C)
- Deposiciones con sangre, moco o pus.
- Palpación de una masa abdominal.

### Tratamiento

- No farmacológico; hábitos higiénico-dietéticos
- Tratamiento farmacológico; Existen diferentes tipos de medicamentos laxantes. Habrá que seleccionar aquel que, por su mecanismo de acción, resulte más adecuado al tipo de estreñimiento, a las condiciones fisiopatológicas del paciente y al perfil toxicológico del laxante.
  - Grupo terapéutico A06AA. Lubricantes y emolientes.
  - Grupo terapéutico A06AB. Laxantes de contacto:
    - a. Derivados antraquinónicos.
    - b. Derivados del difenilmetano.
    - c. Aceite de ricino.
  - Grupo terapéutico A06AC. Laxantes formadores de volumen.
  - Grupo terapéutico A06AD. Laxantes osmóticos.
  - Grupo terapéutico A06AG/A06AX. Enemas y supositorios de glicerol/glicerina.

### b) Evaluar la información

Nuestra actuación en esta fase ha de centrarse en descartar la existencia de otros signos o síntomas que aumentan la probabilidad de que nos encontremos ante una enfermedad, o que nos encontremos ante un resultado inadecuado de un tratamiento previo (RNM). La detección de una

**Incidencia** requiere de una evaluación de las dos posibilidades que pueden estar ocurriendo:

- Sospecha de la presencia de un **Problema Relacionado con el Medicamento (PRM)**. En estos casos identificamos una o varias de las situaciones, *causas que impiden alcanzar el objetivo de la farmacoterapia*, que se describen en la lista de PRM.

## LISTADO DE PRM

- Administración errónea del medicamento
- Características personales
- Conservación inadecuada
- Contraindicación
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- Duplicidad
- Errores en la dispensación
- Errores en la prescripción
- Incumplimiento
- Interacciones
- Medicamento no necesario
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado
- Otros

- Sospecha de la presencia de un **Resultado Negativo de la Medicación (RNM)**. En este caso, evidenciamos que el paciente sufre o está en riesgo de sufrir un problema de salud como consecuencia del uso de los medicamentos, lo que impide alcanzar el objetivo de la farmacoterapia relacionado con la falta de seguridad, efectividad o necesidad de la misma.

## RNM

### Necesidad

- Una Necesidad de medicamentos. PS no tratado
- Una No Necesidad de medicamentos. Efecto de medicamento innecesario

### Efectividad

- Una Inefectividad no cuantitativa
- Una Inefectividad cuantitativa

### Seguridad

- Una Inseguridad no cuantitativa
- Una Inseguridad cuantitativa

**Retomando nuestro escenario y resumiendo la información...**

La situación de estreñimiento ocasional referida por el paciente como razón de consulta, sin otros signos asociados a los criterios de derivación consensuados, y ante la utilización de un medicamento de forma incorrecta que presenta una elevada probabilidad de efectos adversos, agudizados por la ingesta de una dosis incorrecta, duplicando la prescrita, nos hace considerar la identificación de una Incidencia. El estreñimiento es un problema de salud consecuencia de un problema asociado al uso del medicamento; un RNM

### PRM:

- Dosis, pauta y/o duración no adecuada
- Duplicidad
- Probabilidad de efectos adversos

### RNM, real;

- Una Inseguridad cuantitativa

## c. Actuación o Intervención, en caso de Incidencia

Tras identificar la Incidencia, intentaremos resolverla proponiendo una intervención profesional del **Listado de Intervenciones consensuado**.

- Facilitar información (IPM)
- Ofrecer educación sanitaria
- Derivar al Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico
- Derivar al médico
- Notificar a farmacovigilancia de acuerdo a la legislación vigente

No obstante, en definitiva nuestra decisión como **actuación profesional** ante el paciente podrá ser:

- Asesorar sin dispensar
- Recomendar un tratamiento no farmacológico
- Dispensar un tratamiento farmacológico que no precise prescripción médica
- Derivar al médico
- Derivar al Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico

En nuestro caso, el paciente dice llevar a cabo medidas higiénico dietéticas, más agua y fibra de lo habitual, y quiere algo rápido, por lo que nuestra propuesta..

**Intervención:**

- Facilitar información personalizada sobre el correcto proceso de uso de la Toseina® jarabe.

**Actuación:**

- **Dispensar un tratamiento farmacológico que no precise prescripción médica, con información personalizada sobre el proceso de uso del mismo, por ejemplo supositorios de glicerina Glycilax® para adultos**
- **Aconsejar nueva visita a la farmacia en 7 días, para conocer el resultado**

Más información en la **Guía Farmacoterapéutica** y en la **Guía del Servicio de Indicación Farmacéutica**, alojada en la plataforma de formación on line en [http://formacion.portalfarma.com/file.php/127/PDF/GUIA\\_FARMACOTERAPEUTICA\\_2013-D-v9.pdf](http://formacion.portalfarma.com/file.php/127/PDF/GUIA_FARMACOTERAPEUTICA_2013-D-v9.pdf) y [http://formacion.portalfarma.com/file.php/128/PDF/GUIA\\_INDICACION\\_web\\_AF.pdf](http://formacion.portalfarma.com/file.php/128/PDF/GUIA_INDICACION_web_AF.pdf).

**d. Registro de la actuación e intervención, si procede**

La evaluación de la práctica realizada y el conocimiento de los resultados de nuestra Intervención, favorecerán el proceso de mejora continua en el Servicio de Indicación Farmacéutica, que podremos dar por finalizado una vez que hayamos comprobado el resultado de nuestra actuación. En este sentido, es primordial la utilización de herramientas que permitan el registro de todo el procedimiento. El procedimiento completo del Servicio de Indicación Farmacéutica consta de una secuencia de actividades para cuya evaluación requerimos de un sistema de ayuda y registro adecuado que permita cuantificar nuestra actuación, como es Bot PLUS 2.0 (Figura 2).

El sistema automático de gestión de la información proporcionada por el paciente y registrada en Bot PLUS2.0, nos permite disponer de un sistema de Alertas (Figura 3) facilitándonos la identificación de situaciones que pueden generar Incidencias (Figura 4) y nuestra actuación (Figura 5).



**Figura 2.** Registro del caso en el Servicio de Indicación Farmacéutica



**Figura 3.** Sistema de Alerta y texto relacionado con la reacción adversa



Figura 4. Registro de la Incidencia identificada y la intervención propuesta

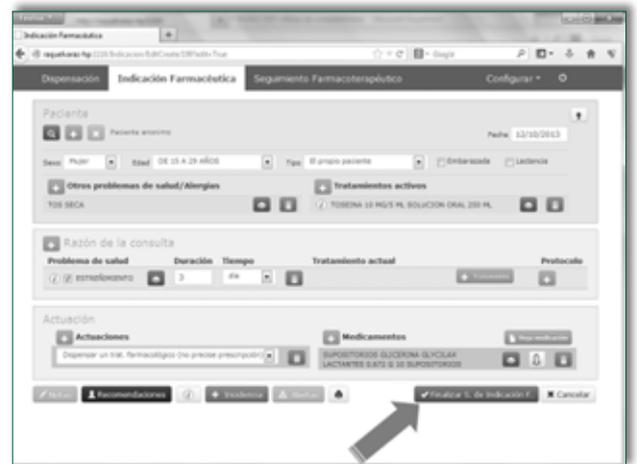


Figura 5. Registro de la actuación

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

- La Acción se ha iniciado en abril y finalizará **el 10 de noviembre de 2013**.
- 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** vdel Servicio de Indicación Farmacéutica en diarrea y/o estreñimiento ocasional

CRONOGRAMA DE LA ACCIÓN	
<b>31 Octubre 2013</b>	<b>Finaliza la Acción del PLAN ESTRATÉGICO</b> <b>Finaliza RIFAC: Conocimiento y Adherencia de los pacientes al tratamiento con IBP</b> <b>Remisión a los COF del cuaderno de recogida de datos</b>
<b>Noviembre 2013</b>	Remisión listado de farmacéuticos a acreditar al Consejo General Remisión de Cuadernos de RIFAC al Consejo General
<b>Diciembre 2013</b>	Envío de Diplomas a COF

## Estreñimiento

### CONCEPTO

En términos generales, se habla de estreñimiento cuando sucede disminución de la frecuencia de defecaciones y/o una reducción del volumen de las heces. Sin embargo, el término se aplica, de forma un tanto imprecisa, a otras situaciones tales como una consistencia pétrea de las heces. En realidad, no existe una norma fija para determinar cuando existe estreñimiento y, de hecho, la percepción del propio sujeto juega un papel preponderante: hay personas que se *sienten estreñidas* a pesar de que su frecuencia de defecación, la consistencia, peso y volumen de las heces pueden considerarse normales en términos estadísticos. Lo cual incide claramente en el carácter patológico del estreñimiento: se trata de un síntoma más que de una enfermedad.

Una vez que los alimentos ingeridos llegan al colon casi todos los electrolitos y el agua son absorbidos a este nivel, eliminándose con las heces unos 100 ml de líquidos, aproximadamente. En un individuo sano que tenga una dieta variada, la cantidad de heces eliminadas diariamente se estima entre 100 a 200 g. Estas cifras varían de un país a otro dependiendo de la ingestión de fibra; así, por ejemplo, las heces generadas por una dieta occidental, que tiende a ser baja en fibras no digeribles, pesan de 100 a 200 g por día, mientras que en el África rural, donde la alimentación es muy rica en fibra, las evacuaciones son más frecuentes y con un peso que oscila entre 400 y 500 g por día. En el 95% de la población, la frecuencia de los movimientos intestinales oscila entre 3 y 21 semanales (7 de media, es decir, una al día).

Las heces suelen presentar un color pardo que, en el caso de que contengan gran cantidad de pigmentos biliares toman un aspecto más oscuro. Una coloración muy oscura, de aspecto similar al alquitrán se suele asociar a la presencia de sangre de procedencia digestiva superior (estómago, duodeno). Sin embargo, si la sangre procede de hemorragias presentes en zonas más próximas al recto, las heces toman un color rojizo o abiertamente rojas, con manchas distribuidas de forma no homogénea. Durante la lactancia tienen color amarillento, que vira a verdoso por la acción del aire. Las *heces acólicas* presentan color claro o in-

cluso blanco, teniendo en este caso bastante cantidad de grasa no emulsionada. En las esteatorreas de origen pancreático aparecen con color amarillo pardo y con aspecto oleoso.

Habitualmente son duras y consistentes, aunque en ciertas situaciones puede variar su consistencia. Las deposiciones semiblandas indican un tránsito rápido o son propias de afecciones biliares o pancreáticas, mientras que son duras en los casos de estreñimiento, presentando forma acinada en las obstrucciones mecánicas y en forma de grandes bolos en la atonía intestinal. Si son pequeñas y redondeadas son indicativas de estados espásticos acentuados.

La presencia de sustancias escasamente digeridas o sin digerir es propia de alteraciones en los procesos digestivos, mientras que la aparición de moco o de pus, generalmente se asocia a estados inflamatorios, como colitis o enteritis. En bastantes ocasiones el estreñimiento se relaciona con la presencia de otros síntomas, entre los que destacan la falta de apetito, la distensión (hinchazón) abdominal, así como malestar general, dolor lumbar y cefalea.

Posiblemente no haya ninguna otra función corporal que sea más variable y esté más sujeta a las influencias externas que la defecación, cuyas características varían considerablemente en función de la edad, el sexo, el estado fisiopatológico, la dieta y las influencias sociales y culturales. El control de la motilidad intestinal es esencialmente neurohormonal y local, pero la evacuación de los contenidos intestinales – defecación – es controlada de forma voluntaria. En cualquier caso, conviene no confundir el estreñimiento crónico con cambios transitorios en los hábitos intestinales. En otras ocasiones, forma parte del *síndrome de colon irritable*, con dolor abdominal, meteorismo y diarrea alternante.

Todo lo dicho deja claro que no existe una definición única y consensuada de estreñimiento, aunque es generalmente aceptado que el estreñimiento consiste en la emisión difícil de heces en un número inferior a 3 veces por semana o con un intervalo superior a 48 horas entre ellas. De todas formas, para poder considerar la existencia de estreñimiento, es importante tener en cuenta también que se haya producido una disminución del ritmo intestinal habitual; de hecho, en ocasiones puede ser el único indicio real del estreñimiento.

El estreñimiento puede manifestarse de forma diversa e incluso pueden coexistir varias formas en el mismo individuo. La forma más común (60%) es un estreñimiento con tránsito intestinal normal, seguido de los trastornos de la defecación o de la evacuación rectal (25%) y, finalmente, el estreñimiento con tránsito intestinal enlentecido (15%). En los pacientes con **estreñimiento con tránsito intestinal normal** (estreñimiento funcional), las heces transitan por el colon en proporciones normales y la frecuencia de la defecación también es normal; sin embargo, los pacientes refieren tener estreñimiento. Este grupo de pacientes, con percepción de dificultad en la defecación o de heces duras, puede experimentar distensión o dolor abdominal, siendo frecuente cierto grado de distrés psicosocial. Suelen responder bien a las terapias basadas en dieta a base de fibra sola o, eventualmente, junto a laxantes osmóticos.

Los **trastornos de la defecación** son generalmente debidos a una disfunción del suelo de la pelvis o del esfínter anal, que derivan en la insuficiencia del recto para permitir una evacuación eficaz de las heces. Finalmente, el **estreñimiento con tránsito intestinal enlentecido** es especialmente común en mujeres jóvenes con evacuaciones poco frecuentes (una vez a la semana o menos); una circunstancia que suele comenzar durante la pubertad. Los síntomas asociados incluyen distensión, dolor abdominal y sensación de malestar. En estos casos, una dieta rica en fibra puede aumentar el volumen de las heces, disminuir el tiempo de tránsito de éstas por el colon y aliviar así el estreñimiento; sin embargo, los casos más graves responden mal a la fibra y a los laxantes.

Los analgésicos opioides pueden retrasar la evacuación gástrica, disminuir el peristaltismo y ralentizar la motilidad intestinal, todo lo cual acaba conduciendo a un estado de estreñimiento de muy difícil tratamiento. Este estado, denominado genéricamente como disfunción intestinal inducida por opioides (DIO), no solo refleja el estreñimiento, sino también un amplio conjunto de síntomas, entre los que destacan la evacuación incompleta, hinchazón, distensión abdominal y reflujo gástrico. El estreñimiento crónico es el más común, afectando al 40-70% de los pacientes tratados habitualmente con analgésicos opioides. El problema, además, es que el estreñimiento es, posiblemente, el único efecto farmacológico de los opioides para el que no se desarrolla tolerancia en el organismo.

## EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es un cuadro clínico extremadamente común en la población, que puede ser causa de molestias y a veces es socialmente incapacitante. Afecta sobre todo a las mujeres y, en especial, a dos grupos de edad comprendidos entre los 20 y 35 años, y a partir de los 60. En concreto, en la Unión Europea la incidencia general del estreñimiento oscila entre un 5% y un 20% de la población. Por lo que se refiere a España, éste es el país europeo con mayor incidencia de estreñimiento, ya que afecta al 20% de la población, correspondiente entre un 75% y un 90% de los casos a mujeres.

Los motivos que explican la fuerte desproporción femenina en relación con el estreñimiento son múltiples y van desde la predisposición biológica de la mujer (factores hormonales, embarazo y multiparidad) y su estilo de vida en general más sedentario, hasta unos hábitos dietéticos más habitualmente incorrectos (insuficiente consumo de verduras, fruta y legumbres). También influyen factores psicológicos (padece ansiedad y depresión con más frecuencia que el hombre) y psicosociales que van desde el sufrimiento de malos tratos hasta la asunción de un rol y una actitud social y familiar que le deja sin tiempo para ella misma y que le lleva, por ejemplo, a resistirse y no defecar cuando siente la necesidad de ello. También la polimedicación influye decisivamente; en este sentido, la tercera parte de las mujeres con estreñimiento crónico están siendo tratadas farmacológicamente para alguna enfermedad crónica: diuréticos, antiácidos, antidepresivos, suplementos de hierro y calcio, entre otros, tienen el estreñimiento en su perfil de efectos adversos comunes.

El estreñimiento es especialmente común en los ancianos. Esto puede acarrear consecuencias serias, con un riesgo elevado de compactación fecal. La mayor incidencia de estreñimiento en el anciano es debida fundamentalmente a la pérdida de hábitos establecidos de defecación, así como al insuficiente consumo de líquidos, a la escasez de ejercicio físico y, en no pocas ocasiones, al abuso de laxantes. Tampoco hay que olvidar los múltiples cambios funcionales y degenerativos del aparato digestivo inevitablemente ligados al envejecimiento; específicamente, el estreñimiento en los ancianos se asocia frecuentemente con un aumento del tiempo de tránsito intestinal y una

disminución de la percepción de la necesidad de defecar, así como a una deficiente masticación.

Aunque los niños pequeños no tienen una tendencia manifiesta hacia el estreñimiento, después del parto la frecuencia de defecación tiende a disminuir con la edad. En este sentido, en el recién nacido es de unas cuatro veces diarias, reduciéndose hasta una media de poco más de una vez al día, a los cuatro años de edad. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que el estreñimiento de muchos adultos se genera durante la infancia; así, los niños con menores frecuencias a las mencionadas anteriormente tienden a desarrollar estreñimiento crónico cuando llegan a adultos. Asimismo, existen numerosos casos de estrés emocional provocados por crisis familiares o dificultades en el colegio que pueden producir un intenso y prolongado estreñimiento.

El estreñimiento es extremadamente común en las mujeres embarazadas, habiéndose estimado en estudios epidemiológicos españoles que hasta un 35% de ellas lo padecen. La causa suele estar en una reducción del peristaltismo intestinal, aunque en las fases más avanzadas del embarazo también puede colaborar la compresión del colon producida por el crecimiento en volumen y peso del útero, amén de la existencia de determinados componentes hormonales.

---

## ETIOLOGÍA

---

El principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas motoras del plexo mientérico es la acetilcolina, mientras que el principal neurotransmisor inhibitorio es el óxido nítrico. A su vez, existen diversas interneuronas que producen reflejos inhibitorios o excitatorios sobre las neuronas motoras mediante la acción de múltiples neurotransmisores, fundamentalmente dopamina y serotonina. En este sentido, la dopamina produce a nivel del plexo mientérico una supresión en la liberación de acetilcolina por las neuronas motoras actuando a través del receptor  $D_2$ . Por su parte, la serotonina tiene un efecto dual sobre la neurona motora en relación al receptor sobre el que actúe. Su acción sobre receptores de tipo  $5-HT_3$  produce un efecto similar a la dopamina con inhibición de la liberación de acetilcolina, mientras que el estímulo de receptores de tipo  $5-HT_4$  favorece la liberación de la misma con la producción de un importante efecto procinético.

Se estima que el 95% de la serotonina del cuerpo humano está en el tracto gastrointestinal, principalmente en las células enterocromafines (90%) y el resto en las neuronas entéricas. Como se ha indicado, la serotonina tiene un papel fundamental en la regulación de la motilidad, secreción y sensibilidad del tracto gastrointestinal a través de la activación de numerosos receptores distribuidos ampliamente en los nervios entéricos y aferentes sensoriales. La serotonina se libera en la mucosa tanto en las neuronas sensoriales intrínsecas como en las extrínsecas. En las primeras, inicia reflejos peristálticos y secretorios a través de receptores  $5-HT_4$  y las últimas modulan la sensibilidad vía receptores  $5-HT_3$ , mientras que los  $5-HT_4$  están localizados sobre las células enterocromafines, musculares lisas, y sobre las neuronas. La liberación de serotonina por las células enterocromafines es uno de los iniciadores de la peristalsis a través de los  $5-HT_4$  sobre los eferentes primarios.

Como ya ha quedado dicho, el estreñimiento no es en sí mismo una enfermedad sino más bien un síntoma, en el que pueden estar implicados diversos factores etiológicos. Si el tránsito de la materia fecal a lo largo del intestino grueso es muy lento, la mucosa colónica dispone de mucho tiempo para reabsorber agua y el contenido fecal se torna más seco y duro, dificultándose su evacuación rectal. Debido a ello, la frecuencia de la eliminación fecal disminuye, acumulándose las heces, más duras y secas, en colon descendente y sigmoideo.

Las causas por las que se produce el estreñimiento son muy variadas, siendo muy frecuentes las debidas al propio estilo de vida. Merecen especial atención en este aspecto la dieta, la existencia de hábitos defecatorios inadecuados y los viajes. Las dietas ricas en grasas de origen animal (carnes rojas, productos lácteos, huevos) y en azúcares simples (dulces), pero pobres en fibra (verduras, frutas, cereales integrales) son factores implicados frecuentemente en el estreñimiento crónico. Complementariamente, está perfectamente constatado en términos clínicos que las dietas ricas en fibra producen defecaciones mayores y más frecuentes y, por consiguiente, menos estreñimiento. También hay estudios epidemiológicos en los que se ha constatado que una dieta regular rica en fibra reduce significativamente el cáncer de colon.

El estreñimiento puede ser desencadenado mediante el bloqueo reiterado de la sensación de urgencia defecatoria. Esto suele tener un origen socio-cultural y les sucede a algunas personas

que sienten escrúpulos para utilizar los servicios públicos, o que desarrollan una actividad laboral prolongada, continuada e intensa. Igualmente, algunas personas experimentan estreñimiento tras la realización de largos viajes, aunque el origen del problema parece radicar en cambios en el estilo de vida, de dieta y de agua de bebida. Asimismo, una forma de estreñimiento muy común es el denominado *estreñimiento imaginario*, que es el resultado de ideas preconcebidas erróneas relativas al ritmo normal de defecación. Al margen de las anteriores causas, el estreñimiento puede estar asociado a **patologías orgánicas** de diversa etiología y gravedad. Las más comunes son:

- **Lesiones del colon:** Los cuadros inflamatorios o la formación de tejido cicatrizal alrededor de divertículos (pólipos) intestinales, así como la presencia de tumores, cancerosos o no, pueden producir una compresión mecánica del intestino, facilitando el desarrollo de estreñimiento. Asimismo, el **síndrome del intestino irritable** es una de las condiciones más comúnmente asociadas al estreñimiento. Otras causas son la obstrucción del colon producida por estenosis (estrechamiento), hernias, tumores, amebiasis crónica, linfogranuloma venéreo, sífilis, tuberculosis, etc.
- **Alteraciones musculares:** Dermatomiositis, distrofia miotónica, etc.
- **Lesiones del recto:** Proctitis ulcerativa, tumores, etc.
- **Lesiones del ano:** En general, todas las situaciones que impliquen dolor en el ano, como las fisuras o las hemorroides, tienden a producir un espasmo muscular en el esfínter anal, que retrasa la defecación.
- **Trastornos metabólicos:** La reducción de la cantidad de sales minerales presentes en el organismo, como consecuencia de episodios de deshidratación asociados a vómitos y/o diarreas intensas, pueden conducir posteriormente a estados de estreñimiento. Asimismo, puede asociarse el estreñimiento a hipopotasemia, cetoacidosis diabética, neuropatía diabética, porfiria o uremia.
- **Trastornos endocrinos:** Exceso de glucagón entérico, hipotiroidismo o feocromocitoma.
- **Daños neurológicos:** La producción de lesiones o la presencia de tumores próximos a la médula espinal puede producir estreñimiento al afectar a las fibras que inervan el intestino.
- **Medicamentos:** Hay numerosos medicamentos capaces de inducir estreñimiento. En especial, aquellos con actividad anticolinérgica u opioide, ya que reducen la motilidad intestinal. Es el caso de los analgésicos opioides, atropina (y otros derivados), antidepresivos tricíclicos y antiparkinsonianos con acción anticolinérgica (biperideno, trihexifenidilo, etc.). Otros medicamentos astringentes son los antiácidos alumínicos, las sales de bario, los antiácidos cálcicos (aunque en algunos pacientes pueden producir diarrea), colestiramina, sales de hierro, etc.

Por su parte, en los **trastornos de la defecación** la insuficiencia del recto para conseguir una evacuación eficaz de las heces puede ser debida a una incapacidad para coordinar durante la defecación la musculatura abdominal, rectoanal y del suelo de la pelvis. Su origen también puede proceder de la actitud del propio paciente, que contiene la evacuación para evitar el dolor o las molestias asociadas a una fisura anal, hemorroides o heces demasiado duras, por ejemplo. Las alteraciones anatómicas o patológicas (rectocele, descenso del periné, etc.) también son, aunque con menor frecuencia, la causa de este tipo de estreñimiento crónico. Puede añadirse también sintomatología psíquica primaria o preexistente, que se acentúa con el estado de estreñimiento.

El origen del **estreñimiento inducido por los opioides** parece residir en la activación del tono de la musculatura lisa intestinal, la supresión de los movimientos peristálticos progresivos, el aumento del tono del esfínter de la válvula ileocecal y del esfínter anal, así como la reducción de la sensibilidad a la distensión anal.

---

## TRATAMIENTO

---

Como en tantas otras situaciones patológicas, lo ideal es prevenir el problema antes de que ésta aparezca y, si llega a manifestarse, lo haría de forma más tardía y leve. Dicha prevención debe hacerse desde las etapas más tempranas de la vida, adoptando estilos de vida saludables, como pueden ser realizar un **ejercicio físico suave**, como pasear. También es importante una **buena higiene intestinal**, consistente en responder lo más rápidamente posible al deseo reflejo de defecar, para acostumbrar al intestino a evacuar a

una misma hora. Se debe adoptar una **disposición anatómica adecuada** en el inodoro y dado que la más fisiológica para la defecación es la posición en cuclillas, algunas personas se benefician al colocar un pequeño taburete debajo de ambos pies para conseguir esta posición. El paciente debe **reservar un tiempo** para la evacuación y estar relajado, pero sin prolongar innecesariamente la permanencia sobre el inodoro. Puede realizarse un pequeño esfuerzo pero deben evitarse las tensiones excesivas. Igualmente, es muy recomendable una **racionalización de la dieta**, ingiriendo una adecuada cantidad de líquidos y alimentos vegetales con elevada proporción de fibra insoluble. Como las fibras retienen agua, las heces tienden a ser más blandas, voluminosas y pesadas, lo que aumenta el estímulo reflejo y con ello las heces atraviesan el colon más rápidamente, debido al aumento del peristaltismo.

El tratamiento farmacológico del estreñimiento es sólo un complemento que actúa – salvo a ciertos fármacos muy concretos para determinados estreñimientos específicos – de manera sintomática, sin afectar a los factores desencadenantes. Los medicamentos utilizados para tratar el estreñimiento se agrupan bajo la denominación de laxantes o catárticos, que genéricamente actúan facilitando el tránsito de las heces desde el colon al recto, fomentando la defecación.

El laxante ideal debería no ser irritante ni tóxico, actuar solamente en colon descendente y sigmoideo, y producir heces normales dentro de las siguientes horas, después de las cuales su acción como laxante debería cesar, restaurándose la actividad colónica normal. Obviamente imposible encontrar un laxante que cumpla todas estas condiciones, Por lo que se suele seleccionar el producto que por su mecanismo de acción resulta más adecuado a tipo de estreñimiento padecido por cada paciente, así como en función del perfil toxicológico del laxante y las condiciones fisiopatológicas del paciente. Sin embargo, ninguno de los actualmente disponibles cumplen todas las características mencionadas:

- Incrementadores de la masa (bolo) intestinal
- Emolientes (suavizantes).
- Lubrificantes del contenido fecal.
- Agentes osmóticos
  - Derivados de azúcares, como lactulosa o lactitol
  - Salinos
  - Polioles

- Estimulantes de la mucosa intestinal
  - Antraquinonas
  - Derivados del difenilmetano
  - Procinéticos agonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>4</sub> de la serotonina
  - Derivados del ricino
- Antagonistas específicos de fármacos astringentes.

## Incrementadores de la masa (bolo) intestinal

Tanto el **fucus** (*Fucus vesiculosus*) como la **ispágula** (*Pantago ovata*) son productos vegetales muy ricos en mucilagos que, en contacto con el agua, forman un gel viscoso que contribuye a aumentar el volumen de las heces; la **metilcelulosa** es un compuesto igualmente hidrofílico con similares propiedades incrementadoras del volumen. Este aumento de volumen del bolo intestinal origina una estimulación del peristaltismo intestinal facilitando la evacuación de las heces. Además, como consecuencia de la retención de agua que producen, inducen el reblandecimiento de las heces, favoreciendo su eliminación.

Por ser los laxantes que más se aproximan al mecanismo fisiológico de la evacuación, suelen ser los recomendados como terapia inicial del estreñimiento, así como para casos de hemorroides, posparto, dietas bajas en fibra, colon irritable, en ancianos, y en general siempre que se requiera una evacuación sin excesivos esfuerzos. Sin embargo, su empleo continuado origina dependencia de su uso, ya que pueden hacer disminuir la función intestinal normal. En ancianos y en pacientes que tienen dificultad para tragar han originado obstrucción esofágica. Debido al riesgo de imputación fecal u obstrucción intestinal, están contraindicados en atonía del colon, ulceraciones o adherencias intestinales. Tampoco están recomendados en personas con restricción severa de ingesta de líquidos, tal como en pacientes con insuficiencia renal grave. No deberán administrarse a niños menores de 6 años.

No actúan de manera inmediata, sino que su acción se hace patente al cabo de 12-24 horas, aunque su efecto óptimo lo alcanzan tras varios días de la administración. Se utilizan para conseguir la normalización del hábito intestinal en pacientes con estreñimiento crónico, fundamentalmente en casos de hemorroides, posparto, dietas bajas en fibra, colon irritable, ancianos y, en general, siempre que se requiera una evacuación sin excesivos esfuerzos. Se administran antes de las

comidas y con abundante cantidad de líquido (1-2 vasos enteros). Si el compuesto resulta de sabor desagradable puede tomarse con zumo de frutas u otros líquidos que mejoren la palatabilidad. Si no se toman con abundante líquido su acción laxante puede disminuir e incluso pueden ocasionar obstrucción intestinal, su principal inconveniente. Esta alteración es más frecuente en caso de que existan enfermedades intestinales asociadas (adherencias, estenosis, ulceraciones, esclerodermia, etc.).

Dado que no se absorben, los efectos sistémicos son muy infrecuentes; sin embargo, la flatulencia y la distensión abdominal son efectos adversos frecuentes, aunque generalmente leves. En general, utilizados siguiendo las indicaciones adecuadas tienen muy buena tolerancia.

Las semillas de ispágula son alergénicas y aunque el riesgo de provocar reacciones alérgicas es muy bajo en la población general, al formularse como polvo o gránulos para la preparación de soluciones o suspensiones orales, la exposición ocupacional prolongada (por ejemplo, por parte de los cuidadores de centros sociosanitarios) puede favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad por inhalación, pudiendo manifestar rinitis, conjuntivitis e incluso, en casos excepcionales, broncoespasmo y reacciones anafilácticas. También se han notificado reacciones adversas cutáneas como exantema o prurito. Por lo tanto, los pacientes sensibilizados deben evitar la ingesta y manipulación de los preparados de ispágula.

## Emolientes (suavizantes)

Son sustancias con propiedades tensoactivas (detergentes), que cuando se administran por vía oral actúan como humectantes del contenido intestinal, facilitando la captación de agua por las heces, así como la interposición en las mismas de sustancias grasas que ayudan a ablandar y lubricar el bolo fecal. El resultado es que las heces se ablandan y se eliminan con más facilidad. Por ello, está muy indicado su uso en aquellos casos en que las heces se encuentran muy endurecidas, así como para prevenir el desarrollo del estreñimiento; de hecho, son más utilizados con fines profilácticos que terapéuticos, estando especialmente indicados en casos de impactación fecal en enfermos que no deban realizar esfuerzos en la defecación, tal como ocurre en los pacientes con hernia abdominal, hipertensión severa o problemas cardiovasculares, postparto, pacientes que hayan sufrido cirugía anorrectal o afectados por

hemorroides, ya que el reblandecimiento de las heces da lugar a una evacuación más cómoda. Por el contrario, tienen poca capacidad de actuación en estreñimientos ya fuertemente instaurados, especialmente en pacientes ancianos o debilitados.

Los laxantes emolientes no estimulan *per se* los movimientos colónicos, pero sí lo pueden hacer cuando se combinan con otros laxantes estimulantes. Sus efectos empiezan a ser notorios después de uno o dos días de su administración, aunque existen individuos que requieren un tiempo superior, pudiendo ser necesarios hasta 3 o incluso más días. Solamente se deberían utilizar para tratamientos cortos, de menos de una semana de duración, a no ser que se trate de indicación médica.

Durante mucho tiempo se utilizó el **docusato sódico** o dioctilsulfosuccinato sódico, aunque actualmente se ha ido sustituyendo por el **laurilsulfato sódico**. Se administran por vía oral, habitualmente antes de acostarse. Cuando se utilizan formas líquidas, su administración es más agradable si se mezclan con zumos o con leche; si se administran en formas sólidas, se deberían tomar con suficiente cantidad de líquidos. Es una sustancia no absorbible y farmacológicamente inerte desde un punto de vista sistémico; sin embargo, debido a sus propiedades tensoactivas podría facilitar la absorción de otras sustancias intrínsecamente poco absorbibles. Por ello, no se debe tomar este producto si se está tomando conjuntamente otro medicamento o aceite mineral. Su uso también debe evitarse en el caso de síntomas de apendicitis, como náuseas o vómitos, o en situaciones de dolores abdominales de procedencia desconocida. Como en el caso de los laxantes incrementadores del bolo intestinal, tampoco los emolientes se deben administrar a niños menores de 6 años. Los efectos adversos son muy poco frecuentes, aunque se han descrito náuseas, vómitos, anorexia y calambres intestinales.

## Lubrificantes del contenido fecal

Actúan recubriendo las heces de una capa espesa de aceite (hidrofóbica) que impide que el agua contenida en el bolo fecal sea absorbida por el colon, permaneciendo las heces blandas, lo que facilita su eliminación. La acción suele comenzar al cabo de 6-8 horas. Se suelen utilizar de forma satisfactoria en aquellos casos en los que interese mantener heces blandas para evitar esfuerzos excesivos, como ocurre en el caso de las hernias, aneurismas, hipertensión, infarto de miocardio,

accidente cerebrovascular, cirugía abdominal y anorrectal o hemorroides. Sin embargo, la utilización rutinaria de estos fármacos no es demasiado adecuada por una serie de efectos secundarios, prefiriéndose en este caso los laxantes emolientes.

Entre ellos, se pueden citar la **parafina líquida**, llamada también aceite de vaselina o vaselina líquida, aceite de parafina, petrolato líquido o aceite mineral, y los aceites de origen vegetal como el aceite de oliva. Con el fin de hacer más agradable su administración, se pueden efectuar emulsiones, que tienen la misma efectividad que los preparados no emulsificados. Se administra antes de acostarse (2 horas después de la cena) y si fuera necesario otra dosis por la mañana, 2 horas antes o después del desayuno. En cualquier caso, no debería ser administrado junto con las comidas, puesto que retrasa el vaciado gástrico, aumentando el tiempo de permanencia de los alimentos en el estómago. Tampoco es aconsejable tomarlo en posición acostada (debido al riesgo de aspiración).

Los efectos secundarios más importantes están asociados a su uso repetido y ligados a su absorción sistémica, ya que el aceite mineral puede llegar a los vasos linfáticos mesentéricos, hígado, bazo, etc., actuando allí como un cuerpo extraño. Otro efecto importante es el relacionado con su aspiración pulmonar, especialmente en pacientes que se encuentran encamados. En este caso, al ser administrado puede alcanzar la faringe, la tráquea e incluso llegar a los lóbulos pulmonares, pudiendo originar una neumonía lipídica. Por ello, no se debe administrar reiteradamente a pacientes que se encuentren en cama, a niños, ancianos, o pacientes muy debilitados.

Otro importante efecto al que da lugar es la disminución de la absorción de nutrientes lipídicos, particularmente vitaminas liposolubles como las A, E, D y K. Un descenso en la absorción de vitamina D puede afectar a la absorción de calcio y fosfato, con los consiguientes problemas que pueden originarse, particularmente en niños y personas de edad avanzada. Por otra parte, un déficit de vitamina K en mujeres embarazadas puede dar lugar a bajos niveles de esta sustancia para el feto. Además, aquellos pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes no deberían tomar aceite mineral por el posible riesgo de hemorragias debido a déficits en vitamina K, compuesto necesario para la coagulación sanguínea.

Cuando se administran grandes dosis de aceite de vaselina, puede eliminarse lentamente como tal

a través del esfínter anal y producir prurito anal, hemorroides, criptitis y otros problemas perianales. Esta pérdida puede evitarse reduciendo las dosis o dividiéndolas, o usando emulsiones de fase externa acuosa. En cualquier caso, su utilización prolongada debe evitarse, ya que puede originar dependencia de uso. Además, como los laxantes tensioactivos, tienden a incrementar la absorción de fármacos poco absorbibles, por lo que el aceite mineral no debe administrarse conjuntamente con laxantes emolientes reblandecedores del bolo fecal.

## Agentes osmóticos

Actúan creando una fuerte presión osmótica en el recto. De este modo, disminuye la consistencia de las heces, favoreciendo su tránsito y eliminación. Además, como contienen más agua, aumentan su volumen, lo que produce distensión de la luz colónica e incremento del peristaltismo intestinal. Atendiendo a su estructura química, los laxantes osmóticos se clasifican en derivados de azúcares simples (lactulosa, lactitol) y salinos (sales inorgánicas de magnesio y de fosfato sodico). Son fármacos que presentan escasa absorción y actúan de forma osmótica atrayendo agua hacia la luz intestinal; esto provoca un incremento del volumen de la materia fecal, que actúa estimulando el peristaltismo intestinal y favoreciendo el avance y la eliminación de las heces. Con un mecanismo mixto encontramos al glicerol, un poliol que se comporta como laxante tras su administración rectal y que va a actuar tanto por un efecto irritante local como por un efecto osmótico. Otros tipos de polioles poliméricos, como el polietilenglicol (PEG, macrogol) también se incluyen entre los laxantes osmóticos, aunque en este caso sin la acción irritante del glicerol.

## Derivados de azúcares simples

Los representantes más conocidos y utilizados son la **lactulosa** y el **lactitol**, dos disacáridos de origen sintético no absorbibles, que actúan previa transformación en el intestino por la flora bacteriana en ácidos orgánicos de cadena corta (láctico, butírico, acético, etc), provocando una disminución del pH a nivel del colon que estimula la pared intestinal y favorece la atracción de agua por ósmosis, comportándose entonces como laxantes osmóticos, complementado por un efecto laxante

de tipo irritativo por el descenso del pH. También dan lugar a la producción local de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e hidrógeno (H<sub>2</sub>), lo que es responsable de cierta flatulencia en los inicios del tratamiento, así como dolores cólicos y diarreas si se utiliza a altas dosis.

Con todo, se trata de laxantes bastante eficaces y seguros, aunque su uso repetitivo presente los mismos problemas que el resto de los laxantes. Están indicados en casos de estreñimiento crónico, enfermos encamados y en situaciones que requieran una defecación sin excesivos esfuerzos. Tardan varios días en actuar y entre sus efectos secundarios más frecuentes, además de la flatulencia, los dolores cólicos y las diarreas, se incluyen las molestias abdominales y, con dosis elevadas, náuseas y vómitos.

Además, su efecto acidificante del colon les confiere una utilidad terapéutica adicional, en el tratamiento de la hiperamonemia inducida por una encefalopatía porto-sistémica o por estreñimiento crónico. Los ácidos orgánicos producidos neutralizan el amoníaco presente en el intestino grueso, impidiendo así su absorción sistémica, causante de la hiperamonemia.

## Salinos

Los laxantes salinos están compuestos por sustancias iónicas, relativamente poco absorbibles, tales como el anión **sulfato**, **tartrato**, **fosfato** o **citrate** y el catión **magnesio**, siendo los sulfatos los fármacos más potentes de este grupo. De todos ellos, el más recomendable es el **sulfato magnésico**.

Actúan aumentando la presión osmótica, generada por la diferencia de concentraciones, en el interior del intestino. Para equilibrar este incremento se excreta agua del organismo al interior del intestino. Además provoca un estímulo de los movimientos intestinales (peristaltismo). La pared del intestino delgado actúa como membrana semipermeable a estos iones, dando lugar a un medio fuertemente osmótico en el lumen intestinal que causa la atracción de agua a este lugar con lo que aumenta la presión intraluminal. Este aumento de presión provoca un estímulo reflejo que incrementa la motilidad intestinal.

Pero, además, estos fármacos producen una serie compleja de reacciones, tanto secretoras como motoras sobre el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la acción del sulfato magnésico sobre el tracto gastrointestinal es similar a la de colecisto-

quinina pancreocinina. Hay pruebas de que esta hormona se libera de la mucosa intestinal cuando se administran los laxantes salinos; esta liberación favorece la acumulación intraluminal de fluidos y electrolitos.

La intensidad de la acción purgante de las distintas sales depende de diversos factores, como la solubilidad de las sustancias, su concentración en el líquido intestinal, la velocidad de absorción y la presión osmótica que ejerzan; relacionada esta última variable con el peso molecular y el grado de disociación de los compuestos.

Por lo general, la acción de los laxantes salinos es muy rápida, actuando entre 1 y 3 horas tras su administración. Por ello, algunos están indicados solamente cuando interesa una evacuación rápida y total del colon, como en los casos en los que se necesita preparar al paciente para un examen endoscópico, o para evacuar el contenido intestinal en caso de sospecha de intoxicación o envenenamiento por alimentos u otras sustancias, utilizándose en estos casos a dosis purgantes. Por el contrario, este grupo de laxantes está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y en caso de inflamaciones intestinales, agudas y crónicas, en la menstruación, embarazo y en enfermos encamados, ya que pueden causar hiperemia pelviana. Si la función renal se encuentra disminuida, o el paciente es neonato o anciano, se pueden alcanzar concentraciones tóxicas de magnesio que producirán intoxicación, dando lugar a hipotensión, debilidad muscular y cambios electrocardiográficos importantes. Por otra parte, se ha demostrado que niveles plasmáticos elevados de magnesio dan lugar a depresión del SNC y de la actividad neuromuscular, así como a otros efectos fisiológicos importantes, como diuresis excesiva, náuseas, vómitos y deshidratación.

También está disponible en el mercado farmacéutico como laxante salino es el **hidróxido magnésico**. Cuando se administra por vía oral el 10% de la dosis se absorbe en el intestino delgado; la fracción absorbida se elimina por orina y la parte que no se absorbe es eliminada con las heces. Debido a las propiedades farmacocinéticas que posee este fármaco, su administración está contraindicada en aquellos pacientes que sufran insuficiencia renal, por el consiguiente riesgo de padecer hipermagnesemia, y en situaciones de desequilibrio electrolítico, así como en enfermedades agudas del tracto gastrointestinal, como es el caso de apendicitis.

Otro grupo de fármacos utilizados como laxantes salinos son las sales de fosfato. Dentro de esta clasificación se incluye el **fosfato sódico**, en formas dodecahidrato, anhídrido y ácido dihidrato. Su administración debe efectuarse con gran cantidad de agua, incluso en individuos normales, con el fin de prevenir la deshidratación que pudiera sufrir el paciente una vez finalizada su acción.

Algunos laxantes salinos son empleados en forma de **enemas**. Suelen ser sales de sodio y se emplean más frecuentemente en niños y en ancianos con impactación fecal o para el vaciado intestinal antes de radiografías u otras exploraciones del colon o del recto. Los enemas nunca deben ser considerados como una alternativa cómoda, eficaz y segura a los laxantes convencionales, ya que su uso habitual puede reducir drásticamente el funcionalismo intestinal.

Cuando se administran por vía rectal, como enemas, las sales de sodio (como el fosfato sódico) pueden absorberse hasta un 10%, lo que representa un grave inconveniente ya que su uso habitual puede reducir drásticamente el funcionalismo intestinal. Por ello, actualmente, el uso rectal de los fosfatos se encuentra restringido. Además, los fosfatos pueden acumularse en individuos con insuficiencia renal, en los que deberán evitarse. Por su contenido en sodio están contraindicados, además de en la insuficiencia renal, en pacientes con edema o insuficiencia cardíaca congestiva. En niños con edad inferior a 2 años pueden causar hiperfosfatemia, hipocalcemia, tetania, hipernatremia y deshidratación.

## Polioles

Uno de los más conocidos es la glicerina o **glicerol**. Generalmente se administra por vía rectal, en forma de **supositorios**, lo que conduce a un efecto laxante adicional, debido a la irritación local que produce un estímulo nervioso del reflejo de defecación en el recto. En definitiva, su efecto evacuante es debido a la combinación de la actividad higroscópica propia de la glicerina, que hace atraer agua hacia la zona rectal, con lo cual aumenta el volumen de las heces, y al ligero efecto irritante local tanto del estearato sódico (excipiente utilizado habitualmente en los supositorios de glicerina) como de la propia glicerina, que favorece el estímulo reflejo de la defecación.

Se utiliza como laxante de carácter general y la acción tarda entre 15 y 30 minutos en desarrollarse; además, en los niños, la propia inserción

física de una masa sólida en el recto da lugar a un estímulo reflejo que puede favorecer la defecación. La formulación en enemas permite acceder a mayor distancia potenciando su efecto. .

No presenta contraindicaciones especiales aunque algunos pacientes pueden experimentar irritación rectal. En cualquier caso, las reacciones adversas y efectos colaterales son mínimos. Los supositorios de glicerina son utilizados como laxantes de elección en niños pequeños.

Los **polietilenglicoles** o **PEG (macrogoles)** de alto peso molecular son grandes cadenas lineales poliméricas (el número que acompaña al macrogol se refiere al peso molecular del compuesto, generalmente entre 3.000 y 4.000 para su uso como laxante), sobre las cuales se fija el agua a través de enlaces por puente de hidrógeno. No se absorben ni se metabolizan y, administrados por vía oral, incrementan el volumen de los líquidos intestinales no absorbidos, responsable de las propiedades laxantes del preparado: favorece el peristaltismo y mejora la consistencia de las heces facilitando la evacuación.

A diferencia de los derivados de azúcares simples, los macrogoles no fermentan a nivel intestinal y, por tanto, no generan gases, lo que permite un mejor ajuste de la dosis sin aumento de la flatulencia. Se considera a los macrogoles como un tratamiento seguro y eficaz para el estreñimiento, incluso en niños y pacientes de edad avanzada. Hay preparaciones de electrolitos combinados con macrogol 3.350 que se intercambian a través de la barrera intestinal (mucosa) con electrolitos sericos y se excretan en el agua fecal sin ganancia o pérdida neta de sodio, potasio y agua.

## Estimulantes de la mucosa intestinal

Actúan estimulando los movimientos intestinales (peristaltismo) por acción directa sobre las terminaciones nerviosas del intestino y por la inhibición de la absorción de electrolitos y agua desde la luz intestinal, produciendo un incremento notable de líquido intestinal que actúa estimulando el peristaltismo. Complementariamente, también actúan adicionalmente estimulando la secreción de agua en el intestino delgado o intestino grueso, según el tipo de laxante de que se trate. Su efecto es proporcional a las dosis administradas, obteniendo una respuesta rápida e intensa, en 6-12 horas (oral) o 15-60 minutos (rectal). La sensibilidad individual es variable, pero es muy frecuente la aparición de fuertes molestias cólicas.

Son laxantes de uso general, muy eficaces, y suelen ser utilizados con bastante frecuencia en el caso de que interese una total evacuación del tracto intestinal con fines exploratorios (examen radiológico) o quirúrgicos (cirugía abdominal, rectal, intestinal, etc.). Sin embargo, también son responsables de la mayoría de los casos de abuso de laxantes y por lo tanto no se aconseja, en general, su uso durante más de una semana seguida.

Deben ser utilizados con precaución cuando se observen síntomas de apendicitis (dolor abdominal, náuseas y vómitos), y nunca deben aplicarse cuando se ha diagnosticado de forma efectiva un cuadro de apendicitis. Además, pueden producir opresiones, cólicos, incremento de la secreción de mucus y, en algunos casos, excesiva eliminación de líquidos. Los mayores riesgos del uso de este tipo de estimulantes están relacionados con pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos, pérdida intestinal de proteínas, hipocalcemia y mala absorción debida a la excesiva hipermotilidad.

## Antraquinonas

Incluyen algunas drogas vegetales, tales como **sen** (incluyendo sus principales componentes activos, los **senósidos A y B**), **cáscara sagrada**, **acíbar**, **alóe**, **ruibarbo** o **frángula**, o sus principios activos, como **senósidos** o **aloína**. Suelen producir su acción entre las 6 y 10 horas después de su administración.

La acción laxante tiene lugar exclusivamente en el colon, aumentando la motilidad intestinal por acción directa sobre las terminaciones nerviosas por irritación de la mucosa o por actividad intraneural sobre el plexo nervioso. También incrementa la secreción de cloruro, disminuyendo la absorción de líquido y electrolitos. Se origina por tanto un incremento de agua y electrolitos en la luz colónica, lo que da lugar a un aumento de la presión en el intestino y por ello a una acción laxante. Por otra parte inhibe la actividad  $Na^+/K^+-ATPasa$  y provoca una disminución de la reabsorción de agua, sodio y cloro, así como un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal. También pueden estar implicados otros mecanismos como son la estimulación de la síntesis de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), un mecanismo dependiente del calcio o una estimulación de receptores de histamina y serotonina.

Los principios antraquinónicos se absorben a nivel gastrointestinal y pueden aparecer en secreciones corporales, incluyendo la leche materna.

A este respecto, se han descrito casos en los que se ha observado una leve coloración parda en la leche procedente de mujeres a las que se les había administrado un laxante conteniendo sen. Asimismo, en otros estudios se ha reportado que el 17% de los niños lactantes de madres que tomaban estos preparados sufrían procesos diarreicos. En esta misma línea, se debe advertir a los pacientes que estén tomando estos preparados que existen algunos fármacos o metabolitos que son coloreados y, por tanto, pueden dar lugar a diversas tonalidades de las heces, orina u otras secreciones. El uso prolongado de estas sustancias también puede dar lugar a una pigmentación de la mucosa colónica, que se hace muy evidente cuando se realiza una sigmoidoscopia o una biopsia rectal. Esta pigmentación es reversible después de unos 10 meses de ser suspendido el tratamiento.

Están contraindicados en obstrucción intestinal, así como en pacientes con síntomas de apendicitis (dolor y rigidez abdominal intensos), en pacientes con graves enfermedades del hígado y en niños menores de seis años. Su uso en embarazadas tampoco es recomendable, como en los ancianos.

## Derivados del difenilmetano

Forman un grupo de fármacos que actúan directamente sobre el colon, absorbiéndose de forma muy escasa. Se trata de un grupo de sustancias químicamente relacionadas cuyos representantes más típicos son bisacodilo y el picosulfato sódico.

El **bisacodilo** actúa sobre la mucosa colónica y rectal produciendo una acción peristáltica fisiológica debido a un estímulo reflejo. Su acción sobre el intestino delgado es casi inapreciable. Produce su efecto al cabo de 6-9 horas cuando es administrado por vía oral y 15-45 minutos cuando se hace vía rectal. Se absorbe en muy pequeña cantidad, siendo excretado por la orina en forma de glucurónido. Su acción es independiente del tono intestinal. La combinación de bisacodilo por vía oral (comprimidos entéricos) y vía rectal (supositorios), ha sido muy recomendada para la total limpieza del colon previa a una exploración radiológica o técnica quirúrgica. También es efectivo en pacientes que han sufrido una colostomía, pudiendo eliminar o reducir la necesidad de irrigaciones. Sus efectos secundarios suelen venir asociados a su utilización crónica. Entre ellos se incluyen: acidosis o alcalosis metabólica, hipocalcemia, tetania,

malabsorción, etc. Por vía rectal pueden producir sensación de quemazón en el recto.

El **picosulfato sódico** es un fármaco relacionado estructuralmente con bisacodilo. Al administrarse por vía oral se hidroliza en el intestino delgado debido a la acción bacteriana, dando lugar a la misma forma activa que bisacodilo. Se suele administrar en formas líquidas por vía oral y tarda de 8 a 12 h en actuar.

Debemos recordar a la **fenolftaleína**, un laxante utilizado durante muchas décadas. Sin embargo, en personas susceptibles, puede producir disminución de la actividad cardíaca y respiratoria, así como osteomalacia, en tratamientos prolongados. Por este motivo, la fenolftaleína fue retirada en 1998.

### **Procinéticos agonistas selectivos de receptores 5-HT<sub>4</sub> de la serotonina**

La **prucaloprida** es un agente agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>4</sub> de la serotonina, que ha sido autorizado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las cuales los laxantes no proporcionan un alivio inmediato. Los receptores 5-HT<sub>4</sub> de la serotonina presentes en el tracto digestivo se encuentran en el plexo mientérico, músculo liso y células secretoras; su estímulo por la serotonina o por los fármacos serotoninérgicos activos para este receptor induce la secreción y facilita el reflejo peristáltico. Esto último se debe a la liberación de acetilcolina, auténtico responsable del efecto contráctil sobre la musculatura lisa intestinal y, por consiguiente, del aumento en la motilidad.

Fisiológicamente, el mecanismo de producción del movimiento peristáltico se inicia mediante el estímulo que produce el bolo sobre receptores en la mucosa digestiva representados por células enterocromafines que liberan serotonina (5-HT). La serotonina liberada excita la neurona aferente primaria que se encuentra en los plexos mientéricos, que luego se comunica con interneuronas ascendentes y descendentes motoras que regulan la vía refleja responsable del movimiento peristáltico, mediante la producción de un estímulo contráctil del músculo liso circular del intestino en el extremo proximal al bolo (por liberación de acetilcolina) y de un estímulo de relajación del extremo distal al mismo.

Se ha observado un efecto diferencial de la prucaloprida sobre hombres y mujeres, hasta el punto de haber establecido la indicación oficial solo para

las mujeres; una diferencia que ya se aprecia en la propia epidemiología del estreñimiento crónico. De hecho, no se observaron diferencias significativas en varones entre la dosis de 2 mg de prucaloprida y el placebo. Otro aspecto relevante es que el fármaco fue capaz de mantener su efecto durante periodos prolongados, de al menos dos años. En este sentido, menos del 3% de los pacientes abandonan el tratamiento durante los tres primeros meses por falta de eficacia. Esto supone la aparente ausencia de desarrollo de tolerancia farmacológica en tratamientos prolongados. A todo ello hay que añadir una cómoda administración única diaria por vía oral.

En lo que se refiere al perfil de toxicidad, la prucaloprida ha mostrado un amplio margen de seguridad, con una incidencia de eventos adversos similar a la observada con placebo. Los más comunes que son algo más frecuentes con el fármaco son cefalea y diarrea; aunque, en cualquier caso, son de intensidad leve o moderada, y además, no es fácil atribuir el evento adverso al medicamento o al propio estreñimiento. Es particularmente interesante que no se haya observado ningún efecto nocivo sobre el electrocardiograma, en especial el alargamiento del intervalo QT observado en algunos pacientes con algunas otras ortoprámidas y que obligó a suspender la comercialización de la cisaprida en 2004.

### **Derivados del ricino**

La acción más intensa del **aceite de ricino** se produce sobre el intestino delgado, que puede llegar a ser excesivo y llegar a convertirse en diarrea. Se obtiene a partir del epispermo del *Ricinus communis*, tras someterlo a un tratamiento con agua hirviendo. Es importante resaltar el modo de obtención, ya que no puede utilizarse como purgante el tratado con otros disolventes. Fundamentalmente, está constituido por ricinoleína, un glicérido del ácido ricinoleico. Además contiene diversos glicéridos mixtos de los ácidos ricinoleico, esteárico, dihidroxiesteárico e isorricinoleico.

Su administración tiene lugar en forma líquida o en cápsulas de gelatina, y debe realizarse en ayunas, ya que, como ocurre con el resto de las grasas, retrasa el vaciamiento gástrico. En el intestino delgado se libera el ácido ricinoleico, que actúa como irritante de la mucosa, estimulando el peristaltismo por vía refleja. El bolo fecal llega, de este modo, rápidamente al recto, impidiendo la ab-

sorción del agua. La acción de este laxopurgante tiene lugar de 2 a 6 horas tras su administración, y es muy completa. Tiene las mismas contraindicaciones que los anteriores agentes estimulantes y se emplea en una sola toma en dosis de 15 a 30 ml en los adultos y de 5 a 15 ml en los niños (mayores de seis años).

Con objeto de enmascarar las características organolépticas desagradables de esta sustancia, se utilizan emulsiones de fase externa acuosa convenientemente edulcoradas. Este agente se emplea con frecuencia para vaciar el tracto gastrointestinal antes de una proctoscopia o de estudios radiológicos del tracto gastrointestinal; no debe utilizarse para el tratamiento del estreñimiento agudo y no se recomienda su uso crónico, entre otras razones, porque puede reducir la absorción de nutrientes.

## Antagonistas específicos de fármacos astringentes.

Al margen de las medidas dietéticas de incrementar el consumo de fibra y de líquido, no parece existir un consenso sobre cómo afrontar el **estreñimiento inducido por opioides**. Los resultados obtenidos con los laxantes tradicionales distan mucho de ser los requeridos y, en no pocas ocasiones, complican aún más la condición del paciente, obligando a la utilización de enemas y a la extracción digital de las heces.

La **metilnaltrexona** es un antagonista de los receptores  $\mu$  opioides periféricos, autorizado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente. El fármaco presenta una elevada afinidad selectiva hacia los receptores  $\mu$ , a los que se une sin producir ningún efecto agonista, impidiendo el acceso de los ligandos endógenos naturales (endorfinas). Su afinidad hacia otros receptores opioides ( $\kappa$  [κ], delta [δ]) es sustancialmente inferior (más de 8 veces) y su capacidad de difusión a través de la barrera hematoencefálica es prácticamente nula. Desarrolla sus efectos sobre los receptores opioides  $\mu$ , localizados fundamentalmente en el intestino. Por consiguiente, la metilnaltrexona antagoniza los efectos de los analgésicos opioides a nivel intestinal previniendo las acciones que determinan el estreñimiento en los pacientes, sin afectar significativamente a su actividad analgésica. La administración intradérmica de la metilnaltrexona

ha demostrado una clara eficacia laxante en este tipo de pacientes, y desde el punto de vista de la seguridad, las reacciones adversas registradas son generalmente leves y moderadas, siendo muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) dolor abdominal, náuseas, flatulencia y diarrea, y frecuentes (1-10%) mareos y reacciones locales en el punto de inyección.

## VALORACIÓN

Antes de cualquier valoración del estreñimiento por parte del farmacéutico, es conveniente tener en cuenta que hay una forma idiopática de estreñimiento, que suele comenzar en la infancia o en la adolescencia, aparentemente relacionado con factores genéticos, dietéticos, culturales y sociales. En este caso está contraindicado el uso de laxantes. Igualmente, la aparición brusca de estreñimiento en un adulto sugiere la existencia de alguna enfermedad orgánica o bien puede tratarse de un efecto secundario de algún medicamento.

Por otro lado, es importante determinar en primer lugar si el paciente está estreñido o sólo cree estarlo. Antes de recurrir a ningún medicamento, es importante saber si el estreñimiento ha aparecido recientemente y de forma brusca o "es de toda la vida". En el primer caso, debe recomendarse la visita al médico, mientras que en el segundo debe insistirse en la importancia que tiene la prevención en este tipo de problemas, sugiriendo la adopción de medidas higiénico-sanitarias relacionadas con el estilo de vida de la persona. Entre ellas pueden citarse:

- Realizar la defecación en el momento en que se perciba la necesidad, no retrasándola innecesariamente e invirtiendo en ello el tiempo preciso, sin ninguna prisa. Es recomendable tener una hora fija al día para acudir al baño y procurar relajarse al máximo, evitando obsesionarse con el estreñimiento.
- Evitar el consumo excesivo de leche y sus derivados (en especial, los quesos curados), arroz, zanahorias y otros alimentos astringentes.
- Aumentar el contenido de fibra vegetal en la dieta, incrementando para ello el consumo regular de verduras y frutas frescas.
- Beber entre 1 y 2 litros de agua diariamente.
- Realizar frecuentemente ejercicio físico moderado (lo más recomendable pasear, al menos, una hora al día), para facilitar la acti-

vacación de los mecanismos de propulsión del intestino grueso.

- Cuando, a pesar de las anteriores medidas, sea recomendable el uso de un laxante, deberá tenerse en cuenta que:
- Nunca deben usarse laxantes en personas que presenten dolor abdominal, náuseas, vómitos, calambres, flatulencia o, en general, ningún síntoma o signo de carácter agudo.
- El uso de laxantes sólo debe tener un carácter temporal. Se haya conseguido o no recuperar el ritmo normal de defecación, al cabo de una semana debe suspenderse el tratamiento.

En general, la primera elección de un laxante recomendable con carácter general son los incrementadores del bolo intestinal y los laxantes osmóticos, tales como la leche de magnesia, sorbitol, lactulosa o macrogol. Cuando estos no hayan surtido efecto en el paciente, puede sugerirse el empleo de un emoliente o un estimulante. El empleo de enemas debe reservarse para usos aislados, mientras que los supositorios o enemas de glicerina deben ser usados de forma más bien conservadora y con carácter puntual.

En la mayoría de los casos de estreñimiento en los niños pueden corregirse incrementando la dieta sólida, especialmente con alto contenido en fibra (cereales, frutas). En los niños de cuatro o cinco años puede estimularse el recto con la punta de un termómetro clínico, aunque no se recomienda repetir reiteradamente esta práctica. En caso de requerirse un medicamento, la primera elección en los niños es un supositorio de glicerina. En casos más resistentes puede utilizarse algún laxante salino. Los laxantes estimulantes deberían ser evitados en niños, así como el empleo repetido de enemas, que en ningún caso deben ser administrados a niños menores de dos años.

En los ancianos, el uso eventual de enemas puede ser una buena solución, especialmente en los casos de compactación fecal, aunque deben evitarse los jabonosos, por excesivamente irritantes, siendo preferibles los de fosfato sódico, aunque su uso no debe repetirse en exceso. También son eficaces los supositorios de glicerina. Por el contrario, no se recomienda el empleo de laxantes osmóticos derivados del magnesio, debido al riesgo de acumulación, ni el de lubricantes, debido a la posibilidad de malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, K, E, etc).

Los únicos laxantes recomendables de libre dispensación en una embarazada son los incrementadores del bolo intestinal.

El uso crónico o reiterado de laxantes puede producir diarrea y una serie de síntomas que se conoce como **abuso de laxantes**, que se caracteriza por alteraciones metabólicas y hepáticas que pueden llegar a ser muy graves. El abuso de laxantes provoca una atonía del colon secundaria a la estimulación previa, lo que genera un estreñimiento de rebote que induce al paciente a reincidir en la utilización de laxantes para corregir el supuesto problema. De esta manera se perpetúa dicho problema. También puede conducir a diarrea persistente con alteraciones hidroelectrolíticas (deshidratación con pérdida de potasio y/o sodio), hiperaldosteronismo, cuadros de malabsorción de nutrientes, colitis espásticas y molestias gastrointestinales. Asimismo, el uso prolongado de laxantes antraquinónicos puede originar cambios en la estructura y función del colon, con alteración de la inervación periférica del intestino grueso. Esta alteración no se ha observado con otros laxantes.

Fundamentalmente, hay dos tipos de pacientes que abusan de los laxantes. Aquellos que usan laxantes sistemáticamente porque consideran que deben defecar todos los días y los sujetos compulsivos, que presentan características psiquiátricas similares a las de otras personas con problemas de abuso de medicamentos, y por ello precisan asistencia médica especializada.

En el caso de los usuarios crónicos, la normalización de la función intestinal puede tardar varios meses en conseguirse. Para ello, necesitan sobre todo información, en especial sobre los efectos que podrían llegar a experimentar si continúan con el abuso de laxantes, así como sobre los efectos que experimentarán temporalmente al ir suprimiendo el uso sistemático de laxantes; en especial, estreñimiento, aumento de peso e hinchazón abdominal.

Es especialmente importante vigilar desde la farmacia la posible aparición de estreñimiento como efecto adverso de determinados medicamentos, que podría agravar un cuadro previo de estreñimiento en el paciente. En este sentido, algunos fármacos disminuyen la sensibilidad a los reflejos de defecación y la reducción de la motilidad gastrointestinal, como es el caso de los medicamentos con propiedades anticolinérgicas (por ejemplo, antiespasmódicos gastrointestinales, fármacos antiparkinsonianos y los antidepresivos tricíclicos).

MEDICAMENTOS LAXANTES EN ESPAÑA

	Medicamentos (Vía oral)	Medicamentos (Vía rectal)
Fucus	Arkocapsulas Fucus	
Ispágula	Farmasul Tisana	
Metilcelulosa	Zimema <sup>1</sup>	
Laurilsulfato sódico	Fave de fuca, Favilax	
Parafina	Aglolax	
Lactitol	Biolid, Cenat, Laxabene, Metamucil, Plantaben, Plantago ovata Cirfa, Plantago ovata Davur, Plantago ovata Madaus, Plantago ovata Normon, Platasor, Plantax	
Magnesio, sales	Muciplazma	Clisteran
Lactulosa	Hodernal, Emuliquen	
Magnesio, sales	Emuliquen laxante	
Sodio, sales	Emportal, Oponaf	
Fosfatos, sales	Duphalac, Lactulosa Lainco, Lactulosa Level	
Potasio, sales	Eupeptina <sup>2</sup>	
Acido tartárico	Citrafleet <sup>3</sup>	
Glicerina	Darmensalt	
Polietilenglicol (PEG)	Salcedol	
Aloe (aloina)	Macrogol Sandoz, Molaxole, Movicol	
Cáscara sagrada	Fosfovac, Fosfosoda, Foslainco	
Frángula	Evacuante Lainco, Klean Prep, Micralax Macrogol, Moviprep <sup>4</sup>	Enema Casen, Lainema, Micralax
Sen (senósidos)	Casenglicol, Evacuante Bohm	
Bisacodilo	Casenlax, Femlax	
Picosulfato sódico		Adulax, Comosup, Dulcolaxo Glicerol, Glicerol Narval, Glicerol Vilardell, Kanova, Paidolax, Supogliz, Supositorios de glicerina (Brota, Cuve, Dr. Torrents, Glycilax, Mandri, Vilardell) Verilax,
Acite de ricino		
Frucaloprida	Arkocapsulas Cáscara Sagrada	
Metinaltrexona	Alofedina <sup>5</sup> , Opobyl <sup>6</sup>	
	Pildoras Zeninas	
	Crislaxo <sup>7</sup>	
	Laxante Sanatorium <sup>8</sup>	
	Linomed <sup>9</sup>	
	Jarabe Dr. Manceau <sup>10</sup> , Laxante Olan, Laxante Salud, Modane, Neolis, Pruina <sup>11</sup> , Puntual, Puntualex, Pursenid, X Prep	
	Dulcolaxo Bisacodilo	
	Contumax, Dulcolaxo Picosulfato, Evacuol, Ezor, Lubrilax	
	Acite de ricino Orravan	
	Resolor	
	Relistor <sup>12</sup>	

<sup>1</sup> Incluye también alcachofa  
<sup>2</sup> Incluye también pepsina  
<sup>3</sup> Incluye también ácido cítrico  
<sup>4</sup> Incluye también ácido ascórbico  
<sup>5</sup> Incluye además belladona, podófilo, ipecacuana y nuez vómica.  
<sup>6</sup> Incluye además boldo.

<sup>7</sup> Incluye también hinojo, belladona, azufre y anís verde.  
<sup>8</sup> Incluye también manzanilla, azufre y anís verde  
<sup>9</sup> Incluye también semillas de lino.  
<sup>10</sup> Incluye también extracto de manzana y coriandro.  
<sup>11</sup> Incluye también caña fistula, coriandro y tamarindo.  
<sup>12</sup> Administración subcutánea.

## Actualidad farmacoterapéutica



### TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

#### SÍNDROME METABÓLICO

##### Testosterona y síndrome metabólico

*Los niveles séricos bajos de testosterona se asocian con un mayor riesgo de síndrome metabólico en varones sanos y de edad mediana.*

Un reciente estudio epidemiológico ha estudiado la posible relación entre los niveles séricos bajos de testosterona como un posible factor de riesgo para el síndrome metabólico (SM) en varones de mediana edad japoneses. El estudio incluyó a 1.150 hombres con edad  $\geq 30$  años, evaluándose diferentes variables clínicas y bioquímicas. Los resultados mostraron unos niveles medios en suero de testosterona de  $5,4 \pm 1,7$  ng/ml en los 1.150 hombres, entre los que un 8,0% presentaban síndrome metabólico. En el análisis ajustado por edad, los niveles más altos de testosterona en suero se asociaron de forma independiente con un menor riesgo de síndrome metabólico. En este sentido, el riesgo de síndrome metabólico se incrementó intensamente en quintil más bajo de testosterona (*Odds ratio*, OR= 15,1; IC<sub>95%</sub> 4,6 a 50,0), siendo de 8,8 (IC<sub>95%</sub> 2,6 s 29,9) para el segundo, de 5,8 (IC<sub>95%</sub> 1,7 a 20,5) para el tercero y de 5,0 (IC<sub>95%</sub> 1,4 a 17,9) para el cuarto, en comparación con quintil más alto. ORs ajustadas por edad de la incidencia de los componentes dicotómicas de MS por SD disminución de TT fueron de 1,8 (95% CI, 1.5 a 2.3) para la circunferencia de la cintura, 1,6 (IC del 95% 1.1 a 2.2) para la dislipidemia, y 1,5 (95% CI, 1.2 a 1.8) para la hipertensión.

- Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, Takao T, Yamamoto R, Nishida M, Yamauchi-Takihara K, Moriyama T, Nonomura N. Is Low Testosterone Concentration a Risk Factor for Metabolic Syndrome in Healthy Middle-aged Men? *Urology*. 2013; 82(4): 814-9. doi: 10.1016/j.urology.2013.06.023.

#### DIABETES MELLITUS

##### Acarbosa y la prevención cardiovascular en diabetes de tipo 2

*La acarbosa puede retrasar la progresión de del grosor íntima-medio carotídeo en pacientes con diabetes de tipo 2 temprana. Pero lo más curioso es que los efectos vasculares potencialmente beneficiosos de la acarbosa parecen ser independientes de su actividad hipoglucemiante.*

La acarbosa es un oligosacárido (tetrasacárido) modificado que actúa inhibiendo de forma competitiva y reversible a las alfa-glucosidasas (sacarasa, maltasa, isomaltasa, glucoamilasa) situadas en el borde en cepillo del enterocito, impidiendo el catabolismo de disacáridos y glúcidos complejos, por lo que retrasa y disminuye la absorción de glucosa, lo que da lugar a una ligera disminución de la glucemia postprandial. De ahí su utilización como agente secundario en el tratamiento de la diabetes mellitus.

El grosor de las paredes de los vasos sanguíneos y, en particular, el denominado *grosor íntima-media carotídeo* (GIMc) se relaciona con factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares. En este sentido, su medición (mediante ecocardiografía) permite detectar un posible engrosamiento en las fases iniciales de diversas alteraciones metabólicas, hasta el punto de que por cada 0,1 mm que aumenta el GIMc, el riesgo relativo de cardiopatía isquémica aumenta un 15% y el de enfermedad cerebrovascular, un 18%. En general, el GIMc en diabéticos tipo 2 es 0,13 mm mayor que en los controles, lo que supone un envejecimiento prematuro de 10 años, que se relaciona con un incremento del 40% en el riesgo cardiovascular.

Atendiendo a estos antecedentes y dentro del *Early Diabetes Intervention Program* (Programa de Intervención Temprana Diabetes) se ha procedido a evaluar el efecto del tratamiento con acarbosa en la progresión del GIMc en la diabetes temprana, mediante un ensayo aleatorio de acarbosa vs. placebo en 219 participantes con diabetes de tipo 2 diag-

nosticados precozmente y con bajos niveles iniciales de hemoglobina glucosilada (HbA1c media de 6,3%), procediéndose a determinar anualmente la progresión del GIMc. Aunque al final del seguimiento (que fue de hasta cinco años) se produjo un aumento significativo del GIMc en ambos grupos, la progresión se redujo en los participantes asignados al azar a la acarbosa ( $p=0,047$ ). En general, la progresión del GIMc se redujo con cambios relacionados en peso, niveles de insulina y de ácidos grasos no esterificados; de hecho, estas características fueron más fuertemente asociadas con la reducción de la progresión del GIMc que el tratamiento con acarbosa. Sin embargo, a pesar de la significativa asociación de glucemia basal con progresión del GIMc, los cambios relacionados con el control de la glucemia no fueron determinantes para dicha progresión, lo que sugiere la existencia de mecanismos adicionales de la acarbosa para actuar sobre el GIMc, no relacionados directamente con sus propiedades hipoglucemiantes.

– **Patel YR, Kirkman MS, Considine RV, Hannon TS, Ma-ther KJ.** Effect of acarbose to delay progression of carotid intima-media thickness in early diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29(7): 582-91. doi: 10.1002/dmrr.2433.

26 ensayos clínicos incluyendo a 152.290 participantes, de los que 30.295 tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Los resultados mostraron que, en comparación con el placebo, los regímenes antihipertensivos redujeron el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en alrededor de una sexta parte por cada 5 mm Hg de reducción de la presión arterial sistólica tanto en aquellos con reducción de la tasa de filtración glomerular (*razón de riesgo*, RR= 0,83 , IC<sub>95%</sub> 0,76 a 0,90), como en aquellos otros sin reducción de TFG (RR= 0,83; IC<sub>95%</sub> 0,79 a 0,88), sin evidencia de ninguna diferencia en el efecto ( $P=1,00$  para la homogeneidad). Los resultados fueron similares independientemente de si la presión arterial se redujo con regímenes basados en IECA, antagonistas del calcio, diuréticos o betabloqueantes. No hubo evidencias de que los efectos de diferentes tipos de fármacos en los principales eventos cardiovasculares variase entre los pacientes con diferentes TFG.

– **Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.** Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013; **347**: f5680. doi: 10.1136/bmj.f5680.



## APARATO CARDIOVASCULAR

### INSUFICIENCIA RENAL

#### El control antihipertensivo también es útil en insuficiencia renal moderada

*La disminución de la presión arterial es una estrategia efectiva para la prevención de eventos cardiovasculares en personas con una moderada reducción de tasa de filtración glomerular (TFG), sin que de momento haya datos que apoyen la elección de una u otra clase de agente antihipertensivo.*

Con el objetivo de cuantificar los efectos beneficiosos de la reducción de la presión arterial en la prevención de efectos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica, se ha llevado a cabo un amplio meta-análisis de

#### La espirolactona, en nefropatía diabética

*La adición de espirolactona a un régimen con antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II) a pacientes con nefropatía diabética parece mejorar el control antihipertensivo y de la proteinuria, aunque no se impide la paulatina reducción de la tasa de filtración glomerular.*

Con el fin de evaluar la eficacia a largo plazo de la combinación entre espirolactona y los antagonistas de receptores de angiotensina II en comparación con el régimen estándar de IECA y ARA II en la nefropatía diabética, se ha llevado a cabo un estudio abierto, de grupos paralelos y aleatorizado sobre 136 pacientes con diabetes y proteinuria, ya tratados con enalapril y losartán. En la mitad de estos pacientes se suspendió la administración de enalapril (IECA) y tras un período de lavado de 2

semanas, se inició la administración oral de 25 mg diarios de espironolactona. El resto de los pacientes mantuvieron el mismo tratamiento de losartán y enalapril. Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses, determinándose cada tres meses la presión arterial, la excreción urinaria de albúmina, la creatinina sérica, la tasa de filtración glomerular y las concentraciones de potasio en suero.

Después de 18 meses, un 5% de los pacientes tratados con la combinación espironolactona/losartán desarrollaron hiperpotasemia, aunque asintomática. Esta combinación redujo significativamente la presión arterial tres sistólica y diastólica, disminuyendo asimismo la excreción urinaria de albúmina en un 46%, 72% y 59% a los 3, 12 y 18 meses, respectivamente, siendo superior a la combinación enalapril/losartán. En ambos grupos la tasa de filtración glomerular disminuyó significativamente a lo largo del periodo de seguimiento, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

- **Esteghamati A, Noshad S, Jarrah S, Mousavizadeh M, Khoee SH, Nakhjavani M.** Long-term effects of addition of mineralocorticoid receptor antagonist to angiotensin II receptor blocker in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep 5. [Epub ahead of print]

## HIPERTENSIÓN

### El resveratrol mejora la función vascular en pacientes con hipertensión y dislipemia

*El resveratrol parece reducir el grado de disfunción endotelial, un elemento predictivo precoz de mal pronóstico en la mayoría de las formas de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no parece que estos mismos efectos se observen en personas sanas.*

Son numerosos los estudios epidemiológicos que han demostrado que la dieta mediterránea, que entre otras cosas es rica en polifenoles como el resveratrol, se asocia con una reducción significativa del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen a los po-

sibles efectos beneficiosos del resveratrol sobre la función cardiovascular aún no se conocen y, sobre todo, no se tiene constancia definitiva de que su uso tenga una utilidad significativa en personas sanas. De acuerdo con ello, un grupo de investigadores ha estado estudiando cuál o cuáles podrían ser las dianas farmacológicas del resveratrol en su papel de protector de la función vascular.

Con este fin, se tomaron muestras de la arteria superior tiroidea en 59 pacientes con hipertensión y dislipemia, observándose que el resveratrol daba lugar a una relajación vascular y reducía la disfunción endotelial a través de un mecanismo que implica la modulación del metabolismo del óxido nítrico (NO), basado en la activación de la NO sintasa endotelial, así como a un aumento en los niveles de tetrahidrobiopterina, lo que también aumenta actividad sintasa de NO endotelial, y la atenuación del estrés oxidativo vascular provocado por la sobreexpresión a la superóxido dismutasa. Los efectos del resveratrol sobre la vasorelajación inducida por acetilcolina fueron probados en los vasos de los pacientes no hipertensos ni dislipémicos, pero sometidos a una cirugía de tiroides. En estos, el resveratrol no demostró ejercer ningún efecto.

- **Carrizzo A, Puca A, Damato A, Marino M, Franco E, Pompeo F, Traficante A, Civitillo F, Santini L, Trimarco V, Vecchione C.** Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. *Hypertension.* 2013; **62**(2): 359-66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.01009.



## APARATO LOCOMOTOR

### ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

#### Bisfosfonatos (neridronato), tan eficaces como infliximab

*El empleo de neridronato en altas dosis por vía intravenosa parece ser tan eficaz como la terapia con infliximab en la reducción de actividad de la espondilitis anquilosante, con la ventaja adicional de mejorar la densidad mineral ósea de los pacientes.*

La espondilitis anquilosante (anquilopoyética) es una enfermedad de origen reumático que provoca artritis en la columna vertebral y en las vértebras sacroilíacas. Puede afectar a toda la columna y a las articulaciones periféricas y ocasiona dolor en la columna y en las articulaciones, rigidez vertebral, pérdida de movilidad y deformidad articular progresiva. En ocasiones, pueden aparecer manifestaciones extraarticulares, particularmente oftálmicas y cardíacas. El tratamiento farmacológico más común consiste en el empleo de AINE y analgésicos para combatir el dolor y reducir la inflamación articular, pero en los casos más graves se emplean agente antirreumáticos, como metotrexato. Desde hace algún tiempo se están empleando algunas terapias biológicas (etanercept, golimumab e infliximab) para los cuadros más recalcitrantes.

Considerando que los bisfosfonatos desarrollan un significativo efecto antiinflamatorio y, especialmente, un marcado efecto sobre el recambio óseo, se ha realizado un ensayo clínico abierto sobre sesenta pacientes con espondilitis anquilosante activa, a lo largo de seis meses de 6 meses, durante los cuales recibieron neridronato (100 mg, iv, una dosis mensual) o infliximab (5 mg/kg). Como índices de valoración se emplearon el BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), que mide la actividad de la enfermedad, y el índice funcional BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), que puntúa de 0 a 10 la función física.

Los resultados mostraron una reducción media estadísticamente significativa en la puntuación BASDAI al final del estudio de 1,72 puntos con neridronato y de 1,62 con infliximab; por su parte, la puntuación BASFI disminuyó significativamente a los 3 y 6 meses en el grupo neridronato, mientras que en el grupo de infliximab se observó una reducción significativa a los 3 meses, pero no a los 6 meses. Asimismo, la escala analógica visual de 10 cm para el dolor axial disminuyó de manera significativa y comparable a los 3 y 6 meses en ambos grupos. La puntuación del índice metrológico BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, de 0 a 10, de mejor a peor metrología) no se modificó significativamente con el neridronato ni con el infliximab. Finalmente, no se observaron varia-

ciones significativas de la densidad mineral ósea en el grupo tratado con infliximab, mientras que con neridronato se observó un aumento significativo en las vértebras.

- **Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S, Troplini S, Povino MR, Rossini M.** Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Sep 24. [Epub ahead of print]



## SISTEMA NERVIOSO

### MIGRAÑA

#### Migraña y accidente cerebrovascular

*Los datos clínicos disponibles sugieren que las personas con migraña tienen un mayor riesgo de padecer un accidente cerebrovascular hemorrágico, aunque todavía es prematuro relacionar este exceso de riesgo con ningún tipo específico de migraña, la edad de los pacientes, el sexo y el tipo de accidente cerebrovascular hemorrágico.*

Desde hace tiempo se viene sospechando la existencia de una eventual relación entre la migraña y los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, pero los datos aislados son diversos e incluso contradictorios unos con otros. Para intentar aclarar esta importante cuestión, se ha llevado a cabo un meta-análisis sobre los estudios disponibles sobre esta cuestión en las principales bases de datos bibliográficas electrónicas (*MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index* y la *Biblioteca Cochrane*) hasta marzo de 2013, seleccionándose específicamente los estudios de cohortes, y de casos y controles.

En total, se identificaron 8 estudios (cuatro de cohortes y otros cuatro de casos y controles) que cumplieren todos los requisitos de definidos, incluyendo en el meta-análisis un total de 1.600 accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. La estimación del efecto ajustado agrupado general de accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes con migraña mostró un exceso de riesgo del 48% en comparación con el grupo control (RR= 1,48; IC<sub>95%</sub> 1,16 a 1,88; p= 0,002). El exceso de riesgo de acci-

dente cerebrovascular hemorrágico en pacientes con migraña con aura fue del 62% (RR= 1,62; IC<sub>95%</sub> 0,87 a 3,03) no fue significativo (p= 0,129). En comparación con los sujetos control, el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico fue un 55% mayor en las mujeres con cualquier migraña (RR= 1,55; IC<sub>95%</sub> 1,16 a 2,7; p= 0,003) y en las mujeres migrañosas menores de 45 años (RR= 1,57; IC<sub>95%</sub> 1,10 a 2,24; p= 0,012).

- **Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A.** Migraine and Hemorrhagic Stroke: A Meta-analysis. *Stroke*. 2013 Oct 1. [Epub ahead of print]

## TABAQUISMO

### Cigarrillos electrónicos con nicotina, eficacia modesta

*Los llamados "cigarrillos electrónicos" (e-cigarrillos, con o sin nicotina) parecen ser moderadamente eficaces para ayudar a los fumadores a dejar de fumar, con tasas de eficacia (abstinencia) similares a los parches de nicotina y pocos efectos adversos. Sin embargo, sigue sin estar claro el papel de los cigarrillos electrónicos en el control del tabaquismo y es necesaria más investigación establecer claramente sus beneficios generales y los daños a nivel individual y de población.*

Los cigarrillos electrónicos (*e-cigarrillo*) puede suministrar nicotina y mitigar el síndrome de abstinencia tabáquica y son utilizados por numerosos fumadores para ayudar en los intentos de dejar de fumar. Un reciente estudio aleatorizado y controlado, realizado en Nueva Zelanda, ha investigado si los cigarrillos electrónicos son más eficaces que los parches de nicotina para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. En dicho estudio, un grupo de fumadores adultos que habían expresado su deseo de dejar de fumar fueron asignados al azar a utilizar cigarrillos electrónicos con 16 mg de nicotina, parches de nicotina (21 mg, uno al día) o placebo (e-cigarrillos sin nicotina), desde una semana antes y hasta 12 semanas después de dejar de fumar, con soporte telefónico psicológico de baja intensidad, a demanda. El

resultado primario fue bioquímicamente verificada abstinencia continua a los 6 meses ( el aire exhalado de monóxido de carbono medida < 10 ppm ). El análisis primario fue por intención de tratar.

Se incluyó en el estudio a un total de 657 personas fueron aleatorizados. A los 6 meses, la abstinencia fue verificada en el 7,3 % de los pacientes usuarios de cigarrillos electrónicos con nicotina, en el 5,8% de los usuarios de parches de nicotina y en el 4,1% de los cigarrillos electrónicos sin nicotina. La diferencia entre los cigarrillos electrónicos con nicotina y los parches fue de 1,51 puntos porcentuales (IC<sub>95%</sub> -2,49 a 5,51) y con relación a los cigarrillos sin nicotina de 3,16 (IC<sub>95%</sub> -2,29 a 8,95).

Los autores del estudio manifestaron su relativa sorpresa con los resultados, ya que las tasas de abstinencia logradas fueron sustancialmente menores de lo esperado, lo que limitó el poder estadístico del estudio, hasta el punto de que las diferencias fueron no significativas estadísticamente y no pudo concluirse nada sobre la potencial superioridad de los cigarrillos electrónicos con nicotina frente a los parches o a los e-cigarrillos sin nicotina. Tampoco se identificaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos.

- **Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N.** Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Sep 9. pii: S0140-6736(13)61842-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.

## Estudios de farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda  
E-mail: [angel.s.granda@terra.es](mailto:angel.s.granda@terra.es)  
URL: <http://www.e-faeco.8m.net>

### ANÁLISIS COSTE UTILIDAD DE OMALIZUMAB EN ASMA ATÓPICA PERSISTENTE

El asma es una patología inflamatoria crónica reversible que representa una carga socioeconómica en aumento progresivo. En función de su etiología, el asma se denomina atópica, cuando es mediada por IgE, y no atópica, si no es mediada por dicha inmunoglobulina. El asma atópica o alérgica tiene unas características clínicas definidas, iniciándose en el lactante con eczema atópico, posteriormente rinitis y finalmente asma. La exposición al alérgeno susceptible conduce a la producción de IgE, la cual provoca la liberación de mediadores químicos, dando lugar a la respuesta inflamatoria.

El tratamiento del asma se basa en medicamentos de 3 tipos: unos impiden la liberación (ketotifeno, antileucotrienos) o inhiben la acción (algunos antihistamínicos) de los mediadores responsables de la reacción alérgica; otros disminuyen la inflamación de la mucosa (corticoides); finalmente, otros disminuyen la obstrucción bronquial (broncodilatadores). Muchos asmáticos atópicos responden bien a corticoides inhalados y/o broncodilatadores, pero un 5-10% presentan formas más graves que no responden al tratamiento.

Omalizumab (OMA) es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une selectivamente a la IgE humana, impidiendo que ésta se una a los mastocitos e inhibiendo entonces la respuesta inflamatoria en cascada que se produciría como respuesta al estímulo antigénico. Su utilización ha mostrado que reduce la administración de corticoides inhalados y la tasa de exacerbaciones. Se administra vía subcutánea en dosis de 150 a 375 mg (en función del peso corporal y niveles de IgE), repitiendo la dosis cada 2-4 semanas. Varios estudios han mostrado que OMA es efectivo en el tratamiento a largo plazo del asma atópica moderada a grave y difícil de tratar, cuando se administra en adición al tratamiento habitual (cor-

ticoides inhalados y beta adrenérgicos de acción prolongada y/o antileucotrienos y/o corticoides orales periódicos).

Los autores<sup>1</sup> extraen la información de los datos necesarios a partir de las historias clínicas de una base de datos, con el objetivo de estimar el coste utilidad incremental de la administración de OMA en pacientes con asma atópica grave difícil de tratar en un horizonte de 36 meses.

Los datos de los pacientes se extrajeron de una base de datos con más de 300.000 historias, que contenía las historias clínicas, signos y síntomas, datos de función pulmonar, marcadores biológicos, tratamientos y efectos adversos observados, ratios de adherencia y frecuencia de hospitalizaciones y exacerbaciones. Asimismo, contenía datos acerca de los valores del *Asthma Control Test* (ACT), *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), consultas médicas en atención primaria y especializada y datos acerca de absentismo laboral. De las historias de la base, se extrajeron las correspondientes a mayores de 12 años de ambos sexos, con asma atópica persistente, sensibilizados a alérgenos de plantas perennes, resistentes a altas dosis diarias de tratamiento y a los que se hubiera instaurado OMA durante al menos 36 meses y se tuvieran datos de al menos 12 meses previos al inicio de dicho tratamiento.

Las variables incorporadas al análisis coste utilidad fueron las de función pulmonar (volumen espiratorio máximo en el 1º segundo: FEV<sub>1</sub>, flujo espiratorio medio máximo: MMEF –o flujo espiratorio forzado 25-75%- y reversibilidad del FEV<sub>1</sub> tras administración de salbutamol), niveles de IgE sérico; asimismo, se incluyeron variables subjetivas, como el valor del ACT. Los días de inactividad a causa de la enfermedad fueron contabilizados para el análisis. Finalmente, se añadieron variables de consumo de recursos sanitarios, como frecuencia de exacerbaciones anuales, visitas a urgencias y consultas médicas, tratamientos farmacológicos administrados (corticoides, broncodilatadores, antileucotrienos, xantinas, antibióticos, etc. Los resultados de las pruebas realizadas se recogieron cada 6 meses y los consumos de fármacos, cada 3 meses. El

<sup>1</sup> Dal Negro R, Tognella S, Pradelli L. A 36-month study on the cost/utility of add-on omalizumab in persistent difficult-to-treat atopic asthma in Italy. *J Asthma*. 2012; 49(8): 843-8.

TABLA 1		
	Costes (DE), (en €)	AVAC (DE)
Pre-omalizumab	2.869 (1.383)	0,56 (0,22)
Post-omalizumab	8.038 (2.096)	0,78 (0,19)
Diferencia	5.169 (2.752)	0,22 (0,16)

cuestionario de calidad de vida, SGRQ, se administró al inicio y cada 6 meses, hasta el final del seguimiento.

La efectividad se expresó como diferencia porcentual del FEV<sub>1</sub>, así como incremento del valor del ACT, ambos estimados a partir de los valores de antes y después de la administración del fármaco estudiado. La utilidad se calculó a partir de la diferencia de los valores del cuestionario SGRQ, transformado después en utilidades a partir de un algoritmo dado. Por su parte, los costes se estimaron a partir de los datos existentes en el país del estudio, Italia. El estudio abarcó desde 12 meses antes del inicio de la administración de OMA hasta 36 meses después, con un diseño pre-post, de modo que la fase previa actuó de control de la fase de tratamiento con OMA. Los resultados se expresaron como ratio coste efectividad incremental y coste utilidad incremental entre la fase pre y post administración de OMA.

Los resultados del estudio mostraron una mejoría en el control del asma, respecto los valores del FEV<sub>1</sub> y del ACT; asimismo, la frecuencia de exacerbaciones se redujo notablemente, no llegando a requerir hospitalizaciones en el periodo post, así como la inactividad laboral asociada a la patología durante dicho periodo. Finalmente, se redujo de forma importante la necesidad de administrar medicación de rescate y de corticoides sistémicos.

Finalmente, el coste anual por paciente en la fase post introducción de OMA fue superior al correspondiente antes de su administración, a pesar de la reducción en la frecuencia de hospitalizaciones y utilización de costosos recursos sanitarios; sin embargo, se observó un incremento significativo de los valores de calidad de vida relacionados con la salud, lo cual supuso que el ratio coste utilidad incremental se situara por debajo de los umbrales habitualmente utilizados (Tabla 1).

Los autores concluyen que, basado en el estudio retrospectivo realizado, la adición de omali-

zumab en el tratamiento de pacientes con asma atópica grave difícil de tratar, mejora los resultados clínicos y de calidad de vida, presentándose como una alternativa eficiente para el manejo de tales pacientes.

### **COSTE EFECTIVIDAD DE ANTI-TNF EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS PSORIÁSICA**

La artritis psoriásica (APs) es un tipo de artritis que afecta a las articulaciones y tejido conectivo y está asociado simultáneamente con la aparición de psoriasis en la piel y/o las uñas. Se estima su prevalencia en el 2-3% de la población general; teniendo en cuenta sólo a aquellos con artritis, la psoriasis se observado hasta en el 30% de los casos. Su tratamiento se basa en los denominados FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), con el objetivo de ralentizar o incluso detener el progreso de la enfermedad; entre ellos están metrotexato o sulfasalazina. En el caso de observar una respuesta inadecuada a los FARME, se administran agentes biológicos que actúan sobre el factor de necrosis tumoral, los denominados anti-TNF.

El coste económico de los biológicos es importante; sin embargo, su utilización puede estar asociada a una reducción de otros costes en el manejo de la enfermedad. Por ello, los autores<sup>2</sup> realizan un análisis para evaluar la eficiencia de diversos anti-TNF en el tratamiento de la APs, cuando los FARME han fracasado.

Para llevarlo a cabo se diseña un modelo probabilístico que simula la evolución a lo largo de toda la vida de los pacientes con APs, que reciben etanercept (ETA), infliximab (IFX), adalimumab (ADA) o tratamiento paliativo no biológico. El análisis se efectúa bajo la perspectiva del sistema

<sup>2</sup> Bojke L, Epstein D, Craig D, Rodgers M, Woolcott N, Yang H et al. Modelling the cost effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; Suppl 4; iv39-iv47

de salud, iniciando la evolución de los pacientes en función de los criterios de respuesta a la APs. El impacto de los tratamientos sobre el componente funcional de artritis se mide en función del HAQ (*Health Assessment Questionnaire*); el correspondiente al componente de psoriasis, mediante el PASI (*Psoriasis Area Severity Index*).

El modelo se inicia con una cohorte de pacientes con un valor de HAQ de 1,05 y de PASI de 7,5, en función del valor observado al inicio en los ensayos clínicos. Posteriormente, se realizan diversos análisis de subgrupos en función de diversos valores de estas variables.

La respuesta inicial se determina evaluando el impacto a los componentes de artritis y de psoriasis. Si hay respuesta a los 3 meses, se continúa con el tratamiento biológico, abandonando el mismo en caso de no respuesta y cambiando a tratamiento paliativo. Para los que inician directamente con tratamiento no biológico y los que iniciando con ellos no muestran respuesta, se imputa un deterioro del componente de artritis (HAQ), mientras que el componente de psoriasis (PASI) permanece invariable. Sin embargo, en el caso de una respuesta, el componente de artritis obtiene una mejora, manteniendo la misma posteriormente. Por su parte, el componente de psoriasis puede mostrar inicialmente una mejora o no del 75%; si no se obtiene ésta inicialmente, no se conseguirá después.

Se estima el valor de calidad de vida relacionada con la salud de cada estado de salud por los que pasa el paciente, en función de los valores alcanzados de HAQ y de PASI, transformando esto en valores de utilidad para estimar finalmente el número de años de vida ajustados a calidad (AVAC) que presenta cada alternativa analizada de tratamiento.

Finalmente se indica que los pacientes de cualquier alternativa de biológicos pueden abandonar el tratamiento debido a una falta de efectividad posterior del mismo, a efectos secundarios o a

otras causas. En dichos casos, los valores que miden el componente de artritis y de psoriasis vuelven a su valor de partida.

Los datos de efectividad se obtuvieron mediante la revisión sistemática de la literatura. A partir de los ensayos clínicos publicados se efectuó una comparación de tratamientos múltiples, que ofreció estimados para los valores del modelo. Los valores de utilidad se calcularon mediante *mapping* de los estimados de HAQ y PASI (utilidad:  $0,897 - 0,298 \cdot \text{HAQ} - 0,004 \cdot \text{PASI}$ ). Los costes fueron obtenidos de bases de costes oficiales así como tomados de la literatura.

Los resultados muestran que el coste total con cuidados paliativos a lo largo de la vida se situó sobre los 42.000 £ por paciente con APs y psoriasis media a moderada; los correspondientes a adquisición, administración y monitorización de los biológicos fueron superiores. Por su parte, los resultados en el número de AVAC fueron pequeños: con cuidados paliativos, el total fue de 5,24 AVAC, mientras que los biológicos mostraron ligeras ganancias, especialmente gracias a las mejoras en el componente de artritis que en el de psoriasis. Entonces, una vez ordenados de menor a mayor coste, se observa que ADA está dominado (con dominancia extendida) por ETA, el cual presenta un RCEI vs cuidados paliativos de unos 16.000 £ /AVAC, mientras que IFX vs ETA muestra un ratio que sobrepasa los umbrales clásicos de 20.000 £ /AVAC (Tabla 2). Una vez realizado un análisis probabilístico, se observa que para un umbral de 20.000 £/AVAC, ETA muestra la mayor probabilidad de ser el más eficiente (52,4%) seguido de cuidados paliativos (41,4%).

En un análisis de subgrupos, en donde se analizaron diversos grados de afectación psoriásica se mostró que con trastorno moderado a grave, el RCEI de ADA vs cuidados paliativos fue sobre 15.000 £/AVAC y el de ETA vs ADA fue de 16.000 £/AVAC; finalmente el de IFX vs ETA superó el

**TABLA 2**

Alternativa	AVAC	Coste (£)	RCEI
Cuidados paliativos	5,241	42.205	
Adalimumab	6,642	66.408	Dominancia extendida
Etanercept	7,115	72.178	15.986
Infliximab	7,430	89.107	53.750

umbral antes mencionado; ETA presentó la mayor probabilidad (43,2%) de ser el más eficiente. Finalmente, en el caso de afectación en piel prácticamente nula, los ratios CEI de ETA vs cuidados paliativos e IFX vs ETA fueron de unos 17.000 y 76.000 €/AVAC respectivamente, siendo después ADA dominado nuevamente.

Los autores concluyen que etanercept presenta la mayor probabilidad de ser el anti TNF más eficiente en el tratamiento de artritis psoriásica en pacientes con afectación psoriásica media a moderada, moderada a grave o prácticamente nula.

## **EFICIENCIA DE LOS TRATAMIENTOS DE LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE**

La espondilitis anquilosante es un tipo de artritis que afecta primariamente a la espina dorsal. Procede de *Espondil*, que se refiera a la espina dorsal, *itis*, que indica inflamación, y *anquilosante*, que significa rígido. En este caso, las articulaciones y ligamentos que permiten moverse a la espina se inflaman produciendo dolor y rigidez. Con el tiempo, se puede progresar, extendiéndose al cuello, pecho, caderas o rodillas, pudiendo evolucionar entonces hacia una enfermedad crónica.

Los costes asociados a los nuevos tratamientos biológicos han hecho que se mire con mucha atención su utilización, desarrollando recomendaciones que marquen su uso adecuado. Asimismo, se han efectuado diversas evaluaciones económicas en varios países, pero obteniendo resultados contradictorios.

La espondilitis anquilosante se asocia a una variedad de costes de tipo directo e indirecto. Entre los primeros, el coste de adquisición de los medicamentos, especialmente de los anti-TNF o biológicos, supone una gran proporción sobre el total; pero además, existen otros costes directos de importancia, como consultas médicas, hospitalizaciones, ayudas en domicilio y tratamientos alternativos. Por su parte, los costes indirectos, ocasionados por pérdida de productividad laboral y discapacidad, representan un determinante del coste global, superando habitualmente el correspondiente a costes directos.

Las evaluaciones económicas no han tenido muy en cuenta, sin embargo, los costes indirectos, al efectuarse desde la perspectiva del sis-

tema de salud. Y si bien los costes directos han aumentado de forma importante desde la aparición de los tratamientos biológicos, la reducción por éstos de la sintomatología, podría mejorar la disponibilidad para el trabajo, neutralizando en una parte significativa el aumento del coste farmacológico.

Se han analizado diversas posibilidades para reducir el coste total asociado al manejo de la enfermedad. Así, se ha ensayado la administración de los anti-TNF únicamente cuando se requieren de forma imprescindible, como por ejemplo en la enfermedad activa o en los episodios de exacerbación de la misma. Otra posibilidad que se ha contemplado ha sido la de administrar dosis más reducidas, hallando resultados bastante dispares. La cirugía, cuando existe afectación de la cadera, ha demostrado una gran efectividad. Incluso en personas jóvenes, en las que la posibilidad de reintervención es elevada, se ha demostrado un gran valor, reduciendo de forma efectiva en dolor y mejorando la funcionalidad. La actividad de terapia física es otra modalidad muy utilizada en estos pacientes, resultando en una mejora de la sintomatología y la flexibilidad en el corto plazo. Finalmente, un problema serio asociado con esta patología es la reducción de los ingresos económicos debido a la pérdida de la actividad laboral por la discapacidad que genera. Por ello, se desarrollan herramientas que tratan de identificar a las personas en riesgo para prevenir la discapacidad futura.

En conclusión, la espondilitis anquilosante es una enfermedad que presenta una amplia prevalencia, cuya evolución puede estar asociada con una gran cantidad de recursos, lo cual representa una carga socioeconómica muy importante para la sociedad, además de representar una fuerte carga para la persona que lo padece. No obstante, aunque el coste de adquisición de los medicamentos que sean precisos fuera alto, lo que es importante evaluar rigurosamente no sería el coste asociado a los mismos en base a su precio de adquisición sino si el incremento de costes que generan está o no correspondido por el incremento de resultados de salud que produzcan. Tengamos en cuenta que lo más barato no está siempre asociado con lo mejor. En tecnologías sanitarias, tampoco<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Reville J, Ximenes A, Ward M. Economic considerations of the treatment of ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci*. 2012; 343(5): 371-4.

## Actualidad socioeconómica del medicamento

### INTERNACIONAL: SITUACIÓN DE LA COBERTURA VACUNAL MUNDIAL

La inmunización previene cada año entre 2 y 3 millones de defunciones por difteria, tétanos, tos ferina y sarampión. La cobertura vacunal mundial (proporción de niños de todo el mundo que reciben las vacunas recomendadas) se ha mantenido estable en los últimos años. Por ejemplo, el porcentaje de lactantes completamente vacunados contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP3) e ha mantenido estable al 83% en los últimos tres años.

En 2012 se administraron tres dosis de la vacuna DTP3 a unos 110 millones de lactantes de todo el mundo, a fin de protegerlos contra graves enfermedades infecciosas que podrían provocarles trastornos y discapacidades graves, e incluso la muerte. Para 2012, 131 países habían alcanzado por lo menos el 90% de cobertura con la vacuna DTP3.

*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) provoca meningitis y neumonía. Para el final de 2012 la vacuna contra la Hib se había introducido en 184 países. Se estima que la cobertura mundial con tres dosis de la vacuna contra Hib es de un 45%.

Contra el virus de la hepatitis B al final de 2012 la vacunación de los lactantes se había introducido en 181 países. Se estima que la cobertura mundial con la vacuna contra la hepatitis B es del 79%.

Contra el Papilomavirus, al final de 2012 la vacuna se había introducido en 45 países.

Respecto al sarampión, para el final de 2012, un 84% de los niños habían recibido una dosis de la vacuna antes de cumplir dos años, y 146 países habían incluido una segunda dosis como parte de la inmunización sistemática.

La meningitis A, para el final de 2012, más de 100 millones de personas en 10 de los 26 países africanos afectados por la enfermedad habían sido vacunados con MenAfriVac, la vacuna desarrollada por la OMS y el PATH.

Para el final de 2012 la vacuna contra la parotiditis se había introducido a escala nacional en 120 países.

Las enfermedades por neumococos tenían, hasta finales de 2012 tenían una tasa de vacunación mundial estimada era del 19%.

En 2012, el 84% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de la vacuna anti-poliomielítica. La poliomielitis sigue siendo endémica solo en tres países: Afganistán, Nigeria y el Pakistán.

Para el final de 2012 la vacuna contra los rotavirus se había introducido en 41 países. Se alcanza una cobertura global estimada de 11%.

Para el final de 2012 la vacuna contra la rubéola se había introducido a escala nacional en 134 países.

Para el final de 2012 la vacuna contra el tétanos materno y neonatal se había introducido en más de 103 países. Aproximadamente el 81% de los recién nacidos estaban protegidos mediante inmunización. Aunque el tétanos materno y neonatal sigue siendo un problema de salud pública en 30 países, principalmente de África y Asia.

Hasta 2012, la vacuna contra la fiebre amarilla se había introducido en los programas de inmunización sistemática de lactantes de 36 de los 48 países y territorios de África y las Américas amenazados por esa enfermedad.

En 2012, según estimaciones, los servicios de inmunización sistemática no pudieron acceder a 22,6 millones de lactantes de todo el mundo. Más de la mitad de ellos viven en tres países: India, Indonesia y Nigeria.

El Plan de acción mundial sobre vacunas es una hoja de ruta destinada a prevenir millones de defunciones mediante el acceso más equitativo a las vacunas. Los países están procurando alcanzar para 2020 una cobertura vacunal al menos del 90% a escala nacional. Si bien el Plan debería acelerar el control de todas las enfermedades prevenibles mediante vacunación, la erradicación de la poliomielitis se ha fijado como el primer objetivo. Además, el plan se orienta a impulsar la investigación y el desarrollo de la próxima generación de vacunas.

El Plan fue desarrollado por numerosas partes interesadas, incluidos organismos de las Naciones Unidas, gobiernos, organismos mundiales, asociados para el desarrollo, profesionales de la salud, círculos académicos, fabricantes y sectores de la sociedad civil. La OMS está dirigiendo los esfuerzos destinados a apoyar a las regiones y los países en la adaptación del Plan de acción mundial sobre vacunas, con miras a su aplicación.

## INTERNACIONAL: EL 29% DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS NO HAN PUBLICADO SUS RESULTADOS 5 AÑOS DESPUÉS

Según un estudio publicado en *British Medical Journal*, casi uno de cada tres grandes ensayos clínicos no ha publicado sus resultados cinco años después de su finalización. De estos, el 78 % no ha dado a conocer las conclusiones a sus voluntarios, lo que, según los autores de este análisis, significa que alrededor de 250.000 personas han sido expuestas a los riesgos de la participación en ensayos sin los beneficios sociales que acompañan a la difusión de sus resultados.

Los ensayos clínicos aleatorios son un medio fundamental para el avance del conocimiento y estos dependen de la voluntad de las personas a exponerse a riesgos, pero la justificación ética de estos peligros es que la sociedad eventualmente se beneficia de los conocimientos adquiridos en la investigación. Sin embargo, cuando los datos del ensayo siguen sin publicarse, el beneficio social que puede haber motivado a alguien a inscribirse en un estudio no llega a realizarse. La legislación de Estados Unidos exige que los numerosos ensayos clínicos con seres humanos se registren y sus resultados se publiquen en página web: *ClinicalTrials.gov*, pero la evidencia sugiere que, en gran medida, se ha ignorado esta legislación.

Los investigadores estimaron la frecuencia de la no publicación de los resultados de ensayos y entre los estudios no publicados, la frecuencia con la que las conclusiones no están disponibles en la base de datos *ClinicalTrials.gov*.

El tiempo medio transcurrido entre la finalización del estudio y la búsqueda bibliográfica final (noviembre de 2012) fue de 60 meses para los ensayos no publicados. De 585 estudios registrados, 171 (29 %) permanecieron inéditos y de ellos, 133 (78 %) no publicaron sus resultados en *ClinicalTrials.gov*. La no publicación era más común entre las investigaciones que recibieron financiación de la industria (32 %) que las que no tuvieron este soporte económico privado (18 %).

Los resultados del estudio –indican los autores– suman a los trabajos existentes para demostrar que la falta de publicación es un problema importante, incluso entre los grandes ensayos aleatorios. La falta de disponibilidad de las conclusiones contribuye al sesgo de publicación y constituye un incumplimiento del contrato de ética que es la base de la exposición de los voluntarios del estudio a los riesgos inherentes de participar en el ensayo.

## UNIÓN EUROPEA: LAS COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS PUBLICARÁN SUS RELACIONES FINANCIERAS CON LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA), ha anunciado la publicación de su Código de Transparencia, que exige que, a partir de 2016, todos los miembros de la EFPIA, entre los que figura la española Farmaindustria, publiquen las transferencias de valor realizadas a profesionales y organizaciones sanitarias en 2015. La EFPIA se compromete así a introducir mayor transparencia en las relaciones de la industria con profesionales y organizaciones sanitarias, por entender que es necesario proporcionar un marco de colaboración bien gestionado para que estas relaciones sean lo más transparentes posibles.

La colaboración de la industria farmacéutica con los profesionales sanitarios requiere de un diálogo científico continuo y bien regulado en ambas direcciones. Se trata de algo fundamental para garantizar una positiva relación que repercuta en beneficio de los pacientes. Las colaboraciones y patrocinios entre los profesionales sanitarios y la industria farmacéutica están sujetos a una estricta regulación y requieren que todas las partes respeten los más altos estándares éticos. El nuevo código EFPIA estimulará la transparencia sobre esas relaciones, y garantizará que el trabajo de la industria con profesionales y organizaciones sanitarias es bien conocido y entendido por la sociedad y por los agentes implicados.

El Código de Transparencia responde a los objetivos establecidos por la EFPIA, por los que se comprometió a trabajar con todos los agentes implicados para dotar de transparencia a las transacciones financieras y otras declaraciones de interés. El código fue formalmente aprobado en la Asamblea Anual de la EFPIA celebrado lugar el día 24 de junio de 2012 en Bruselas, y requiere que cada compañía documente y publique en sus páginas web o en sitios web comunes: Los nombres de los profesionales sanitarios y organizaciones que hayan recibido pagos u otras transferencias de valor; así como las cantidades de valor transferido, y el tipo de relación, tales como honorarios de consultoría, y contribuciones a la formación (asistencia a congresos y reuniones científicas y profesionales, etc.).

### ESPAÑA: MOTIVOS PARA NO INICIAR LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Las directrices oficiales sobre el tratamiento antirretroviral en España, son publicadas anualmente por el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS), y se basan en una valoración ponderada de evidencias científicas (con una elevada concordancia con el resto de recomendaciones oficiales de los demás países europeos) y son seguidas, de forma mayoritaria, por los especialistas en VIH del país. Si bien es cierto que no es un documento de obligado cumplimiento y que los profesionales de la salud tienen la libertad de elegir la opción terapéutica que consideren más adecuada para sus pacientes, las directrices sí que les ofrecen un marco de referencia útil en el que moverse.

Para evaluar las causas que subyacen en los casos de incumplimiento de las recomendaciones oficiales de tratamiento, un grupo de investigadores españoles llevó a cabo el estudio BRIDGAP, en el que analizó los casos de todas aquellas personas con VIH atendidas en el año 2012 en diecinueve hospitales españoles a las cuales no se pautó el comienzo del tratamiento antirretroviral pese a cumplir con, al menos, una de las indicaciones establecidas por las recomendaciones de GeSIDA/PNS. Un total de 256 personas participaron en el estudio.

La causa más importante para no empezar el tratamiento antirretroviral a pesar de cumplir con alguna de las indicaciones establecidas por las directrices vigentes en España fue la decisión personal del médico. Dicha causa estuvo detrás de diferir el tratamiento en la totalidad de casos de nefropatía asociada al VIH y fue mayoritaria en la opción de no comenzar la terapia en personas con riesgo cardiovascular elevado, en aquellas con enfermedad en estadios B o C (de acuerdo con la clasificación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU), en las que tenían cargas virales superiores a 100.000 copias/mL, entre aquellos participantes coinfectados por el virus de la hepatitis C, en parejas serodiscordantes y en las personas con recuentos de CD4 inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup>.

La negación del propio paciente a empezar el tratamiento fue la segunda causa en importancia, especialmente relevante en el caso de personas con cirrosis, con el virus de la hepatitis B y con porcentajes de CD4 inferiores al 14%.

Los resultados del presente estudio ponen de manifiesto ciertas dificultades en la interiorización por parte

de algunos especialistas en VIH de algunas de las directrices de inicio del tratamiento antirretroviral establecidas por GeSIDA/PNS. Es importante que la práctica médica se base cada vez más en evidencias científicas consistentes y menos en la experiencia personal. Por ello, directrices como las de GeSIDA/PNS, provenientes de la valoración ponderada de toda la literatura científica disponible, constituyen una base sólida sobre la cual sustentar decisiones clínicas importantes tales como el comienzo del tratamiento antirretroviral.

– **Gutiérrez M, Viciano P, Falcó V.** Barriers to ART Initiation in HIV Infected Subjects with Treatment Indication in Spain. Is it the Physician or the Patient? *53rd ICAAC*. 10-13 septiembre, 2013. Denver. Abstract H-661.

### ESPAÑA: EL ABORDAJE DE LA CRONICIDAD DEBE CENTRARSE EN EL PACIENTE Y NO EN LA ENFERMEDAD

La mitad de los pacientes crónicos no sigue los tratamientos prescritos, ya sea por causa de la edad, la duración de la terapia, los efectos secundarios o porque la enfermedad no se llega a curar. Así lo han puesto de manifiesto los especialistas participantes en el 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Entre las distintas razones que explican el bajo grado de cumplimiento de los pacientes crónicos se encuentra la presencia de distintas enfermedades concomitantes. De hecho, y según muestran los resultados del estudio: Atención farmacéutica al paciente pluripatológico, elaborado por el Grupo CRONOS de la SEFH, hasta un 95,6% de los pacientes polimedicados presenta algún tipo de problema relacionado con la medicación.

Concretamente, este estudio llevado a cabo con la participación de 229 pacientes muestra cómo el 71,2% de los pacientes presenta algún tipo de prescripción farmacológica inadecuada; y en este caso, tras realizar 622 recomendaciones para cambiar o modificar la medicación, se resolvieron el 71,7% de los casos de los problemas relacionados con el tratamiento.

Sin embargo, a los riesgos de la polimedicación hay que unir las comorbilidades propias que presentan estos pacientes, su valoración funcional y situación social. Por ello, el abordaje de la cronicidad debe hacerse centrándose en el paciente y no en la enfermedad. Hay que tener en cuenta que el estado de salud del paciente crónico es dinámico, por lo que hay que hacer un seguimiento continuo y permanente del tratamiento.

## Levadura roja del arroz

María Emilia Carretero Accame, Teresa Ortega Hernández-Agero

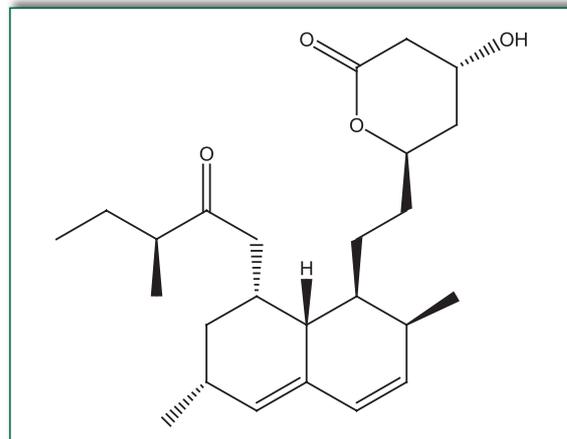
En determinadas condiciones se produce, por fermentación, el crecimiento sobre el grano de arroz de un hongo (*Monascus purpureus* Went.) lo que confiere al arroz una coloración rojiza debido a la síntesis de pigmentos rojos, amarillos y anaranjados. En la actualidad, la levadura roja del arroz (LRA), también conocida como levadura del arroz rojo o simplemente levadura roja o arroz rojo, en inglés "red yeast rice", se obtiene mediante el cultivo controlado de cepas seleccionadas de este hongo sobre arroz.

*Monascus purpureus* Went es un hongo filamentosos cuya reproducción asexual se realiza por germinación de conidios y formación de filamentos que constituyen un micelio, inicialmente blanco pero que va adquiriendo coloración rosa a rojo anaranjado debido a la biosíntesis de pigmentos coloreados (los mayoritarios: monascina y ankaflavina amarillos, rubropunctatina y monascorubrina naranjas y rubropunctamina y monascorubramina rojos) originados por la condensación de policétidos con ácidos grasos.

Los primeros datos acerca del empleo de la LRA por el hombre, como conservante de alimentos, en la fabricación de vino rojo y por sus propiedades medicinales como vigorizante, digestivo y para "revitalizar la sangre", datan de la dinastía Tang (800 a.C.) China. Figura en la antigua farmacopea China de la dinastía Ming (1368-1644), Ben Cao Gang Mu-Dan Shi Bin Yi, auténtico compendio de materia médica. En la actualidad se emplea en alime ntación en países asiáticos, principalmente como colorante, y en muchos países como complemento alimenticio para mantener niveles adecuados de colesterol. No obstante, se ha cuestionado su seguridad debido a los efectos farmacológicos de alguno de sus constituyentes y a la posibilidad de la presencia de contaminantes en los preparados mal procesados.

Diversos estudios científicos han puesto de manifiesto que los extractos de LRA son eficaces para reducir el colesterol total y el LDL-colesterol debido a la presencia en sus extractos de derivados de hexahidronaftaleno beta-hidroxi-delta-lactona, denominados genéricamente como monacolínas (0,4-0,8%).

En el año 1979, A. Endo bioquímico japonés, empleando cepas de *Monascus ruber* identificó el compuesto más abundante dentro del grupo de las mo-



naolínas, monacolina K. Este compuesto también se encuentra en proporciones muy elevadas (75-90% del total de monacolínas) en el arroz fermentado con *M. purpureus*, tanto en forma de lactona (conocida como lovastatina o mevinolina) como en forma de hidroxiácido. En el interior del organismo se hidroliza generando ácido mevinolínico, análogo estructural del 3-hidroxi-metil-glutarilo que es el sustrato natural del enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Por ello, actúa interfiriendo como falso sustrato en la transformación de HMG en ácido mevalónico, bloqueando la acción del enzima e inhibiendo la biosíntesis endógena de colesterol. El resto de compuestos de la LRA químicamente relacionados con monacolina K también han demostrado poseer actividad hipocolesterolemia nte, por lo que su presencia en los extractos parece potenciar la acción del mismo. Esta actividad inhibitoria enzimática de la monacolina K aislada así como de los extractos de LRA sobre la HMG-CoA reductasa, ha sido ampliamente demostrada mediante ensayos *in vitro* en cultivos celulares de hepatocitos (HepG2) e *in vivo*.

También se han estudiado experimentalmente sus efectos sobre diabetes, cáncer, osteoporosis, hígado graso, fatiga y alteraciones de la memoria, si bien no existen estudios clínicos suficientes como para recomendar LRA en la terapéutica de dichas afecciones. En un estudio reciente se ha verificado el efecto positivo sobre un modelo de síndrome metabólico en ratón, la inflamación asociada a obesidad y la resistencia a insulina, efectos que parecen ser debidos a componentes diferentes a monacolina K (GABA y péptidos).

Estudios también muy recientes han permitido la identificación de otros metabolitos secundarios denominados decalinas estructuralmente próximos a monacolinas en los cuales el grupo lactónico está sustituido por un grupo ácido. Biogenéticamente parecen originarse por beta-oxidación y deshidrogenación de las monacolinas y algunos de ellos son capaces de inhibir la proliferación de linfocitos T humanos de forma dosis dependiente, por lo que podrían ejercer un efecto inmunosupresor.

En los extractos de LRA se han identificado además fitosteroles, isoflavonas, GABA, péptidos y ácidos grasos monoinsaturados que pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de hiperlipidemias, principalmente en la prevención del daño oxidativo a nivel vascular, e incluso por su propia actividad hipolipemiante. La composición química puede variar dependiendo de las cepas de levadura utilizadas, el sustrato empleado y las condiciones de fermentación. Así, las cepas y condiciones empleadas para producir el arroz rojo con fines culinarios, difiere de las que se utilizan para la obtención de productos con fines terapéuticos.

El procedimiento común de obtención consiste en lavar el arroz y empapararlo en agua destilada durante 24 horas. A continuación se elimina el agua (escurreo), se esteriliza, y se inocula con las esporas de la cepa de levadura. La fermentación se realiza a 30°C.

Para mejorar el rendimiento en principios activos y sobre todo para minimizar la variabilidad química condicionada por la metodología utilizada, se ha investigado la posibilidad de emplear *M. purpureus* sobre otros sustratos diferentes del arroz. Por ejemplo, empleando como sustrato los órganos subterráneos de *Dioscorea batatas* se obtuvo un rendimiento de 2.584 mg/kg de monacolina K, es decir 5,37 veces más cantidad que cuando se emplea arroz. Además se consiguió obtener una mayor cantidad del pigmento amarillo monascina, compuesto que ha demostrado poseer actividad antiinflamatoria en animales.

El reconocimiento de los efectos farmacológicos de la monacolina K provocó que en el año 2001 la FDA incluyese los extractos de LRA como fármaco y no como complemento alimenticio, admitiendo para el segundo caso solo trazas de monacolina K, por lo que se cuestiona su eficacia sobre los niveles de colesterol. Además, en el año 2007 comunicó una alerta sobre el peligro de la adquisición de productos elaborados con LRA a través de páginas web debido a que poseen el mismo ingrediente (lovastatina) que un fármaco autorizado para la terapéutica de hipercolesterolemias, por lo que podrían causar efectos adversos e interactuar con otros fármacos.

Sin embargo la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en el año 2011 aprobó la alegación “contribuye a mantener concentraciones normales de LDL-colesterol plasmático” para aquellos preparados (complementos alimenticios) de LRA que pueden aportar una dosis diaria de 10 mg de monacolina K en adultos, si bien indicando como restricciones de uso las mismas que se refieren a los medicamentos que contienen lovastatina.

Los ensayos clínicos realizados demuestran una reducción de los niveles de colesterol total próximos al 20% y de aproximadamente un 30% en los de LDL-colesterol. En algunos ensayos se aprecia además un incremento significativo de HDL-colesterol (18%). A continuación se comentarán algunos de los citados estudios.

Un meta-análisis realizado en el año 2006 incluyó 93 ensayos aleatorizados que suponen un número total de participantes, con hiperlipidemia primaria, elevado (9625). Se confirmó una reducción importante del LDL-colesterol, significativamente mayor que la obtenida en los grupos placebo y similar a las obtenidas por tratamiento con fármacos del grupo de las estatinas, en los sujetos tratados con preparados de LRA, si bien en algunos de los ensayos no se identificaron convenientemente los preparados utilizados y la metodología no fue de suficiente calidad.

De los ensayos incluidos en este meta-análisis cabe destacar el publicado por Heber *et al.*, en 1999, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, realizado con 88 pacientes hipercolesterolémicos no medicados. Durante 12 semanas se les administró diariamente un preparado de LRA con un contenido de 7,5 mg de monacolina K o harina de arroz no fermentado como placebo. Al final del tratamiento se observaron reducciones importantes de las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol (20%) y colesterol total (16%) respecto al grupo que recibió el placebo (3% y 2% respectivamente).

Del mismo modo se ha observado en 30 pacientes con hiperlipidemia primaria, que la administración de 600 mg de LRA dos veces al día durante 8 semanas redujo significativamente las concentraciones de LDL-colesterol y colesterol total 38,11 mg/dL y 44,50 mg/dL respectivamente, observándose además un incremento en las concentraciones de HDL-colesterol. También se apreció una variación en las concentraciones plasmáticas de marcadores de obesidad como adiponectina cuya concentración aumentó y de leptina que disminuyó en los pacientes tratados. Los autores del estudio proponen este producto natural como coadyuvante para la prevención de alteraciones cardiovasculares relacionadas con la obesidad.

También se han publicado recientemente los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego y controlado frente a placebo cuyo objetivo fue la valoración de la eficacia de un tratamiento breve con LRA en dosis equivalente a 10 mg de monacolina K, en 25 pacientes de origen italiano y por tanto con dieta mediterránea, con hipercolesterolemia leve. Tras cuatro semanas de tratamiento se observó una reducción del colesterol total (12,45%) y del LDL-colesterol (14,67%) si bien las diferencias en los niveles de triglicéridos y HDL-colesterol no fueron significativamente distintas del grupo placebo. Se observó además una normalización en los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad y en los biomarcadores del remodelado vascular (metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9) anormalmente elevados en el caso de pacientes con riesgo cardiovascular.

Se encuentran también publicados numerosos ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la LRA administrada conjuntamente con otros productos naturales con actividad hipocolesterolemia.

Así, muy recientemente se han publicado los resultados de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado con 52 médicos y sus cónyuges, no medicados, que presentaban valores plasmáticos de colesterol superiores a 200 mg/dL y de triglicéridos inferior a 400 mg/dL. Se les administró durante 8 semanas dos cápsulas diarias de un preparado equivalente a 5,025 mg de monacolina K, 30 mg de ubiquinona (coenzima Q10), 20 mg de procianidinas de *Vitis vinifera* y 100 mg de lecitina por cápsula, o placebo. Los pacientes tratados con 10 mg/día de monacolina K consiguieron reducir hasta un 20% los niveles de LDL-colesterol.

En otro ensayo, aleatorizado y controlado frente a placebo realizado sobre 187 participantes con valores medios de LDL-colesterol de 154 mg/dL, la administración de LRA (1800 mg/dos veces día) junto a fitosteroles (900 mg/dos veces día), no mejoró significativamente su efecto tras 52 semanas de tratamiento. No obstante, si se observó una mejoría en el grupo de pacientes en el que se habían aplicado además, medidas dirigidas a modificar su estilo de vida. Todos los participantes mejoraron sus perfiles lipídicos disminuyendo el LDL-colesterol, colesterol total, triglicéridos, proteína-C-reactiva de alta sensibilidad y aumentando el HDL-colesterol tras un año de tratamiento, disminuyendo además el peso. Solo en cuatro casos hubo de interrumpirse el tratamiento por síntomas relacionados con el dolor muscular (mialgia).

Por otra parte, en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado en 2013, que contó con la participación de 100 pacientes con hipercolesterolemia moderada no tratada, se empleó una mezcla de LRA, extracto de alcachofa y policosanoles. Los resultados mostraron una reducción del 14,3% en los valores de LDL-colesterol y una reducción de colesterol total, apolipoproteína B100 y del cociente apolipoproteína B100/apolipoproteína A-I, tras 16 semanas de tratamiento, aunque los efectos fueron ya perceptibles a partir de las 4 semanas de tratamiento. No se observó ninguna modificación en los valores de HDL-colesterol, triacilglicerol, creatinina, lactato deshidrogenasa y coenzima Q10, ni tampoco en los marcadores de la función hepática y renal.

En la literatura científica también se encuentran numerosas referencias relacionadas con un extracto parcialmente purificado de LRA denominado "Xuezhikang", de origen chino pero comercializado en diferentes países europeos. Según los fabricantes contiene 13 estatinas naturales (equivalente a una dosis diaria de 10 mg de monacolina K), ácidos grasos insaturados, ergosterol, aminoácidos, flavonoides, alcaloides, trazas de otros componentes y una pequeña proporción de otras plantas medicinales como espino blanco, *Salvia miltiorrhiza*, rizoma de cúrcuma, etc. Se recomienda en las guías sanitarias chinas para la prevención de dislipidemias en adultos y, atendiendo a los resultados de distintos ensayos clínicos, como tratamiento alternativo a estatinas en pacientes con enfermedad coronaria asociada a dislipidemias. En este último caso hay que mencionar el artículo de revisión publicado por Shang *et al.*, en 2012 en el que tras revisar 545 publicaciones indexadas en diferentes bases de datos, se seleccionaron 22 ensayos aleatorizados y controlados (21 publicados en chino y 1 en inglés) en los que participaron 6520 pacientes (3264 del grupo intervención y 3256 en el grupo control), con enfermedad coronaria y dislipidemia. Los efectos del preparado se compararon frente a placebo y frente a otros tratamientos, principalmente estatinas. Se apreciaron reducciones significativas del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos frente al grupo control y de magnitud similar a las correspondientes a los grupos tratados con estatinas de síntesis, y un incremento en las concentraciones de HDL-colesterol ligeramente inferior al grupo tratado con estatinas. Los resultados indican una reducción en la incidencia de eventos

relacionados con la enfermedad coronaria, disminuyendo los casos de muerte relacionados con la misma. No se observaron diferencias significativas frente al grupo control en cuanto a la incidencia de efectos adversos, probablemente debido a que la actividad hipocolesterolemizante no es atribuible en exclusividad a las monacolínicas, sino que otros componentes del extracto pueden contribuir a normalizar los niveles de LDL-colesterol y a evitar las consecuencias de la hipercolesterolemia.

Entre los ensayos incluidos en esta revisión es de destacar uno multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado sobre una población de aproximadamente 5000 individuos con historia previa de infartos. Se comprobó que la administración de Xuezhikang redujo un 20 % los niveles de LDL-colesterol tras 4,5 años de tratamiento, reduciéndose la incidencia de infartos, incluso en subgrupos de riesgo (hipertensión y diabetes) y apreciándose una muy buena tolerabilidad.

También se comercializan preparados en forma de complementos alimenticios que combinan LRA y ácidos grasos omega 3, ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA).

Debido a la constatación de su eficacia EFSA (2013) ha aprobado la alegación de "reducción de las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol. Niveles elevados de LDL-colesterol es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad coronaria", para una de estas combinaciones que incluye extracto de alcachofa normalizado en ácidos cafeoilquínicos, LRA normalizada en monacolina K (500 mg de extracto contienen 2 mg de monacolina K), policosanoles, oligómeros procianidólicos de corteza de pino marítimo francés, extracto de ajo estandarizado en alicina, riboflavina, hexanicotinato de inositol y equivalentes de alfa-tocoferol.

En cuanto a su seguridad, parece confirmado que dosis de LRA equivalentes a una cantidad de monacolina K (lovastatina) de 6 mg/día no inducen los efectos adversos típicos de las estatinas. Sin embargo, se han publicado algunas referencias sobre casos de debilidad y dolor muscular, rabdomiolisis, neuropatía periférica y hepatotoxicidad propias de este grupo de fármacos aunque la incidencia es realmente muy pequeña y se trataba de preparados mal identificados. Por ello, son numerosos los autores que advierten de la necesidad de utilizar preparados perfectamente elaborados y controlados no solo para garantizar la eficacia de LRA como hipocolesterolemizante, sino también la seguridad en su utilización. Además, cuando el proceso de obtención o procesado de

los preparados de arroz rojo es deficiente, se ha detectado la presencia de una toxina nefrotóxica ( $DL_{50}$ : 35 mg/kg) y mutagénica (0,2-1,7  $\mu$ g/g) denominada citrinina.

En este sentido, algunos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y tolerabilidad de preparados de LRA en pacientes que han demostrado intolerancia a las estatinas por lo que podrían ser una alternativa eficaz cuando se manifiestan dolores musculares debido a las estatinas de síntesis o para aquellos que prefieren un tratamiento natural.

La LRA está indicada en el tratamiento de hipercolesterolemia primaria y en la prevención de riesgo de enfermedad coronaria en pacientes hipercolesterolemicos. En pacientes que no toleran estatinas, siempre que se utilicen preparados de LRA controlados.

La posología por vía oral es la siguiente:

En hipercolesterolemia primaria: dosis de LRA equivalentes a 2,4-4,8 mg de monacolina K, dos veces al día.

En prevención del riesgo de enfermedad coronaria con al menos un factor de riesgo (antecedentes familiares, fumadores, obesidad, diabetes, etc.): cantidad de preparado equivalente a 10 mg de monacolina K/día

Como efectos secundarios, en algunos casos pueden aparecer trastornos gastrointestinales leves (distensión abdominal, estreñimiento o diarrea) y síntomas similares al tratamiento con estatinas de síntesis como debilidad y dolor muscular o neuropatía periférica.

La levadura de arroz está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus componentes (arroz, hongos). No se debe utilizar durante el embarazo, lactancia ni en niños menores de 12 años y, con precaución, en enfermos con insuficiencia hepática o renal.

No se recomienda la administración conjunta con estatinas de síntesis. La administración con fibratos (gemfibrozilo) puede incrementar la concentración plasmática del metabolito ácido de lovastatina, metabolizado por CYP2C8, ya que gemfibrozilo y sus metabolitos no solo inhiben dicho enzima sino que también inhiben su recaptación hepática mediada por OATP1B1.

Monacolina K (lovastatina) puede interactuar con fármacos que inducen como efecto secundario rabdomiolisis (algunos hipocolesterolemizantes, antibióticos, nefazodona, antifúngicos y antisida).

Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen también la síntesis del coenzima Q10, se recomienda suplementar con CoQ10 sobre todo si los tratamientos son de larga duración.

## Bibliografía

- **Becker DJ, French B, Morris PB, et al.** Phytosterols, red yeast rice, and lifestyle changes instead of statins: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013, **166**(1): 187-96.
- **Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al.** Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, **150**(12): 830-9.
- **Bianchi A.** Los extractos de *Monascus purpureus* en la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis. *Rev Fitoter* 2004, **4**(2): 117-27.
- **Barrat E, Zaïr Y, Ogier N, et al.** A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2013, **64**(7): 882-9.
- **Chen CH, Uang YS, Wang ST, et al.** Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-Glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of Lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 2012: 127043.
- **Childress L, Gay A, Zargar A, Ito MK.** Review of red yeast rice content and current Food and Drug Administration oversight. *J Clin Lipidol* 2013, **7**(2): 117-22.
- **Cicero AF, Derosa G, Parini A, et al.** Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013, **33**(8): 622-8.
- **EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).** Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011, **9**(7): 2304.
- **EFSA, Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).** Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to the combination of artichoke leaf dry extract standardised in caffeoylquinic acids, monacolin K in red yeast rice, sugarcane derived policosanols, OPC from French maritime pine bark, garlic dry extract standardised in allicin, d- $\alpha$ -tocopheryl hydrogen succinate, riboflavin and inositol hexanicotinate in Limicol<sup>®</sup> and reduction of blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013, **11**(7): 3327.
- **Endo A.** Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot (Tokyo)* 1979, **32**(8): 852-4.
- **FDA (U.S. Food and Drug Administration) 2007.** FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol: Products Found to Contain Unauthorized Drug. [Acceso 29/10/2013]. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108962.htm)
- **Fujimoto M, Tsuneyama K, Chen SY, et al.** Study of the effects of monacolin k and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin-resistance, hyperlipidemia, and non-alcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012, 2012: 892697.
- **Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ.** Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010, **170**(19): 1722-7.
- **Halbert SC, French B, Gordon RY, et al.** Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010, **105**(2): 198-204.
- **Heber D, Yip I, Ashley JM, et al.** Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999, **69**(2): 231-6.
- **Heber D, Lembertas A, Lu QY, et al.** An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med* 2001, **7**(2): 133-9.
- **Klimek M, Wang S, Ogunkanmi A.** Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia. *P&T* 2009, **34**(6):313-27.
- **Lee CL, Wang JJ, Kuo SL, Pan TM.** Monascus fermentation of dioscorea for increasing the production of cholesterol-lowering agent-monacolin K and antiinflammation agent-monascin. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006, **72**(6): 1254-62.
- **Lee CY, Jan MS, Yu MC, et al.** Relationship between adiponectin and leptin, and blood lipids in hyperlipidemia patients treated with red yeast rice. *Forsch Komplementmed* 2013, **20**(3): 197-203.
- **Lin CP, Huang PH, Tsai HS, et al.** *Monascus purpureus*-fermented rice inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced upregulation of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human aortic smooth muscle cells. *J Pharm Pharmacol* 2011, **63**(12): 1587-94.
- **Liu J, Zhang J, Shi Y, et al.** Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006, **1**: 4.
- **Lu Z, Kou W, Du B, et al.** Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008, **101**(12): 1689-93.
- **Man RY, Lynn EG, Cheung F, et al.** Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). *Mol Cell Biochem* 2002, **233**(1-2): 153-8.
- **National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM).** National Institutes of Health. US Department of Health and Human Services. Red Yeast Rice: An Introduction. [http://nccam.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/D475\\_06-22-2012.pdf](http://nccam.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/D475_06-22-2012.pdf) (Acceso 24/10/2013)
- **Patakova P.** *Monascus* secondary metabolites: production and biological activity. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2013, **40**(2): 169-81.
- **Reinhart KM, Woods JA.** Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm* 2012, **69**(4): 291-300.
- **Shang Q, Liu Z, Chen K, et al.** A systematic review of xuezhikang, an extract from red yeast rice, for coronary heart disease complicated by dyslipidemia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 636547.
- **Sikka P, Kapoor S, Bindra VK, et al.** Statin intolerance: now a solved problem. *J Postgrad Med* 2011, **57**(4): 321-8.
- **Verhoeven V, Lopez Hartmann M, Remmen R, et al.** Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2013, **13**(1): 178.
- **Yang CW, Mousa SA.** The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Complement Ther Med* 2012, **20**(6): 466-74.
- **Zhu L, Han QB, Ho A, et al.** Characterization and simultaneous determination of immunosuppressive decalins in red yeast rice by ultra-high-performance liquid chromatography hyphenated with mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013, **1303**: 54-61.

## Lentes intraoculares (LIO): multifocales y acomodativas

Amor Ruiz IM<sup>1</sup>, Cáliz Hernandez B<sup>2</sup>.

Sección coordinada por la Vocalía Nacional de Farmacéuticos de Hospital

### INTRODUCCIÓN

El 29 de noviembre de 1949, el Doctor Harold Ridley realiza la primera cirugía moderna de cataratas con implantación de una **lente intraocular** (LIO) en cámara posterior, dándose a conocer a la comunidad científica la idea de sustituir el cristalino opacificado por una "prótesis". No obstante, a pesar de las grandes ventajas de tal avance, esta técnica tuvo que abandonarse por implicar multitud de complicaciones quirúrgicas.

Con el fin de resolver tales complicaciones, se diseñaron lentes para ser implantadas en cámara anterior. Como apoyo para la fijación de la misma, unas utilizaron el ángulo camerular y otras el iris. Este tipo de lentes a pesar de lograr minimizar los riesgos asociados a las lentes anteriores, provocaban alteraciones oculares, principalmente, en la córnea.

Al comienzo de los años 70, se regresa a la idea original de Ridley de implantar la lente en cámara posterior con la utilización de elementos estabilizadores como los hápticos. Consecuentemente, evoluciona la cirugía de cataratas, pasándose de la cirugía extracapsular a la facoemulsificación, en la que se conserva la cápsula del cristalino para colocar dentro de la misma las nuevas LIOs de cámara posterior.

Las LIOs tradicionales son lentes monofocales, es decir disponen de una superficie refractiva única con un único punto de enfoque: cerca, lejos o media distancia. Habitualmente, se utilizan para que la visión lejana sea buena sin necesidad de corrección óptica. No obstante, la visión cercana requiere de una refracción de aproximadamente +3 dioptrías (D).

A finales del siglo XX, aparecen las LIOs multifocales con capacidad de enfocar a varias distancias permitiendo obtener una visión adecuada tanto a distancia lejana como cercana. Estas lentes se clasifican

en función del mecanismo por el que consiguen la multifocalidad en LIOs multifocales refractivas y LIOs multifocales difractivas.

Las LIOs multifocales refractivas constan de una óptica con anillos concéntricos alternantes con poder dióptrico distinto, de modo que cuando la luz atraviesa la zona óptica sigue dos ángulos distintos, lo que permite enfocar en distintos puntos.

Las LIOs multifocales difractivas consiguen su capacidad multifocal a través de una óptica con prismas concéntricos, de modo que cada prisma consigue dividir la luz en dos haces, y en función de la altura y anchura de cada uno de estos prismas se consigue que un haz de luz enfoque para visión lejana y otro para visión cercana.

Los pacientes portadores de LIOs multifocales refractivas suelen alcanzar una mejor visión intermedia que con las LIOs multifocales difractivas, pero la dispersión luminosa con aparición de halos nocturnos suele ser mayor.

Posteriormente, se lanzaron al mercado:

- **LIOs acomodativas**, lentes de óptica monofocal pero que gracias a su particular diseño y a la flexibilidad de sus hápticos, intentan reproducir la función de acomodación natural del cristalino, mediante: desplazamiento anterior de la óptica de la lente (lentes de óptica única); aumento en la separación entre dos ópticas (sistema de lentes de dos ópticas); aumento en la superficie de curvatura de la lente (lentes fabricadas de material deformable altamente flexible).
- Estas lentes al movilizar su zona óptica, y consecuentemente, variar la distancia focal, permiten mayor sensibilidad al contraste, mayor nitidez, y mayor calidad de visión. No obstante, la visión cercana puede verse limitada por la funcionalidad del músculo ciliar.
- **LIOs tóricas**, lentes que permiten la corrección de problemas de astigmatismo. No obstante, implican una mayor complejidad quirúrgica ya que se requiere precisar con exactitud su posición final al variar su poder dióptrico según el eje.
- **LIOs multifocales tóricas**, lentes para la corrección de astigmatismo, y además, enfocan tanto para visión lejana como para visión cercana mediante la tecnología difractiva, por lo que corrigen graduaciones mixtas de miopía-

<sup>1</sup> Facultativa Especialista Adjunta de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Paloma. Madrid (autora corresponsal: isabel.amor.ruiz@gmail.com)

<sup>2</sup> Facultativa Especialista. Becaria de Investigación. Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

astigmatismo, que hasta hace poco eran imposibles de resolver satisfactoriamente.

## TIPOS DE LENTES INTRAOCULARES

Al existir distintos tipos de LIOs se hace imprescindible una entrevista individualizada con el paciente para la elección de la LIO más adecuada. Para ello, es necesario considerar distintos factores, tales como, patología, edad, estado y características del sistema ocular, expectativas del paciente.

La diversidad de LIOs disponibles es tan amplia que no es objetivo de este artículo describir las diferentes opciones, sino dar una visión generalizada de algunos tipos de LIOs y su método de implantación. Con este fin se realizó un análisis observacional retrospectivo del registro de intervenciones de implantación de LIOs correspondiente al año 2012 en nuestro centro de referencia. Las LIOs utilizadas fueron:

**Acri.Smart.LISA 366 D<sup>®</sup>**, lente multifocal, esférica, biconvexa, equiconvexa, de bordes cuadrados, con un diámetro total de 11 milímetros, una óptica de 6 milímetros, y una angulación de 0°, de superficie hidrófoba fabricada con un copolímero de hidroxietilmetacrilato y etoximetacrilato que le confiere flexibilidad y dotada de un filtro para absorción de rayos UV (Figura 1).

Presenta un rango de poder dióptrico de +0+32 D, y distribuye asimétricamente la luz: 65% para visión a distancia lejana y 35% para distancia cercana.

Se implanta mediante la técnica MICS (Micro-incisión Cataract Surgery), con la ayuda del sistema **Acri.Smart Glide<sup>®</sup>**, compuesto de un cartucho especial Acri.Glide con un diámetro de 1,5 milímetros en la parte distal y de 2,5 milímetros en la parte proximal, un tope de silicona específico y un inyector unimanual, el Acri.Shooter (Figura 2).

**AcrySof ReSTOR SN60D3<sup>®</sup>**, lente multifocal, esférica, biconvexa, acrílica, de bordes cuadrados, con un diámetro total de 13 milímetros y una óptica de

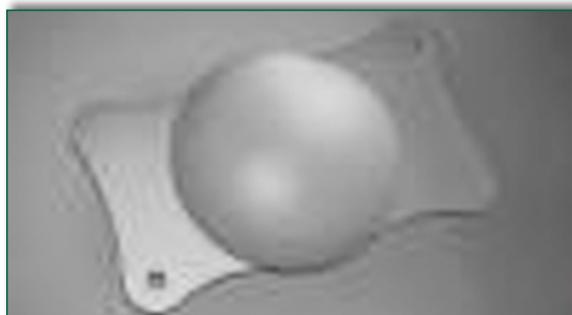


Figura 1. Lente Multifocal Acri.Smart.LISA 366D<sup>®</sup>.

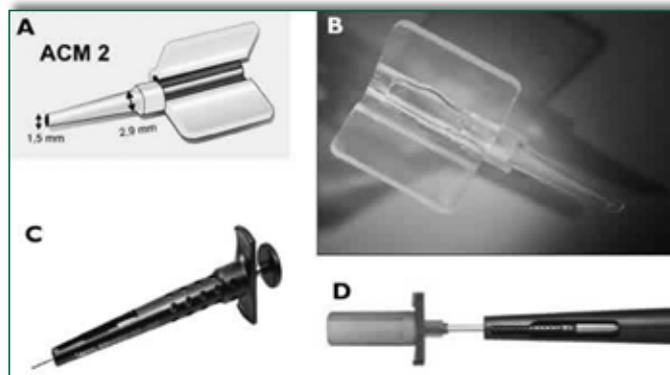


Figura 2. Sistema Acri.Smart Glide. A) Cartucho Acri.Glide. B) Lente en cartucho. C) Inyector Acri.Shooter. D) Tope de silicona.

6 milímetros, dotada de un filtro amarillo que protege la mácula de la luz azul y cuya superficie está recubierta de fibronectina lo que le confiere una gran biocompatibilidad. Su rango de poder dióptrico es de +10+30 D (Figura 3).

Se comporta como una lente refractiva-difractiva-apodizada. La óptica refractiva se sitúa en la zona periférica, zona para visión a distancia lejana. La zona difractiva ocupa los 3,6 milímetros centrales de la cara anterior y consiste en doce escalones apodizados con una adición para visión cercana de +4 D.

Su particular diseño y el hecho de que las cualidades ópticas de la lente varíen en función del diámetro pupilar garantizan el fenómeno de pseudoacomodación.

La utilización del cartucho Cartridge<sup>®</sup> C, y de los inyectoros Monarch<sup>®</sup> II o Royale<sup>®</sup> II permiten la implantación de esta lente por microincisión, lo que se ve favorecido por el lento desplegado de la misma. La principal diferencia entre ambos inyectoros es que el Monarch<sup>®</sup> II al ser de rosca permite un mayor control



Figura 3. Lente Multifocal AcrySof ReSTOR SN60D3<sup>®</sup>.



Figura 4. Inyectores Monarch® II (arriba) y Royale® II (abajo).

durante la implantación mientras que con el Royale® II al ser de émbolo, existe un posible riesgo de que la lente pueda ser disparada bruscamente y consecuentemente provocar una posible alteración en el saco capsular (Figura 4).

**Tetraflex KH-3500®**, lente acomodativa, de bordes cuadrados, con un diámetro total de 11,5 milímetros, una óptica de 5,75 milímetros, y una angulación de 5°. Está fabricada de hidroximetilmetacrilato, con un contenido en agua del 26%, lo que le confiere una gran flexibilidad. Su rango de poder dióptrico es de +5-+36 D (Figura 5).

Puede ser implantada por microincisión utilizando el inyector Lenstec® (Figura 6).

**Crystalens®**, lente acomodativa, biconvexa, con un diámetro total de 10,5 milímetros y una óptica de 4,5 milímetros, cuyos hápticos terminan formando un pequeño bucle de poliamida que permiten fijar firmemente la lente al saco capsular, lugar anatómico donde será implantada. Está fabricada con Biosil®, silicona de tercera generación, y dispone de un filtro para absorción de rayos UV (Figura 7).

**Akkomodative 1CU®**, lente acomodativa, biconvexa, con un diámetro total de 9,8 milímetros y una óptica de 5,5 milímetros, cuyos cuatro hápticos opuestos se estrechan en el punto donde tiene lugar la transición óptica-háptico. Está fabricada en un material acrílico hidrofílico y dispone de un filtro para

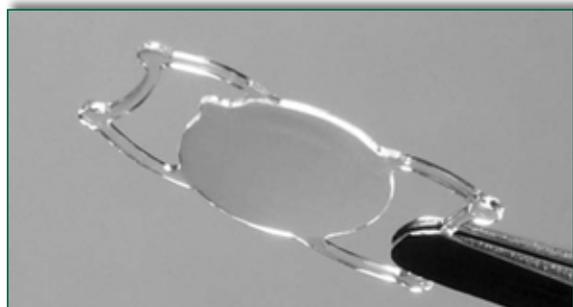


Figura 5. Lente Acomodativa Tetraflex KH-3500®.



Figura 6. Inyector Lenstec®.



Figura 7. Lente Acomodativa Crystalens®.

absorción de rayos UV. Su rango de poder dióptrico es de +16-+26 D (Figura 8).

**Biocomfold®**, lente acomodativa, biconvexa, con un diámetro total de 10,2 milímetros y una óptica de 5,8 milímetros, cuya forma es parecida a un disco con



Figura 8. Lente Acomodativa Akkomodative 1CU®.

un anillo periférico abombado y discontinuo que se encuentra unido a la óptica mediante unas prolongaciones perforadas y anguladas hacia delante unos 10°. Está fabricada por un copolímero hidrofílico de poli(metil-metacrilato) y poli(2-hidroxietil-metacrilato) con un contenido acuoso del 28%, lo que confiere una gran flexibilidad (Figura 9).

**Synchony®**, lente acomodativa, plegable, fabricada de silicona, con sistema óptico dual dotado de orificios en ambas ópticas con el fin de facilitar el drenaje del humor acuoso.

La lente anterior de 5,5 milímetros con un poder dióptrico positivo, posee dos expansiones paralelas a los hápticos que previenen de un posible contacto de la cápsula anterior del cristalino con la superficie anterior de la lente. Ésta se encuentra unida mediante unos hápticos que poseen un movimiento similar al de un muelle a una lente posterior de 6,0 milímetros con poder dióptrico negativo. La lente posterior dispone de una superficie bastante mayor que la de la lente anterior, con el fin de evitar la excursión posterior y asegurar la estabilidad y el centrado de la lente dentro del saco capsular durante el proceso de acomodación-desacomodación (Figura 10).

El rango del poder óptico de la lente anterior es de +30-+35 D y a la lente posterior se le asigna un poder divergente variable con el fin de conseguir la emetropía.

**Sarfarazi®**, lente acomodativa, con sistema óptico dual, con un diámetro total de 9,5 milímetros y una óptica de 5,0 milímetros. Las dos lentes se encuentran unidas por tres hápticos (Figura 11).

El factor principal que determina el grado de acomodación y la agudeza visual cercana es el movimiento de la óptica anterior.

## DISCUSIÓN

Actualmente, y en especial en cirugía refractiva del cristalino, es preferible la implantación de LIOs por microincisión, incisión igual o menor a dos milímetros. La lente implantada debe tener las mismas cualidades ópticas y de biocompatibilidad que las LIOs que son implantadas por incisión estándar.

La lente al ser implantada por microincisión recibe una gran tensión, por lo que para asegurar la integridad de la misma es necesario que el material con el que esté fabricada presente gran estabilidad mecánica, así como, que se disponga de una técnica específica para su implantación.

Cuando no sea posible la implantación de la lente por microincisión, el tamaño de la capsulorrexis debe



Figura 9. Lente Acomodativa Biocomfold®.

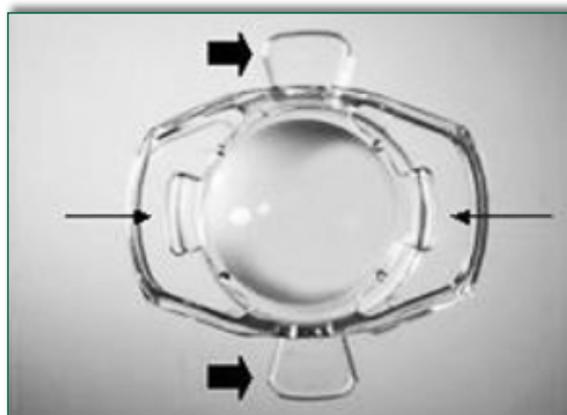


Figura 10. Lente Acomodativa Synchony®.



Figura 11. Lente Acomodativa Sarfarazi®.

ser mayor al diámetro de la óptica de la lente, con el fin de evitar la adhesión de la cápsula anterior del cristalino a la lente y la fibrosis asimétrica. Estas posibles complicaciones podrían originar una inclinación de la óptica y una pobre capacidad acomodativa.

Tanto si la lente es implantada por microincisión o por incisión estándar, durante la cirugía y el primer día después de la misma, se debe instilar una gota de atropina, para favorecer que la lente permanezca en la parte más posterior posible dentro del saco capsular, evitando su desplazamiento hacia delante durante el periodo de fibrosis alrededor de los hápticos,

así como la posibilidad de luxación de la lente a través de la pupila.

Las lentes multifocales mejoran la corrección de la visión tanto a distancia lejana como cercana, mejorando la calidad de vida del paciente al permitir que únicamente pueda requerir utilizar corrección óptica para la realización de actividades concretas.

Además, aquellas lentes multifocales que presentan un diseño óptico difractivo apodizado logran una modificación gradual de sus propiedades ópticas al disminuir de manera precisa en altura y separación los escalones difractivos desde el centro hacia la periferia. De manera que cuando la pupila se encuentra contraída en condiciones donde hay mucha luz, envían luz simultáneamente a los focos para la visión en distancia lejana y cercana. En cambio, cuando la pupila se dilata en condiciones donde hay poca luz, envían mayor cantidad de luz al foco para la visión en distancia lejana.

El diseño apodizado al mejorar la calidad de la imagen y la distribución de energía permite minimizar los halos y reflejos de la visión nocturna, y lograr una visión aceptable en distancia intermedia, resolviendo los problemas clásicos de las lentes multifocales.

La eficacia de las lentes acomodativas se basa en el concepto de que con el esfuerzo acomodativo, la redistribución de la masa del cuerpo ciliar va a originar un aumento de la presión vítrea, y consecuentemente un desplazamiento de la óptica hacia delante en el eje visual, creando de este modo una lente con mayor poder dióptrico.

Las lentes Tetraflex KH-3500®, Crystalens®, y Akkomodative 1CU® son lentes acomodativas que presentan una única óptica con hápticos flexibles. Su especial diseño y propiedades mecánicas les permiten cambiar su poder dióptrico. Así, la contracción del cuerpo ciliar y consecuente relajación del saco capsular, conlleva el movimiento anterior de la óptica de la LIO favorecida por la compresión centrípeta de los hápticos. Una vez

que no existe contracción del cuerpo ciliar, la óptica vuelve a la posición primaria posibilitando la visión en distancia lejana. Ello conlleva que las LIOs con menor poder dióptrico vayan a generar menor acomodación que aquellas otras en las que éste es mayor.

Esta limitación es solventada al utilizar lentes acomodativas, tales como Synchrony® o Sarfarazi®, ya que el desplazamiento axial de la óptica anterior de una LIO con óptica dual, compuesta por una lente anterior con alto poder convergente y una lente posterior divergente compensatoria va a producir un cambio refractivo significativamente mayor en una distancia determinada que el cambio provocado por un desplazamiento similar obtenido con una LIO acomodativa de una única óptica. Dicho cambio refractivo por unidad de desplazamiento axial será tanto mayor cuanto mayor sea el poder dióptrico de la óptica anterior.

El mecanismo por el que se explica la eficacia de estas lentes se basa en el hecho de que el cuerpo ciliar en reposo mantiene la tensión en la zónula de Zinn, y dicha tensión es transmitida al saco capsular, produciendo un acortamiento axial del mismo, y consecuentemente, una compresión del sistema de lentes. Con el esfuerzo acomodativo, la zónula de Zinn se relaja, y disminuye la tensión del saco capsular, y por tanto, disminuye la tensión en las articulaciones interópticas, produciéndose un desplazamiento hacia delante de la óptica anterior.

Al existir multitud de LIOs en el mercado con características diferentes, la intervención para implantación de LIO se ha convertido en un procedimiento altamente personalizado. Por ello, antes de la intervención se debe realizar una entrevista individualizada al paciente con el fin de poder definir las expectativas concretas de éste que condicionaran en gran medida la elección del tipo de lente.

**Fuentes de financiación del trabajo:** Ninguna.

## Bibliografía

- **Zhao G, Zhang J, Zhou Y, Hu L, Che C, Jiang N.** Visual function after monocular implantation of apodized diffractive multifocal or single-piece monofocal intraocular lens randomized prospective comparison. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36(2): 282-5.
- **Packer M, Chu YR, Waltz KL, Donnenfeld ED, Wallace RB, Featherstone K, et al.** Visual function after monocular implantation of apodized diffractive multifocal or single-piece monofocal intraocular lens randomized prospective comparison. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149(4): 577-84.
- **Alfonso JF, Fernández-Vega L, Valcárcel B, Ferrer-Blasco T, Montés-Micó R.** Outcomes and patient satisfaction after presbyopic bilateral lens exchange with the ReSTOR IOL in emmetropic patients. *J Refract Surg.* 2010; 26(12): 927-33.
- **Doane JF, Jackson RT.** Accommodative intraocular lenses: considerations on use, function and design. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18(4): 318-24.
- **Lorente Moore R, Moreno García C, Vázquez de Parga Salleras P.** Lentes multifocales y microincisión: difractivas y acomodativas. *Microcirugía ocular.* 2007; Número 1-4.
- **Pastor Pascual F.** Restauración de la acomodación tras la cirugía de cataratas: lentes intraoculares acomodativas [Tesis doctoral]. Valencia: *Universidad de Valencia*; 2008.

## Plan Nacional de Formación Continuada

### CUESTIONES PARA RECORDAR

La **diabetes mellitus** es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, caracterizadas por hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de ésta o ambas. La hiperglucemia crónica es la principal responsable de las complicaciones de la diabetes (neuropatía, nefropatía y retinopatía).

Las **estrategias farmacológicas** a seguir en el tratamiento de la diabetes incluyen por un lado la administración de insulina exógena, y por otro, el incremento de la sensibilidad a la insulina endógena, el aumento de la secreción/liberación de insulina endógena o reducir la absorción digestiva de glucosa. Las diferentes familias de antidiabéticos no insulínicos cubre una o más de estas últimas estrategias.

La obtención de **insulinas** mediante la técnica de ADN recombinante ha permitido conseguir productos con menor inmunogenicidad que las de origen animal. Por otra parte, la introducción de modificaciones en la secuencia aminoacídica ha facilitado la obtención de medicamentos con diferentes perfiles farmacocinéticos que permiten adaptar el tratamiento cada vez mejor al perfil de secreción fisiológico.

Así se dispone actualmente de **insulina regular**, de acción corta, y de **análogos de acción rápida** (*insulina aspart*, *insulina glulisina* e *insulina lispro*), que gracias a su mayor tasa de disociación de hexámeros frente a la regular, no requieren la administración anticipada en el tiempo a la ingesta. Asimismo se dispone de **análogos de acción lenta**, que simularían la secreción basal pancreática de insulina y que han mejorado notablemente el perfil que ofrecían las anteriores suspensiones con zinc. La *insulina glargina* presenta modificaciones estructurales que le aportan mayor estabilidad y la hacen soluble a pH ácido, pero facilitan, tras su administración, la formación de hexámeros, lo que ralentiza notablemente su absorción. Las modificaciones estructurales que dan lugar a la *insulina detemir* favorecen la asociación de las moléculas de insulina y de éstas con la albúmina. Es soluble a pH fisiológico, constituyendo un depósito líquido que se absorbe lentamente con un comportamiento farmacocinético muy estable. La asociación con protamina (*insulina lispro protamina* e *insulina NPH*) ofrece **insulinas de acción intermedia**. Se dispone además de mezclas comerciales de diferentes tipos de insulina (**insulinas bifásicas**).

Adicionalmente, la introducción de nuevos sistemas de administración, como las bombas de insulina, ha

supuesto una importantísima mejora en la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

Entre los **efectos adversos** de la insulina el más frecuente es la aparición de hipoglucemia, que se suele asociar bien a una ingesta insuficiente o bien a una disminución de la glucemia debida a ejercicio físico. Son poco frecuentes las reacciones alérgicas y la lipodistrofia, que puede además prevenirse con la rotación del lugar de inyección.

La **metformina** es una biguanida y disminuye la glucosa sanguínea por inhibición de la producción hepática de glucosa y por favorecer un mayor consumo de glucosa por los tejidos periféricos. Su principal efecto adverso son los trastornos gastrointestinales. El riesgo de acidosis láctica es mucho menor que con otras biguanidas anteriormente comercializadas. Es actualmente el fármaco de primera elección en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

Las **sulfonilureas** (*glibenclámda*, *gliclazida*, *glimpirida*, *glipizida*, *glisentida* y *gliquidona*) estimulan la liberación de insulina desde las células  $\beta$  pancreáticas. Bloquean los canales de potasio dependientes de ATP, produciendo un aumento de calcio citosólico. Esto hace que los gránulos de insulina liberen su contenido por exocitosis hasta el torrente circulatorio. Sus efectos adversos más frecuente son la aparición de hipoglucemia y el incremento de peso. Su asociación con metformina tiene un efecto sinérgico que permite emplear dosis menores de ambos fármacos y reducir sus efectos adversos

Las **meilitinidas** (*repaglinida* y *nateglinida*) se unen al receptor acoplado al canal de potasio dependiente de ATP, pero en un sitio diferente al de las sulfonilureas, facilitando igualmente la liberación de insulina. Presentan menos riesgo de hipoglucemia que las sulfonilureas al administrarse con las comidas.

Los **inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas** (*acarbose* y *miglitol*) impiden la escisión de los hidratos de carbono complejos, retrasando la absorción intestinal de monosacáridos. La fibra vegetal y sus derivados van a actuar igualmente retrasando la absorción de carbohidratos. Sus efectos adversos son básicamente molestias gastrointestinales.

Las **tiazolidindionas** (de las que únicamente se encuentra comercializada la *pioglitazona*) se comportan como agonistas potentes y selectivos de los receptores nucleares PPAR $\gamma$ , activando selectivamente la transcripción génica en las células diana, y esto altera la expresión de múltiples genes, con un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos.

Los **agonistas del receptor GLP-1** (*exenatida* y *liraglutida*) son análogos del péptido similar al glucagón 1, pero más resistentes a la acción de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), con lo que consiguen el mismo efecto que el ligando endógeno (disminuyen la producción hepática de glucosa y aumentan la captación y el almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos) pero de forma más sostenida en el tiempo. Sus efectos adversos son fundamentalmente molestias gastrointestinales, pero se ha observado una incidencia (baja) de pancreatitis.

Los **inhibidores de la DDP-4** (*linagliptina*, *saxagliptina*, *sitagliptina* y *vildagliptina*) impiden la degradación de las incretinas, incrementando sus niveles y la duración de su actividad, aumentando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en sangre, de forma dependiente de la glucemia. Sus efectos adversos son leves y transitorios, pero se ha descrito con linagliptina algún caso de pancreatitis y se desconocen sus efectos a largo plazo y sobre el sistema inmune.

	TELÉFONOS	HORARIO
Información e inscripciones (Centro de atención telefónica) <a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
Línea Directa del PNFC <sup>(1)</sup> <a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
Secretaría Técnica Administrativa <sup>(2)</sup> <a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h V: 9:00-14:00

DIRECCIONES DE INTERÉS	
Cuestionarios / Sugerencias	<b>CGCOF / PNFC</b> C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 MADRID
Sección de Formación en Portalfarma	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
Plataforma de formación <i>on line</i>	<a href="http://formacion.portalfarma.com">http://formacion.portalfarma.com</a>

(1) Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

(2) Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Distribución	Envío de cuestionarios
Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (8 cursos)			
<i>Curso 5.- Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos (2ª Ed)</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 7/2013	16/1/2014
<i>Curso 6.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino</i>		7/2013	16/1/2014
<i>Curso 6.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino (2ª Ed)</i>	16/09/2013 al 29/11/2013	Disponible <i>on line</i> 1/2014	16/7/2014
<i>Curso 7.- Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitorinario</i>		1/2014	16/7/2014

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	(*) Créditos asignados
<b>PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA</b>	
Curso 5: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS CARDIOVASCULARES, RENALES Y HEMATOLÓGICOS	13,8
Curso 6: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS DEL APARATO DIGESTIVO, METABOLISMO Y SISTEMA ENDOCRINO	13,8

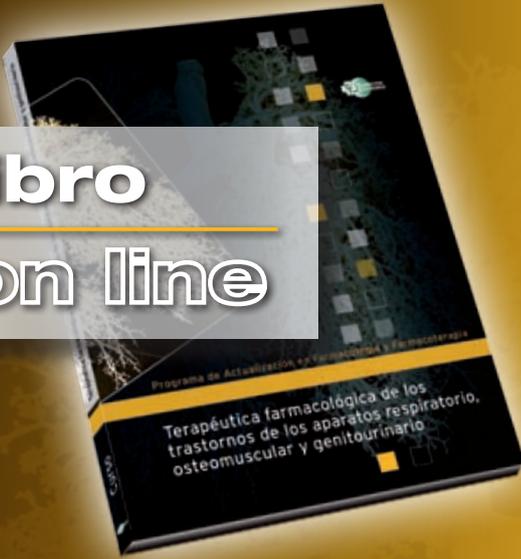
(\*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
<b>7TH EGA PHARMACOVIGILANCE DISCUSSION FORUM</b>	22 de enero de 2014	EGA European Generic medicines Association	Londres Reino Unido		Tel.: +32 (0)2 736 84 11 Fax:+32 (0)2 736 74 38  info@egagenerics.com
<b>DRUG DELIVERY PARTNERSHIPS</b> <i>http://pharmalicensing.com/public/events/view/5868/drug-delivery-partnerships</i>	27 a 29 de enero de 2014		Florida Estados Unidos		kentini@iirusa.com
<b>7TH ANNUAL BIOINNOVATION LEADERS SUMMIT EUROPE</b> <i>http://www.bioinnovation.gb.com/</i>	11-12 de febrero de 2014		Frankfurt Alemania		charlotte.foxon@gbxsummits.com
<b>ADME AND PREDICTIVE TOXICOLOGY 2014 BARCELONA</b> <i>selectbiosciences.com/conferences.aspx</i>	18-19 de febrero de 2014		Barcelona		
<b>INFARMA 2014 MADRID: CONGRESO EUROPEO DE FARMACIA, MEDICAMENTOS Y PARAFARMACIA</b> <i>http://www.portalferias.com/infarma-2014-madrid_18973.htm</i>	25-27 de marzo de 2014		Madrid		
<b>9TH WORLD MEETING ON PHARMACEUTICS, BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY</b> <i>http://worldmeeting.org/index.php</i>	31 de marzo a 3 de abril de 2014		Lisboa Portugal		Tel: +49 6131 9769-85 Fax: +49 6131 9769-69
<b>12TH EGA INTERNATIONAL BIOSIMILAR MEDICINES CONFERENCE</b>	3-4 de abril de 2014	EGA European Generic medicines Association	Londres Reino Unido		Tel.: +32 (0)2 736 84 11 Fax:+32 (0)2 736 74 38  info@egagenerics.com
<b>ECRD 2014: THE EUROPEAN CONFERENCE ON RARE DISEASES &amp; ORPHAN PRODUCTS</b>	8-10 mayo de 2014	EURORDIS	Berlin Alemania		Tel: +41 61 225 51 51  Email: ecrd@diaeurope.org
<b>WORLD HEALTH PROFESSIONS REGULATION CONFERENCE 2014</b>	17-18 de mayo de 2014		Ginebra Suiza		whpa@wma.net
<b>CONGRES INTERNATIONAL SFSTP 2014 MONTPELLIER: CONGRESO MEDICAMENTOS GENÉRICOS, FRANCIA</b> <i>www.portalferias.com/congres-international-sfstp-2014-montpellier_20555.htm</i>	11-12 de junio de 2014		Montpellier Francia		
<b>CONGRESO MUNDIAL DE FARMACOLOGÍA CIUDAD DEL CABO 2014 SUDÁFRICA</b> <i>www.wcp2014.org/</i>	13-18 de julio de 2014		Ciudad del Cabo Sudáfrica		



# Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia

libro  
on line



- 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*

Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario

Curso 7

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](http://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](http://portalfarma.com)  
organización farmacéutica colegial