



354

Panorama Actual Med. 2012;
36 (Junio): 417-536

Panorama Actual del Medicamento

Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

Vacunas frente al
virus del papiloma
humano (VPH)

Prucaloprida
(Resolor[®]), en
estreñimiento crónico
en mujeres

Asesoramiento
farmacéutico en
picaduras de insectos

Brivudina:
interacciones
peligrosas

Formulación para
pacientes con
enfermedades raras



Terapéutica farmacológica del cáncer



CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS



portalpharma.com
organización farmacéutica colegial



Plan Estratégico para
el Desarrollo de la
ATENCIÓN FARMACÉUTICA

 **Bot
PLUS**



Colección
CONSEJO PLUS



FORMACIÓN
CONTINUADA

*Un mundo de servicios
profesionales
para el farmacéutico*

farmacéuticos



Panorama Actual del
Medicamento



Compromiso saludable



Atención al Colegiado
902 460 902



NÚM. 354 • JUNIO 2012

DIRECTOR

Luis Amaro Cendón

REDACCIÓNSantiago Cuéllar (**Coordinador**)

Antonio Blanes

Blanca Dauder

Luis M. Díez

Iván Espada

Cristina Fernández

Daniel Fernández

Buensuceso Fernández del Pozo

Blanca Gutiérrez-Colomer

Carmen López-Antuña

Inés Madurga

Laura Martín

Carmen Megía

María Motero

Manuel Núñez

M. Carmen Parrondo

Elisa Ruiz

Raquel Varas

EDITAConsejo General de Colegios Oficiales
de Farmacéuticos de España

Villanueva, 11 - 7º - 28001 MADRID

Teléf. 91 431 2560

Fax 91 432 8100

E-mail: congral@redfarma.org

DEPÓSITO LEGAL

M. 19085-1977

ISSN

0210-1394

MAQUETACIÓN

Comuniland, S.L.

IMPRIME

EINSA

Calle Francisco Gervás, 7

28108Alcobendas MADRID

Soporte válido de revista n.º 44

© Copyright de los textos originales Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2006. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de producción, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

MONODOSIS	418
REVISIÓN	
– <i>Terapéutica farmacológica del cáncer</i>	419
– <i>Vacunas frente al virus del papiloma humano</i>	449
NUEVOS FÁRMACOS	
Nuevos principios activos	
<i>Nuevos principios activos en España</i>	
• Evaluados por AEMPS/EMA	453
• Comercializados	455
• Prucaloprida (Resolor®), en estreñimiento crónico en mujeres	458
<i>Nuevos fármacos en el mundo</i>	
• Nuevos principios activos	465
• Nuevas terapias avanzadas	467
• Nuevos medicamentos huérfanos	469
<i>Nuevos medicamentos en España</i>	
Estadísticas	477
Altas, bajas y modificaciones	478
Nuevas indicaciones terapéuticas	490
Alertas de la AEMPS	497
FARMACOVIGILANCIA	
– <i>Colorantes azules (azul patente V; azul sulfán): reacciones alérgicas graves</i>	499
– <i>Inhibidores de la bomba de protones: diarrea por Clostridium difficile</i>	500
– <i>Paracetamol (IV): errores de dosificación</i>	501
– <i>Interacciones: brivudina vs. fluorouracilo (y otras fluoropirimidinas)</i>	502
– <i>Interacciones: estatinas vs. antirretrovirales inhibidores de la proteasa</i>	503
ATENCIÓN FARMACÉUTICA	
– <i>9ª Acción del Plan Estratégico de Atención Farmacéutica, centrada en pacientes con osteoporosis (V): casos prácticos en dispensación de bisfosfonatos</i>	505
ASESORAMIENTO FARMACÉUTICO EN AUTOMEDICACIÓN RESPONSABLE	
– <i>Picaduras de insectos</i>	511
ACTUALIDAD FARMACOTERAPÉUTICA	
Aparato digestivo y metabolismo	
– <i>Diabetes mellitus: antidiabéticos y enfermedad de Alzheimer</i>	517
– <i>Diabetes Mellitus: pioglitazona y cáncer de vejiga</i>	517
Sistema Nervioso	
– <i>Depresión: recurrencia y recuperación con venlafaxina</i>	518
– <i>Depresión: antidepresivos y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca</i>	519
FORMULACIÓN	
– <i>Pacientes huérfanos</i>	520
FARMACOECONOMÍA	
– <i>Eficiencia de dabigatran en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación atrial en UK</i>	522
– <i>Coste efectividad de tratamientos antipsicóticos en la reducción de recaídas en la esquizofrenia</i>	523
– <i>Análisis coste-beneficio del cribado de cáncer de esófago</i>	524
ACTUALIDAD SOCIOECONÓMICA DEL MEDICAMENTO	
– <i>Internacional: La OMS denuncia la actitud de la industria tabaquera</i>	526
– <i>Internacional: El lavado de semen podría no ser necesario en personas seropositivas</i>	526
– <i>Internacional: La externalización de los ensayos clínicos</i>	527
– <i>Francia: El control de la publicidad de los medicamentos es opaca e ineficaz</i>	527
– <i>Estados Unidos: Industria, médicos y conflictos de interés</i>	528
PLANTAS MEDICINALES	
– <i>Moringa oleifera</i>	529
FORMACIÓN CONTINUADA	534
CONGRESOS Y CURSOS	536

monodosis

• **Las drogas también evolucionan.** Una nueva droga está comenzándose a popularizar a través de internet. Se trata de la **metoxetamina**, un análogo de la ketamina que, como ésta, es capaz de desarrollar efectos disociativos distorsionando las percepciones visuales y auditivas, y produciendo la sensación de **extracorporalidad** sin que ello implique pérdida de conciencia. Sus efectos favorables sobre el humor parecen estar ligados con potentes efectos alucinógenos, según han manifestado investigadores de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Hertfordshire, en Gran Bretaña.

Los datos científicos recogidos parece sugerir que el perfil toxicológico de esta droga de reciente popularización a través de internet es equiparable a la de la ketamina, un anestésico disociativo (produce una marcada analgesia y anestesia, sin llegar a provocar la pérdida de conciencia) utilizado legalmente tanto en seres humanos como en veterinaria. La propia ketamina, cuando es utilizada en dosis subanestésicas, puede producir una amplia gama de efectos **psicodélicos**: embriaguez, distorsión de la percepción e incluso estados conocidos como **experiencias próximas a la muerte**, relativas a la sensación de extracorporalidad. El problema es que la metoxetamina tiene unos efectos más prolongados y más intensos que la ketamina y, sobre todo, que se usa de forma incontrolada.

Hay tiendas en internet que venden libremente esta droga y ello incrementa la sensación de seguridad para muchos consumidores, al comprobar que no existen, por el momento, disposiciones legales sobre su distribución y/o consumo.

– **Corazza O, Schifano F, Simonato P, et al.** Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol.* 2012; **27(2)**: 145-9. doi: 10.1002/hup.1242.

• **Los medicamentos y la conducción...** Ha concluido la revisión que venía haciendo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de todos los medicamentos autorizados en relación a los posibles riesgos asociados a la conducción de vehículos. La revisión fue iniciada en enero de 2008, contando con la colaboración de diversas instituciones y, entre ellas, de la del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. De los más de 15.000 medicamentos actualmente autorizados, aproximadamente un 25% deberán llevar en su embalaje externo el pictograma de conducción, además de la información específica que debe figurar en el prospecto, en el apartado correspondiente a "Conducción y uso de máquinas". Durante la evaluación de cada medicamento se ha tenido en cuenta especialmente la existencia de estudios específicos sobre la capacidad de conducción, así como la frecuencia (en especial cuando ésta supera el 10%) de reacciones adversas asociadas al medicamento que pudieran afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (por ejemplo, mareos, somnolencia o alteraciones de la visión).

– **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Nota informativa. Finaliza la evaluación sobre la inclusión del pictograma de conducción en el etiquetado de los medicamentos. 24 de mayo de 2012.

• **Vitamina D: más efectos que en los huesos.** Algunos estudios observacionales han demostrado que los beneficios de la vitamina D podrían extenderse más allá de la salud ósea. Sin embargo, muchos de los estudios disponibles arrojan resultados muy dispares. Ante ello, la **Endocrine Society** ha publicado recientemente una declaración intentando poner orden y separando el grano de la paja de la evidencia científica que define los efectos de la vitamina D en la epidermis, los tejidos neuromusculares, alteraciones de la madre o el feto, y neoplásicas de crecimiento. Para ello, un amplio plantel de expertos evaluaron críticamente la literatura para cada órgano del sistema utilizando información disponible de estudios observacionales y ensayos aleatorizados para determinar el rigor de los resultados. La declaración establece, en resumen, lo siguiente:

La aplicación tópica y oral de vitamina D puede ser útil en el tratamiento de trastornos de la piel como la psoriasis, aunque se requieren estudios a gran escala aleatorizados y controlados con placebo para demostrar la eficacia del tratamiento con vitamina D en enfermedades de la piel o la prevención de cáncer de piel.

La obesidad cada vez mayor se ha asociado con una creciente prevalencia de la deficiencia de vitamina D, pero una relación de causa-efecto no ha sido establecida. Tampoco existe una evidencia fuerte que apoye utilidad de la suplementación con vitamina D para reducir el riesgo de diabetes tipo 2 o de síndrome metabólico.

Los suplementos de vitamina D puede reducir el riesgo de cánceres, sobre todo en personas que tienen bajos niveles (<20 ng/ml) y se complementan con calcio.

Las evidencias de que la vitamina D reduce la incidencia de cáncer no son concluyentes en cuanto a la causalidad. La evidencia observacional es más fuerte para el cáncer colorrectal, pero es débil o inconsistente en cáncer de mama, de próstata y, globalmente, en el conjunto de los cuadros cancerosos.

Los suplementos de vitamina D pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero hay limitaciones en la aplicación de los datos de observación de la práctica clínica, lo que impide recomendar, por el momento, el empleo de suplementos de vitamina D para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Son necesarios nuevos ensayos clínicos para establecer si la suplementación con vitamina D durante el embarazo, puede prevenir la diabetes de tipo 1 en los hijos.

– **Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS.** The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2012 May 17. [Epub ahead of print]

Terapéutica farmacológica del cáncer

El cáncer no es propiamente una enfermedad, sino más bien un término que engloba a diversos tipos de neoformaciones que pueden aparecer en cualquier tejido del organismo; esto incluye a los carcinomas (originados en los epitelios), los sarcomas (tejido conectivo), gliomas (células de la glía del sistema nervioso central), leucemias y linfomas (tejidos hematopoyéticos), etc. Aunque todos comparten un comportamiento biológico común, su aparición, incidencia y los factores que se asocian con ellos pueden variar sustancialmente.

BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER

En términos generales, puede decirse que las neoplasias implican un proceso de pérdida progresiva del control del crecimiento y de la proliferación celulares, junto con la puesta en marcha de mecanismos de angiogénesis para garantizar la llegada de oxígeno y nutrientes a las células tumorales, facilitando también una vía de escape para el desarrollo de la invasión de tejidos próximos o distantes.

Durante la etapa de iniciación de la carcinogénesis se produce una mutación en genes con funciones críticas de control del crecimiento celular, mientras que en la siguiente, de promoción, tiene lugar la acumulación a lo largo del tiempo de otras mutaciones que desequilibran todos los sistemas de control de la proliferación y división celulares.

Sin embargo, no todas las células neoplásicas son iguales. De hecho, la población de las células tumorales es bastante heterogénea y no tienen por qué tener la misma capacidad de proliferación indefinida, de invasividad o de diseminación. En este sentido, la capacidad de diseminación está determinada genéticamente, pero también está influida por la generación de diferentes señales de atracción procedentes del órgano diana en el que se puede asentar la célula tumoral, así como del microambiente celular próximo al tumor primario, como también en el órgano diana. Por otro lado, en el crecimiento y en la división celular participan diferentes procesos de señalización, todo lo cual está permitiendo investigar nuevas estrategias de tratamiento y está siendo la base para el establecimiento de la terapia personalizada del cáncer.

El cáncer puede desarrollarse en cualquier tejido del organismo. Lo que diferencia a las células tumorales de las normales es que su división celular ha escapado de los mecanismos de control, además se han producido determinados cambios en la diferenciación celular, han desarrollado un cierto grado de resistencia a los mecanismos de muerte celular programada – apoptosis – y, lo que es especialmente importante, han desarrollado la capacidad para invadir el estroma del tejido en el que el tumor se ha originado, invadir vasos linfáticos y sanguíneos, y finalmente invadir tejidos distantes, todo lo cual queda englobado en el término **metástasis**.

Es característica en el desarrollo de una neoplasia la acumulación de varios defectos de genes en el núcleo celular. Este tipo de alteraciones acostumbra a ser mutaciones en la secuencia del ADN, que pueden corresponder a la pérdida de algún gen (deleción), a la variación de la localización o ubicación de uno o varios genes o de sus fragmentos (traslocación), o incluso a un aumento del número de copias de un gen específico (amplificación génica). De una manera o de otra, cualquiera de estas alteraciones condiciona la modificación del efecto naturalmente asociado a los genes afectados, pudiendo implicar la pérdida de la función del gen (típico en los genes supresores del crecimiento celular) o un incremento de la función, lo que suele implicar un aumento del crecimiento celular (lo que es característico de los oncogenes).

Habitualmente, en condiciones fisiológicas normales, hay un equilibrio entre los estímulos que inducen el crecimiento celular y aquellos que lo inhiben; la neoplasia aparece solo cuando este equilibrio se rompe a favor de un crecimiento desmesurado. Son numerosos los elementos, tanto naturales como artificiales, que se han asociado con una capacidad para inducir la transformación tumoral de las células normales (capacidad carcinogénica) y que pueden actuar tanto directa como indirectamente (los que precisan algún proceso intermedio para efectuar el efecto carcinogénico).

Durante la etapa de iniciación de la carcinogénesis, las alteraciones suelen producirse mediante reacciones de intercambio electrónico en zonas intensamente electronegativas, como son las cadenas de ADN o de ARN, o ciertas proteínas. Es relativamente común que las cadenas de los ácidos nucleicos experimenten alteraciones o lesio-

nes, que alteran una fracción de la cadena. Afortunadamente, en el núcleo celular existe varios sistemas de reparación de las lesiones del ADN, pero estos no siempre son competentes, por lo que no es posible recomponer la lesión generada en el ácido nucleico. Algunas de estas lesiones pueden llegar a ser tan relevantes como para hacer inviable la continuidad vital de la célula y, en ese momento, se ponen en marcha un conjunto de mecanismos bioquímicos programados que acaban por destruir la célula en cuestión. Se trata, por tanto, de un auténtico suicidio programado, al que se denomina **apoptosis**. La importancia biológica de la apoptosis es extraordinaria, ya que este mecanismo de seguridad impide la supervivencia de células muy defectuosas que impedirían el normal desarrollo y actuación de las restantes sanas.

Sin embargo, no siempre que hay lesiones en la doble hebra de ADN éstas son lo suficientemente importantes como para provocar la apoptosis, por lo que dichas lesiones se transmiten a las células “hijas” en las sucesivas divisiones de la célula “madre”. Por otro lado, no siempre los mecanismos de prevención de los ataques de los agentes carcinógenos funcionan de igual manera en todas las células y personas.

La etapa de la promoción tumoral es mucho más lenta que la de iniciación y requiere una exposición prolongada a los agentes carcinógenos y una importante acumulación de diferentes lesiones en el ADN que conllevan finalmente una pérdida de la función de un gen o grupos de genes. Durante el proceso de promoción se seleccionan aquellos grupos celulares que adquieren una mayor capacidad de crecimiento y, mediante la acumulación de nuevas alteraciones genéticas, acaban teniendo propiedades invasivas y de diseminación. Por este motivo, durante la etapa de promoción se pueden observar varios estadios o fases: proliferación de las células que se encuentran en un estado de premalignidad, estímulo a la conversión maligna y la progresión e invasión de las células del tumor. En cada uno de estos estadios el proceso implica la aparición de nuevas mutaciones en los genes de las células.

FACTORES IMPLICADOS EN LA MALIGNIFICACIÓN CELULAR

Los agentes externos al propio organismo susceptibles de inducir directa o indirectamente la transformación tumoral de una célula sana son

los denominados **carcinógenos**. Pueden ser productos químicos, microorganismos (especialmente virus, tanto ADN como ARN) y procesos físicos (especialmente radiaciones ionizantes y ultravioletas).

Por su parte, los genes relacionados con la inducción de la transformación maligna y el crecimiento tumoral se denominaron **oncogenes**, que codifican la síntesis de proteínas que controlan la proliferación celular, el proceso de apoptosis o ambos. El proceso de activación de los oncogenes es muy variado: mutación, fusión génica, traslocación o amplificación. Las mutaciones y traslocaciones acostumbran a ocurrir en la etapa de iniciación o durante la etapa de promoción, mientras que la amplificación génica sucede habitualmente durante la etapa de promoción y progresión. Igualmente, los productos de los oncogenes son variados: factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento y reguladores de la apoptosis.

Los **factores de transcripción** son proteínas que estimulan la transcripción de otros genes diferentes del propio oncogén, aunque en algunos tumores es necesaria la interacción de varias moléculas para activar la transcripción. Por su parte, los denominados **remodeladores de cromatina** juegan un importante papel, ya que el grado de compactación de la cromatina – el material genético presente en el núcleo celular – resulta crítico para la expresión, replicación y reparación de numerosos genes.

Se ha identificado un gran número de **factores de crecimiento**; unos están relacionados con procesos fisiológicos muy específicos pero, al mismo tiempo, parecen estar implicados con la transformación maligna celular. La mayor parte de estos factores de crecimiento ejerce su acción gracias a la existencia de un **receptor específico** de membrana, cuya identificación ha permitido diseñar y producir anticuerpos monoclonales para bloquearlos y, con ello, inhibir su papel en la malignificación celular. Finalmente, determinadas alteraciones de los genes que codifican las proteínas responsables de la **apoptosis** conducen a un bloqueo de este proceso, impidiendo la muerte celular programada de las células “defectuosas” (incluyendo las tumorales).

Frente a lo que ocurre con los oncogenes, los **genes supresores** tienen como misión codificar proteínas que permiten controlar el crecimiento celular ejerciendo su función mediante la regulación de la progresión del ciclo celular. Por ejem-

plo, el gen *p53* codifica una proteína que tiene la misión de mantener la integridad del genoma. En situaciones de estrés celular, o cuando se producen lesiones en el ADN, se activa la vía controlada por *p53* parando la progresión del ciclo celular para permitir la reparación del ADN alterado y, cuando ello no es posible, activa el proceso de apoptosis. Por este motivo, a este gen se le conoce como *guardián del genoma*. Obviamente, cualquier desregulación de este gen o de su expresión puede facilitar que las células tengan una mayor susceptibilidad a la transformación y progresión maligna ante la acumulación de errores genéticos, algo que ha sido realmente observado en numerosos tumores.

Tradicionalmente, el ciclo celular es dividido en cinco fases. La fase G1 (*growth*, crecimiento) es la más larga - si se excluye la fase no proliferativa o de reposo, G0 - y durante la cual se lleva a cabo la síntesis del ARN y de proteínas; la fase S o de síntesis y duplicación del ADN es previa a la división celular; la fase G2 corresponde al intervalo premitótico, durante el cual la célula organiza su ADN y se prepara para la siguiente fase de división; durante la fase M o de mitosis se lleva a cabo el proceso de condensación, orientación, segregación y recondensación de los cromosomas, consiguiéndose un reparto igual del material genómico en las dos nuevas células formadas. Tras la fase M, las células pueden proseguir a la fase G1, para reiniciar el proceso de proliferación, o bien entrar en la fase G0 o de reposo, en la que las células forman parte de una población celular con una mínima actividad metabólica. La transición entre las diferentes fases del ciclo celular está regulada por un complejo sistema de señales estimuladoras e inhibidoras de la progresión a los que genéricamente se denominan **reguladores del ciclo celular**, cuya importancia en la proliferación tumoral resulta obvia. Entre los estimulantes se encuentran las *quinasas dependientes de ciclinas* (CDK), mientras que actúan como inhibidora la mencionada proteína *p53*, entre otras.

Por si todos los anteriores mecanismos inductores, inhibidores y reguladores no fueran suficientes, existen otros adicionales que participan necesariamente en la génesis tumoral o en su difusión. En este sentido, merece la pena destacar a los denominados **micro-ARN** (*mi-ARN*) que, como su nombre sugiere, se trata de cadenas muy cortas de ARN (21-23 nucleótidos), y cuya función consiste en regular - generalmente, inhibiéndola - la expresión de numerosos genes. Estos peque-

ños fragmentos de ARN son capaces de unirse de forma muy selectiva a su fracción complementaria de una molécula de ARN mensajero e inhibir la transcripción del fragmento. Esto puede afectar a tanto a la transcripción de un oncogén como de un gen supresor tumoral, por lo que los micro-ARN pueden relacionarse con el pronóstico o agresividad de una neoplasia, pero también proporciona una nueva vía para la terapéutica anticancerosa.

Ya se ha comentado al principio de este informe la importancia de la **angiogénesis** como vía a través de la cual todas las células humanas, incluyendo las tumorales, reciben oxígeno y nutrientes para sobrevivir. Aunque las células solas, o formando un pequeño grupo, pueden obtener los recursos bioquímicos necesarios para su supervivencia por procesos de difusión y ósmosis, pero a partir de un cierto número de células, aquellas que se encuentran en el centro se encuentran en una situación de hipoxia. Por ello, se pone en marcha un proceso de señalización con la secreción de diferentes factores de crecimiento que estimulan a las células endoteliales a generar nuevos vasos (*neovasos*) para garantizar el aporte sanguíneo a todas las células tumorales, al mismo tiempo que se estimula la eritropoyesis. Al mismo tiempo, este proceso permite que determinadas células tumorales puedan introducirse en la red vascular normal y, a través de ella, migrar a otros puntos del organismo para dar lugar a las metástasis.

Aunque no está claro por qué unos tumores tienen mayor capacidad que otros para diseminarse y hacer metástasis en zonas lejanas del tumor primario, la **diseminación** y la **metástasis** son propiedades características de las células neoplásicas. Frente a lo que ocurre con las células normales, que requieren para crecer y multiplicarse estar unidas entre sí (gracias a la existencia de ciertas proteínas, como la *E-cadherina*) y, a la vez, a la matriz extracelular (mediante las *integrinas*), las células tumorales deben haber perdido parte de su adherencia para poder migrar. Para ello, desarrollan la capacidad para sintetizar un conjunto de proteasas (entre ellas, la catepsina-D y las metaloproteinasas), mediante las cuales rompen los puntos de anclaje con la matriz extracelular y la degradan. Asimismo, gracias a la acción de diferentes proteínas del citoesqueleto y diferentes factores que participan en los procesos inflamatorios, las células tumorales son capaces de moverse a lo largo del estroma. A partir de ahí, algunas de estas células podrán introducirse en los vasos sanguíneos, viajar

a través del torrente circulatorio (*células tumorales circulantes* o CTC) y dar lugar a metástasis.

De forma paralela, las células de determinados órganos diana excretan proteínas que actúan como elementos de atracción de las CTC y facilitan su implantación en localizaciones específicas; algunas de ellas se dividen y dan lugar a las células tumorales metastásicas que acaban creciendo en el tejido colonizado. Finalmente, las células tumorales del tumor de origen sintetizan un conjunto de citocinas inflamatorias que ejercen un papel de atracción de las CTC para que regresen al tumor primario para encontrar un microambiente más propicio, vuelvan a circular por el torrente sanguíneo y se puedan adaptar con mayor facilidad al microambiente de los focos metastásicos.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER INCIDENCIA Y MORTALIDAD

La incidencia¹ de cáncer – de las enfermedades neoplásicas – ha ido creciendo los últimos años en prácticamente todos los países y, especialmente, en los industrializados, donde el número de nuevos casos se ha duplicado en las últimas dos décadas. A nivel mundial, se estima que la incidencia del cáncer es de 10,9 millones de casos nuevos al año. Por su parte, la prevalencia² estimada es de 24,6 millones de personas por año. El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente a escala mundial, seguido del cáncer de mama.

En Europa se registra el 25% de todos los tumores, aunque la población europea representa menos del 10% de la población mundial; entre las posibles causas de esto influye de forma decisiva el envejecimiento de la población. Sea como fuere, la incidencia de cáncer se estima en 338 casos por cada 100.000 habitantes en la zona este y en 447 en la zona oeste.

Por lo que respecta a España, la incidencia de cáncer es algo menor que la media europea, aunque en los últimos años se ha incrementado; no

obstante, el cáncer de vejiga y el de laringe presentan una incidencia más alta en nuestro país que en otros países europeos. En el año 2006 se diagnosticaron en España 187.573 nuevos casos de cáncer (100.601 en varones y 86.972 en mujeres) y se estima³ que en 2012 la incidencia anual será cercana a los 208.268 nuevos casos, lo que implica que en 2012 se diagnosticarán 20.695 nuevos casos más que en 2006 (+11%). Este incremento es más destacado en mujeres que en hombres, ya que la incidencia de todos los cánceres en mujeres se acercará a la de los hombres en el año 2012, con 103.417 casos nuevos en mujeres frente a 86.972 en 2006 (+16%), y de 104.851 frente a 100.601 (+4%) en hombres.

Los tumores más frecuentes en el sexo masculino en España son el cáncer de próstata (24.055 en 2006 vs. una estimación de 29.877 en 2012; +24%), el cáncer de pulmón (19.681 vs. 19.266; -2%), el cáncer colorrectal (17.423 vs. 19.728; +13%) y el cáncer de estómago (4.926 vs. 4.632; -9%). En las mujeres, son el cáncer de mama (26.493 vs. 27.182; +3%), el colorrectal (13.205 vs. 14.073; +7%), el de pulmón (3.498 vs. 5.228; +49%) y el de estómago (3.178 vs. 2.954; +7%). Globalmente, el cáncer más común fue el colorrectal (30.628 vs. 33.801; +10%).

En cuanto a la mortalidad⁴, se estima que cada año fallecen en el mundo alrededor de 7,6 millones de personas. El tumor que mayor mortalidad produce es el de pulmón, seguido del cáncer de estómago y el de hígado. En Europa, en el año 2006 fallecieron por cáncer un total de 1.703.000 personas, siendo el cáncer de pulmón es el tumor que mayor mortalidad produce, seguido del colorrectal y el de mama. En España, en el año 2006 fallecieron por cáncer 98.773 personas, correspondiendo 61.354 a varones y 37.419 a mujeres. Las previsiones para 2012 indican una mortalidad global por cáncer en nuestro país de 102.639 personas (+4%), correspondiendo 40.929 muertes a mujeres (+8%) y 61.710 a varones (+0,6%). En términos absolutos, en el sexo masculino los tu-

³ Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España 2012. <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/103644-el-cancer-en-espana-2012?start=> (visto el 21 de mayo de 2012).

⁴ La **tasa de mortalidad** es el número de muertes por cáncer durante un periodo de tiempo en relación con la población total viva en ese mismo periodo. Usualmente el periodo de tiempo escogido es de un año y las tasas acostumbran a expresarse como número de casos en relación con 100.000 habitantes/año.

¹ La **incidencia** de una enfermedad se define como el número de casos nuevos que aparecen en una determinada población en un periodo de tiempo establecido en relación con la población total viva en ese mismo periodo de tiempo.

² La **prevalencia** se define como el número total de casos en un determinado momento en relación con la población total viva.

mores que mayor mortalidad provocaron fueron los de pulmón (16.612 en 2006 vs. 16.017 en 2012; -4%), colorrectal (7.547 vs. 8.070; +7%), próstata (5.501 vs. 5.458; -0,8%) y estómago (3.568 vs. 3.303; -7%), mientras que en las mujeres fueron los de mama (5.923 vs. 6.231; +5%), colorrectal (5.330 vs. 5.134; -4%), pulmón (2.671 vs. 4.011; +50%) y estómago (2.118 vs. 1.899; -10%). Considerando ambos sexos, el cáncer con mayor mortalidad general fue el de pulmón (19.286 vs. 20.028; +4%), seguido del colorrectal (12.877 vs. 13.204; +3%) y el de estómago (5.686 vs 5.202; -9%).

En definitiva, los principales incrementos estimados en la mortalidad asociada al cáncer entre 2006 y 2012 corresponderían al cáncer de pulmón en mujeres (+50%), y al colorrectal y de estómago (+7%) en hombres. Por el contrario, la mortalidad por cáncer descenderá en las mujeres con cáncer colorrectal (-4%) o de estómago (-10%), así como en varones con cáncer de pulmón (-4%) o de próstata (-0,8%).

FACTORES RELACIONADOS CON EL CÁNCER

El cáncer se ha asociado a determinados factores y circunstancias. Algunos de ellos – como la edad o el sexo de las personas – son imposibles de modificar, pero otros muchos sí pueden ser evitados paliando su efecto deletéreo sobre las personas.

Factores invariables

En general, el cáncer tiende a ser una enfermedad asociada al envejecimiento, aunque existen formas tumorales específicamente pediátricas e incluso fetales. Con el alargamiento de la esperanza de vida es previsible un incremento del número de casos de cáncer en los próximos años, lo que supone un evidente reto sanitario, económico y social. Por otro lado, aunque es obvio que determinadas formas de cáncer están directamente ligadas al sexo – mama, próstata, útero, ovario, testículos, etc. –, también pueden observarse diferentes incidencias de otros tipos tumorales según el sexo. Basta con repasar las cifras de incidencia indicadas anteriormente para comprobar cómo el

número de casos de cáncer de pulmón fueron 5,6 veces más elevadas entre los varones que entre las mujeres, mientras que las correspondientes proporciones para el cáncer de estómago y el colorrectal fueron de 1,5 y 1,3. Obviamente, esto tiene que ver con los hábitos establecidos y roles sexuales (el tabaquismo es más común entre los varones que entre las mujeres), lo que se demuestra por el hecho de que la progresiva dilución de dichos roles tradicionales está modificando la tasa de cáncer de pulmón entre las mujeres. En este sentido, se espera que el número de nuevos casos de cáncer de pulmón en 2012 aumente en 1.730 casos entre las mujeres (con un aumento del 49%), mientras que previsiblemente disminuirá en 415 casos entre los varones (-2%). Más allá de estas explicaciones, se ha sugerido que existen diferencias de género en algunos procesos de detoxificación, pero es improbable que den cuenta de la magnitud de las diferencias observadas.

Las particularidades étnicas – ligadas a la raza – también pueden justificar ciertas diferencias en la incidencia de determinados cánceres. Por ejemplo, en Estados Unidos se han registrado diferencias significativas en la incidencia y los patrones evolutivos del cáncer de mama entre las mujeres de raza blanca, raza negra y las de origen hispano. En el caso de la raza negra, los tumores mamarios suelen tener un fenotipo más agresivo y responden peor al tratamiento. Asimismo, la distribución geográfica de algunos tumores no es uniforme. Así, el cáncer de estómago tiene una incidencia muy elevada en el Japón (79,6 casos por 100.000 habitantes/año), mientras que en la India la incidencia es sólo de 8,9. Frente a ello, la incidencia de cáncer de mama es muy baja en el Japón comparada con Europa o Estados Unidos.

Conviene, no obstante, no magnificar en exceso las variaciones relacionadas con la raza o el entorno geográfico. Por ejemplo, al analizar la incidencia de cáncer de mama entre las inmigrantes a Estados Unidos procedentes de países asiáticos, se observó que, como se esperaba, era similar a la del país de origen de las inmigrantes. Pero este efecto solo se dio en la primera generación, igualándose la incidencia a la del país de destino a partir de la segunda generación, lo que evidencia la importancia de los factores ligados al estilo de vida.

Otro aspecto a considerar son los **factores hereditarios** del cáncer. Se ha identificado la presencia de ciertas alteraciones afectando a genes que ejercían alguna una función de supresión de

la proliferación celular o que intervenían en los mecanismos de reparación del ADN. Por ejemplo, en el cáncer de mama se han identificado dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*, que actúan como genes supresores. La presencia de mutaciones en uno de estos genes en las mujeres portadoras se asocia con un incremento del riesgo de padecer una neoplasia de mama o de ovario a lo largo de su vida, que oscila entre el 50% y el 80%. Por otra parte, existen en nuestro organismo ciertos sistemas enzimáticos encargados de detoxificar medicamentos u otras sustancias, entre las que figuran algunos carcinógenos. La existencia de polimorfismos genéticos conlleva una capacidad de metabolización diferente para cada individuo y ello podría condicionar la susceptibilidad a padecer determinadas neoplasias.

Factores evitables

En general, son mucho más relevantes que los anteriores los factores relacionados con lo que se ha dado en llamar **estilo de vida**, un conjunto de circunstancias que se asocian con el consumo de determinados productos o con la realización – o la falta de ella – de determinadas actividades. Considerando que dicho estilo de vida puede ser modificado por la mayor parte de los individuos, nos encontramos ante **factores evitables** en su mayor parte. Sin duda alguna, el tabaquismo (incluyendo el pasivo) y la dieta alimentaria son los más relevantes, habiéndose estimado que entre ambos podrían responsabilizarse hasta de un 60% de todas las muertes inducidas por cáncer.

A estas alturas nadie debería alegar desconocimiento entre la relación entre **tabaquismo** y cáncer, en especial de pulmón. Se ha estimado que el 30% de las muertes por cáncer son debidas a la exposición al tabaco, en cuyo humo se han identificado más de 7.000 potenciales sustancias carcinógenas, procedentes de la combustión del tabaco y del papel. Además de las neoplasias de pulmón, el tabaquismo se ha asociado a un incremento de la incidencia de cáncer de orofaringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga urinaria e hígado, así como de diversas formas de leucemia.

La relación con el cáncer de pulmón está directamente ligada a la cuantía del consumo de tabaco. Por ejemplo, los fumadores que consumen entre 1 y 14 cigarrillos al día tienen hasta 8 veces mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón a lo largo de su vida; si el consumo es superior de

25 cigarrillos/día el riesgo aumenta hasta 25 veces. Tras 10 años de haber dejado de fumar, el riesgo de aparición de un cáncer broncopulmonar desciende en un 50% y casi en un 90% tras haber transcurrido 15 años, si bien algunas personas pueden desarrollarlo incluso transcurridos más años. Todo ello sin olvidar el problema de la exposición pasiva al tabaco entre los no fumadores, que ha sido asociada con un incremento del riesgo de padecer una neoplasia de pulmón. Y, por si fuera poco, se ha confirmado un efecto sinérgico entre el consumo de tabaco y la exposición a otros factores ambientales como el arsénico, el asbesto o el radón para el cáncer broncopulmonar; también con el alcohol, en el cáncer de la cavidad oral, la faringe, la laringe y el esófago; y con el virus del papiloma en el caso del cáncer de cérvix.

Otro 30% de las muertes inducidas por cáncer se relaciona con los **hábitos alimentarios**. En general, el exceso de peso y una baja actividad física parecen estar claramente relacionadas con la alteración del equilibrio hormonal de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, con un incremento de la actividad enzimática de la aromatasas (un enzima clave en la síntesis de hormonas sexuales), aspecto que se ha asociado con un incremento del riesgo de aparición de cáncer de mama, de endometrio y de ovario. Por otra parte, la obesidad se ha relacionado con un incremento de la síntesis de insulina, de un factor de crecimiento, el *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), y de su receptor, que se han relacionado con el cáncer de próstata en el varón y el de mama en la mujer.

El consumo de grasas animales y carnes rojas se ha asociado con un incremento del riesgo de aparición de cáncer de mama, colon, próstata, riñón y estómago. La ingesta elevada de grasas saturadas se asocia igualmente con un mayor riesgo de aparición de algunos tumores antes citados.

A todo ello que hay que agregar los efectos cardiovasculares claramente adversos (hipertensión, aterosclerosis, síndrome metabólico, etc.). Por otro lado, se ha comprobado que muchas plantas producen pesticidas naturales para defenderse de colonizaciones por insectos u hongos, por lo que la ingesta prolongada de estas plantas podría asociarse con el desarrollo de algunos tumores del tracto digestivo. Las toxinas producidas por hongos microscópicos y, en particular, las aflatoxinas fabricadas por *Aspergillus* han demostrado ser inductoras del hepatocarcinoma, cuya incidencia es elevada en muchos países de África y Asia.

Asimismo, la preparación culinaria también tiene importancia en este aspecto. En este sentido, las aminas aromáticas heterocíclicas presentes en alimentos fritos y asados (en especial a la parrilla), los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en asados y ahumados, y los compuestos nitrogenados presentes en alimentos ahumados, salazones y escabeches se han relacionados con un aumento del riesgo de aparición de neoplasias de estómago y colon. Por otra parte, los pesticidas industriales, algunos colorantes, edulcorantes y conservantes han sido relacionados con un incremento del riesgo de algunas neoplasias digestivas. A todo ello hay que agregar que un 3% adicional de las muertes inducidas por cáncer podrían ser debidas al **consumo crónico de alcohol**, el cual se asocia con una mayor probabilidad de aparición de tumores de orofaringe, esófago, hígado, mama y colorrectales. Y otro 3% adicional es achacable al **sedentarismo**, que predispone a la aparición de determinadas neoplasias, como las de colon, de endometrio y de mama.

Se atribuye a los **microorganismos** hasta un 6% de las muertes por cáncer en los países desarrollados, porcentaje que aumenta hasta el 22% en los países con un menor desarrollo. Las infecciones más habitualmente relacionadas con cáncer son las producidas por los *virus de la hepatitis B* y *C*, ligadas al hepatocarcinoma; las infecciones por el *virus del papiloma humano* (VPH), en especial los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, se asocian con el cáncer de cuello uterino, así como con los tumores de vulva, vagina, pene y canal anal. Por otra parte, la infección por VPH-16 se asocia específicamente con los tumores de cabeza y cuello, en especial de orofaringe. La infección por el *virus de Epstein-Barr* (VEB) se asocia con el carcinoma de nasofaringe y el linfoma de Burkitt, mientras que la infección por el *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH), que se asocia con el sarcoma de Kaposi y linfomas de tipo no Hodgkin.

Aunque la mayoría de los casos de cáncer relacionados con infecciones microbianas corresponden a infecciones virales, también se han establecido asociaciones con infecciones bacterianas, como el *Helicobacter pylori*, relacionado – no sin controversia – con un incremento del riesgo de cáncer de estómago y de algunos linfomas. Igualmente, las infestaciones por parásitos como el *Schistosoma haematobium* se han relacionado con el cáncer escamoso de vejiga urinaria, o las de *Opisthorchis viverrini* con el colangiocarcinoma.

Los **hábitos sexuales de riesgo** están estrechamente relacionados en muchos casos con las infecciones virales, aunque por sí mismos son responsabilizados de hasta un 3% de las muertes por cáncer. Sin embargo, hay que tener en cuenta que entre las comunidades religiosas de monjas se ha observado una incidencia más alta de cáncer de mama, que se ha asociado con la ausencia de gestaciones y de la lactancia, que tendrían un cierto efecto protector para esta neoplasia. Por otro lado, en las comunidades judías se ha observado una menor incidencia de cáncer de pene debido al efecto protector de la circuncisión.

Ya en el siglo XIX, se observó que los desholllinadores padecían con mayor frecuencia tumores en escroto. Posteriormente, se han relacionado determinadas sustancias extraídas de la minería o utilizadas en la industria que se han relacionado con diversas formas de cáncer. El ejemplo paradigmático es el caso de la exposición al asbesto entre los trabajadores de fábricas de frenos y el incremento del riesgo de aparición de un mesotelioma (frecuentemente en la pleura); o los trabajadores de fábricas de pinturas con la exposición a determinadas anilinas y un incremento del riesgo de cáncer urotelial.

Las radiaciones ultravioletas y radiaciones ionizantes son responsabilizadas del 2% de los casos de cáncer. En concreto, la exposición prolongada a las radiaciones ultravioleta se asocia con un incremento del riesgo de tumores cutáneos (carcinoma basocelular, carcinomas escamosos); también la exposición intensa, aunque sea intermitente, en especial durante la infancia y la adolescencia, se relaciona con un aumento de la incidencia de melanoma cutáneo. Igualmente, la exposición a las radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma, etc.) es capaz de deteriorar el ADN y fomentar la transformación neoplásica. Se ha constatado que las personas expuestas al gas radón (radiactivo) en las minas de uranio tienen una mayor incidencia de cáncer de pulmón, y ello sin olvidar los desastres nucleares de Hiroshima y Nagasaki y, más recientemente, en Chernóbil, donde se detectó un aumento de la incidencia de leucemias agudas, cáncer de tiroides y de pulmón, así como de tumores mesenquimales. Otra asociación observada es el aumento de riesgo de segundos tumores, esencialmente de mama y sarcomas, en los pacientes que, muchos años antes, habían sido tratados con quimioterapia y radioterapia mediastínica por un linfoma de Hodgkin.

Finalmente, también algunos medicamentos han sido relacionados con un aumento del riesgo de determinados cánceres. Curiosamente, algunos agentes antineoplásicos, como los agentes alquilantes (en especial, ciclofosfamida, malfalán y busulfán) se han relacionado, cuando se usaban durante periodos prolongados, en dosis elevadas o asociados a radioterapia, con ciertas formas de leucemia, a veces varios años después de haber finalizado el tratamiento quimioterápico. También la administración prolongada de hormonas sexuales parece asociarse a un aumento del riesgo de cáncer de mama y ovario (estrógenos).

TERAPÉUTICA DEL CÁNCER

Tipos de tratamiento

Dada la extraordinaria variabilidad del origen, desarrollo y evolución de las formas de cáncer, así como la complejidad de su etiología y la dificultad para actuar de forma selectiva sobre las células tumorales, afectando lo mínimo posible a las sanas, es fácil entender que actualmente se recurra a un amplio grupo de actuaciones terapéuticas que, en muchas ocasiones, se practican de forma secuencial o incluso combinada.

Cada modalidad terapéutica tiene sus ventajas, sus riesgos e interacciones entre ellas que pueden afectar al resultado final del tratamiento, por lo que la elección de una u otra está condicionada por las características particulares cada paciente individual (patologías concomitantes, estado funcional general, tolerancia a los fármacos, funcionalidad renal y hepática, la reserva de la médula ósea, etc.; sin olvidar su voluntad de seguir un tratamiento y su estado emocional para afrontarlo), el tipo de tumor, el estado evolutivo de éste e incluso la experiencia del equipo oncológico.

La **cirugía** cumple varios objetivos en oncología. De un lado, puede ser **diagnóstica**, para la toma de muestras para biopsia, cada vez más frecuentemente apoyada por técnicas de diagnóstico por imagen. La visualización tumoral mediante la ecografía, la resonancia nuclear magnética (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC) facilitan el diagnóstico histológico del tumor, de su implantación anatómica, de sus posibles recidivas y de tumores secundarios o metastáticos.

Sin embargo, también la cirugía puede ser **curativa**, cuando se practica la extirpación total y definitiva de un tumor localizado y de su drenaje linfático regional; también puede ser **paliativa**, cuando el objetivo es reducir las complicaciones como el dolor o la compresión de estructuras vecinas producida por tumores irresecables, imposibles de eliminar quirúrgicamente y que se han diseminado. Incluso en cánceres metastáticos, la cirugía también puede ser útil cuando la metástasis tumoral es única y accesible.

La radioterapia del cáncer se fundamenta en la capacidad de las radiaciones ionizantes de alterar el ADN, induciendo la muerte celular o una alteración susceptible de inducir la apoptosis. Aunque actualmente la radioterapia ha alcanzado un nivel de selectividad extraordinaria, es todavía difícil evitar la aparición de efectos adversos: reacciones inflamatorias agudas de los órganos irradiados (epitelitis, mucositis, neumonitis), que pueden dar lugar a síntomas característicos, como disfagia, disnea o diarrea. A medio y largo plazo, pueden aparecer manifestaciones clínicas asociadas a lesiones tisulares irreversibles (xerostomía, fibrosis pulmonar, estenosis intestinal, proctitis, cistitis, etc.).

Según la forma de administración, la radioterapia puede ser **externa**, cuando la radiación es producida por un generador externo y dirigida al área corporal afectada; puede ser **braquiterapia** o radioterapia a corta distancia que, a su vez y dependiendo de su localización, puede ser **interes-ticial** (insertando la fuente radiante en el propio tejido objetivo del tratamiento) o **de contacto**, donde la fuente radiante se sitúa en un espacio próximo al tejido diana, como la piel (contacto superficial), una cavidad fisiológica como el útero (braquiterapia endocavitaria), el lumen de un órgano (braquiterapia endoluminal) o la luz vascular (braquiterapia endovascular).

La **radioterapia metabólica** implica la administración oral o intravenosa de un isótopo radiactivo asociado a un ligando determinado para forzar la distribución tisular selectiva. En algunas ocasiones, es la propia naturaleza química del isótopo la que es aprovechada para el tropismo hacia determinados tejidos para conseguir un efecto más selectivo; este es el caso, por ejemplo, el yodo radiactivo y la tiroides, o el estroncio-89 y el samario-153 para tratar lesiones óseas difusas.

Según su objetivo, la radioterapia puede considerarse **radical**, útil en cuadros neoplásicos de radiosensibilidad moderada o alta, y es relativa-

mente común asociarla a quimioterapia previa (neoadyuvante) o simultánea (radioquimioterapia). Se considera **complementaria** cuando se practica de forma pre- o postoperatoria, para disminuir el riesgo de recidiva local o regional. También puede ser **paliativa** para reducir la sintomatología (dolor, compresión) asociada a cánceres localmente avanzados e irresecables, o a sus metástasis.

ASPECTOS GENERALES DE LA FARMACOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

La **farmacoterapia** del cáncer implica el empleo de fármacos capaces de impedir o limitar la proliferación y/o la diseminación de las células neoplásicas, a través de diferentes mecanismos de acción. Aunque tradicionalmente se ha empleado el término **quimioterapia** para designar el empleo de fármacos con una acción tóxica directa sobre las células neoplásicas, en la práctica este término engloba a cualquier fármaco susceptible de prevenir, frenar o detener el crecimiento, destruir con mayor o menor selectividad las células tumorales, o bien inducir respuestas fisiológicas susceptibles de provocar un efecto de este tipo. Incluso en este campo es habitual incluir también otros fármacos destinados a prevenir y tratar determinadas reacciones adversas asociadas al uso de agentes antineoplásicos, para potenciar el efecto terapéutico de estos – reduciendo la resistencia de las células neoplásicas a los fármacos anticancerosos – o para señalar las células tumorales mediante imagen en procesos diagnósticos y terapéuticos. Por todos estos motivos, farmacoterapia y quimioterapia del cáncer son términos comúnmente utilizados de igual manera, aunque el término quimioterapia es quizá más conocido popularmente.

Dependiendo de su objetivo, la quimioterapia anticancerosa puede considerarse **neoadyuvante** si se administra previamente a la cirugía para reducir el tamaño del tumor, **adyuvante** o **complementaria** si su objetivo es eliminar las metástasis subclínicas en el momento del primer tratamiento – habitualmente tras un tratamiento local de erradicación –, de **inducción**, cuando lo que se pretende es conseguir una remisión del tumor. Por otro lado, en función del área de aplicación, puede diferenciarse la quimioterapia **sistémica** y la quimioterapia **local** o **dirigida** (intraarterial, intrapericárdica, intratecal, intrapleurales, intraperi-

toneal, etc.), que persigue aumentar la eficacia y limitar la toxicidad. Finalmente, dependiendo de la forma de administración, puede considerarse la quimioterapia **alternante** (alternando consecutivamente el empleo individual de dos o más fármacos), **secuencial** (en orden lineal) o **concurrente** (al mismo tiempo).

Igualmente, es frecuente encontrar otros términos habitualmente referidos a las terapias anticancerosas. Así, se denominan **ablativas** aquellas destinadas a suprimir una función o secreción hormonal, o un tejido u órgano (fracción o completo), utilizando medios quirúrgicos (ovariectomía, orquiectomía), radiológicos o farmacológicos. Una terapia determinada puede ser **aditiva** si se basa en la administración de fármacos que modifican el ambiente hormonal en determinados tumores, como los estrógenos en el cáncer de próstata, los progestágenos en los cánceres de mama, endometrio, próstata y riñón; o los glucocorticoides en las hemopatías malignas. Por último, hablamos de terapia **competitiva** si se busca impedir la acción de determinadas sustancias bloqueando la acción de ciertos receptores fisiológicos por diferentes mecanismos; es el caso de los antiestrógenos, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa (enzima clave para la síntesis de estrógenos), agonistas de la LHRH, somatostatina y análogos, etc.

Este último tipo de tratamiento enlaza con otro término, como es el la **homonoterapia antineoplásica**, que especifica claramente su tipología: empleo de hormonas fisiológicas (o análogos, o modificadores de su liberación o respuesta) con el fin de reducir la actividad de las células neoplásicas en cánceres hormono-dependientes, como son el de mama o el de próstata, por ejemplo.

El concepto moderno de medicamento incluye también a los productos que ejercen sus efectos a través del sistema inmunológico, empleando para ello diferentes productos que van desde moléculas muy sencillas, hasta proteínas de alto peso molecular (anticuerpos y fracciones proteicas) e incluso de células y tejidos modificados (terapia celular somática e ingeniería tisular). Estos últimos, junto con la terapia génica – modificación del genoma de ciertos tipos celulares ligados a cánceres específicos – forman parte de lo que se denominan **terapias avanzadas**.

La **inmunoterapia** del cáncer busca estimular, mediante la administración de determinados agentes, la respuesta inmune del paciente frente al tumor, de tal manera que permita una acción selectiva sobre las células malignas, respetando las

normales. En la **terapia celular somática** se extraen células efectoras, se activan, se expanden ex vivo y se reinfunden al paciente como *células activadas por linfocinas* (LAK, *lymphokine-activated killer cells*) o células NK (*natural killers*) activadas por interleucina 2 (IL-2), capaces de actuar selectivamente sobre las células tumorales.

Hasta hace relativamente poco tiempo – hace apenas tres décadas – la farmacoterapia tenía un papel casi marginal en la terapéutica del cáncer, reservándose de forma prácticamente exclusiva para cuadros neoplásicos muy avanzados o incluso metastáticos, donde la cirugía o la radioterapia habían fracasado anteriormente o, en el mejor de los casos, como un complemento a estas últimas.

Afortunadamente, el espectacular desarrollo de la farmacología, de la biotecnología y de la citología ha permitido afrontar incluso desde los primeros estadios numerosos tipos tumorales y ofrecer notables mejoras en los resultados, tanto en términos de eficacia antitumoral y aumento de la supervivencia de los pacientes, como de calidad de vida para estos últimos.

Sin duda, la cirugía y la radioterapia anticancerosa también han evolucionado muy satisfactoriamente y es obvio que los tumores sólidos perfectamente localizados y delimitados son un claro motivo de preferencia de estas técnicas sobre la farmacoterapia. Sin embargo, no es menos cierto ésta cada vez se añade con mayor frecuencia para limitar al máximo los riesgos de metástasis. Por otro lado, la farmacoterapia antineoplásica está indicada especialmente en neoplasias que se consideran diseminadas en el momento del diagnóstico, como es el caso de las hematológicas.

Los elementos fundamentales a considerar en la terapéutica farmacológica del cáncer son la potencia para destruir o transformar a las células neoplásicas, la especificidad para actuar sobre éstas, la aparición de posibles mecanismos de resistencia a los medicamentos y la toxicidad general y específica del medicamento. Evidentemente, todos ellos están íntimamente relacionados entre sí.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que las células tumorales son biológicamente mucho más inestables que las normales, en el sentido de durante la proliferación y crecimiento sufren más mutaciones que les confieren características distintas de carácter bioquímico, morfológico e inmunológico. Todo ello redundará en diferencias de sensibilidad a la acción de los fármacos antineoplásicos y, en términos prácticos, en la aparición de diferentes poblaciones celu-

lares tumorales, que responden de forma diferente a los fármacos antineoplásicos. Por otro lado, la sensibilidad celular a los antineoplásicos varía según la fase del ciclo en que se encuentra la célula en el momento de la administración del fármaco.

Todo este conjunto de aspectos parece indicar claramente la conveniencia o incluso la necesidad de combinar varios antineoplásicos con propiedades complementarias, que cubran el máximo espectro posible, tanto en términos de acción antitumoral como toxicológicos, empleando las dosis máximas toleradas (DMT).

Un tratamiento oncológico se considera eficaz si consigue la curación del proceso o modifica favorablemente el curso de la enfermedad, ya sea reduciendo la masa tumoral, prolongando la supervivencia o mejorando la sintomatología en el paciente. Sin embargo, es preciso cuantificar todos estos aspectos para poder determinar el auténtico valor y utilidad de los fármacos y de sus combinaciones, para lo cual se llevan a cabo ensayos clínicos controlados.

La mayoría de los ensayos clínicos en oncología se atienden actualmente a los criterios definidos en el año 2000 por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC), el Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute*, NCI) de los Estados Unidos y el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá. De acuerdo con dichos criterios, las variables de eficacia y de seguridad más relevantes desde el punto de vista clínico son:

- **Supervivencia (sobrevida) total (global) (ST):** tiempo (expresado habitualmente como mediana estadística) transcurrido desde el inicio del tratamiento y la muerte de los pacientes a causa de la enfermedad. También es habitual expresarlo a plazo fijo, como el porcentaje de pacientes que se mantienen vivos al cabo de un periodo determinado (un año, cinco años, etc.). El método más habitual de visualizar la supervivencia es la curva de Kaplan-Meier, que evidencia de forma acumulada la diferencia de supervivencia observada con dos tratamientos diferentes, en función del tiempo transcurrido.
- **Tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral (TPT):** Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de evidencia de progresión tumoral. Está relacionado con la respuesta tumoral y la duración de la respuesta.

- **Supervivencia (sobrevida) libre de enfermedad (SLE):** El intervalo libre de enfermedad es el espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición.
- **Respuesta tumoral:** Se suele definir como **respuesta completa** una reducción, según el tipo de neoplasia, que oscila entre el 75 y el 99% de la masa tumoral o del recuento de células tumorales. En muchos casos, la respuesta completa (RC; CR, *complete response*) implica que el tumor primario ya no es detectable anatómicamente. Por su parte, la **respuesta parcial** (RP; PR, *partial response*) suele implicar una reducción de la masa tumoral entre el 50 y el 75%; en cualquier caso, implica la existencia de tumor residual. Si la reducción del tumor es inferior al 50% (o se observa un incremento inferior al 25%), se suele emplear el término de **enfermedad estable** (EE; SD, *stable disease*). También se emplea la **tasa de respuesta objetiva** (ORR, *objective response rate*), como suma de RC y RP, y la **tasa de control de la enfermedad** (DE, *disease control*), definida por la suma de RC, RP y EE.
- **Calidad de vida de los pacientes (Quality of Life, QL):** Son cuestionarios y escalas de valoración que permiten evaluar la calidad de vida del paciente, referido fundamentalmente a su estado general de salud, y la influencia en la misma del tratamiento o la enfermedad. Entre las más comunes pueden citarse las siguientes: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)*, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ)*, *Quality of Life Index (QLI-C)*, *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, *Índice de Karnofsky*, *Functional Living Index-Cancer*, *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)*, etc.

El desarrollo de resistencia a los agentes antineoplásicos por parte de la célula tumoral constituye el principal obstáculo para la erradicación del cáncer. La propia presión que realiza agente antineoplásico sobre la población celular provoca una selección de las células resistentes al mismo. Éste es uno de los motivos principales por los que la monoterapia farmacológica del cáncer no suele ser eficaz, requiriéndose habitualmente el empleo de combinaciones de dos o más agentes antitumorales, que se conocen como **regímenes** o **protocolos**. Tales combinaciones deben cumplir las siguientes premisas:

- Que debiliten o anulen los mecanismos de resistencia frente a alguno de los antineoplásicos.
- Que los fármacos tengan diferente mecanismo de acción antineoplásica.
- Que cada uno presente perfiles de toxicidad diferentes.
- Que se administre con frecuencia y dosis tales que no se superen las dosis máximas toleradas (DMT).

Es importante tener en cuenta que los tumores de crecimiento rápido son más susceptibles a los antineoplásicos que actúan sobre las fases S (síntesis de ADN) o M (mitosis) del ciclo celular; sin embargo, hay muchos tejidos sanos que presentan normalmente una renovación celular extremadamente rápida, tal como ocurre con los epitelios, los folículos pilosos o la médula ósea, lo que implica que también ellos son afectados drásticamente por este tipo de fármacos. Por su parte, los tumores de crecimiento lento responden mejor, por ejemplo, a los fármacos electrofílicos, que alteran el ADN de forma extensa, o a antimetabolitos de tipo pirimidínico (gemcitabina, fluorouracilo, etc.), que mantienen durante mucho tiempo elevadas concentraciones intracelulares.

TOXICIDAD DE LA FARMACOTERAPIA ANTICANCEROSA

Como es fácil de entender, la toxicidad de los fármacos antineoplásicos constituye el factor limitante de su utilización. Por ello, la valoración del perfil toxicológico de un agente antitumoral tiene, al menos, tanta importancia como la del posible beneficio antitumoral a la hora de instaurar el tratamiento. Sin embargo, no siempre se puede evitar un cierto grado de toxicidad, en muchas ocasiones clínicamente muy relevante; por ello, a veces tan importante como la respuesta antitumoral es disponer de recursos para paliar determinados efectos adversos, permitiendo así mantener un tratamiento que puede tener una importancia capital desde el punto de vista de la supervivencia del paciente en condiciones de calidad de vida aceptables. En general, los tipos de efectos adversos relevantes más comunes de la farmacoterapia antineoplásica son tres: gastrointestinales, hematológicos y dermatológicos.

Efectos adversos gastrointestinales

Los más frecuentes son la mucositis, las náuseas, los vómitos y la diarrea. La inflamación de la mucosa (**mucositis**) del tracto gastrointestinal es muy frecuente, progresando desde un eritema inicial hasta la formación de úlceras, que pueden llegar a ser muy dolorosas y requerir analgesia; cuando la mucositis es oral (**estomatitis**) provoca notables molestias al comer. La situación de inmunosupresión que frecuentemente manifiestan estos pacientes y la mucositis facilitan la aparición de infecciones.

Las **náuseas y vómitos** son los efectos adversos más frecuentes y temidos por los pacientes, pero en los últimos años se ha avanzado de forma importante en su prevención y control. Su incidencia y gravedad depende principalmente del tipo y la dosis del antineoplásico empleado, aunque existen otros factores que incrementan el riesgo, como son el sexo femenino, la edad joven y el mal control previo de la emesis en una quimioterapia anterior. De acuerdo con el potencial emetógeno del régimen quimioterápico empleado, debe establecerse el oportuno tratamiento profiláctico, tanto de la emesis aguda (inmediatamente relacionada con la administración del antineoplásico) como la diferida.

La **diarrea** es otra complicación frecuente en los pacientes oncológicos, que puede provocar problemas físicos y psicosociales importantes. Puede llegar a ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico y, consecuentemente, otras complicaciones graves, incluida la muerte. Sus causas pueden ser múltiples (el propio proceso neoplásico, factores psicológicos, la cirugía o radioterapia abdominal, infecciones u otras enfermedades concomitantes, estar relacionada con la dieta y, cómo no, con la medicación). La diarrea puede ser, en los regímenes más agresivos, causa de disminución de la dosis e incluso de abandono del tratamiento. Además de medidas de carácter dietético, puede llegar a requerirse un tratamiento farmacológico con agentes antidiarreicos específicos (loperamida, etc.). En cualquier caso, siempre habrá que discriminar la causa de la diarrea. Incluso en determinados tumores, como los gastroenteropancreáticos (vipomas, tumores carcinoides, etc.), se requiere un tratamiento específico; en este caso, la administración de octreótida.

Efectos adversos hematológicos

Los efectos secundarios hematológicos suelen presentarse habitualmente entre la primera y la tercera semana tras el inicio de tratamiento, como consecuencia de la afectación del tejido hematopoyético – con una notable capacidad proliferativa natural – por los agentes citotóxicos.

La **anemia**, definida como una disminución de los niveles de hemoglobina (Hb) en sangre y categorizada como leve ($Hb \geq 10$ g/dL), moderada (8-10 g/dL) o grave ($Hb < 8$ g/dL), es un fenómeno frecuente en el paciente oncológico y puede tener un origen multifactorial (déficit nutricional, hemólisis, pérdidas hemáticas, insuficiencia renal o aplasia medular, que puede ser a su vez provocada por un proceso neoplásico o ser resultado de efectos indeseados de la quimioterapia o de la radioterapia).

La incidencia de anemia asociada a la quimioterapia está relacionada con el tipo y la dosis del medicamento empleado y con el tipo de tumor. Su sintomatología es variada (astenia, disnea, etc.) y, dependiendo de su intensidad, puede afectar notablemente a la funcionalidad diaria del paciente y la efectividad del tratamiento. Su tratamiento depende de la gravedad y las circunstancias clínicas del paciente, aunque con valores de hemoglobina inferiores a 10 g/L se recomienda la administración de eritropoyetina hasta que se alcancen nuevamente los 12 g/L. Si los valores de Hb son inferiores a 7-9 g/L, está indicada la transfusión de concentrados de hematíes y la administración de eritropoyetina que, al estimular la eritropoyesis, permite disminuir el número de transfusiones. En pacientes con cáncer, se recomienda administrar eritropoyetina de forma coincidente con la quimioterapia (hasta 6 semanas después), ya que la administración fuera de este periodo se relaciona con un incremento de la mortalidad y una disminución de la supervivencia.

En el paciente oncológico también puede presentarse **trombopenia** (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) tanto por infiltración tumoral de la médula ósea (especialmente en las neoplasias hematológicas), como por los tratamientos antineoplásicos. La falta de plaquetas incrementa el riesgo de hemorragias, con complicaciones importantes por debajo de $20 \times 10^9/L$, pudiendo llegar a ser mortales si no se lleva a cabo una transfusión de plaquetas. Si se van a llevar a cabo procedimientos diagnósticos invasivos o algún procedimiento quirúrgico, se deben trasfundir

plaquetas si el recuento es $<50 \times 10^9/L$. En tumores de vejiga o necróticos puede ser necesario con recuentos $<20 \times 10^9/L$, mientras que con leucemia aguda, trasplante de médula o tumores sólidos distintos de los mencionados se deben transfundir con recuentos $<10 \times 10^9/L$. Sin embargo, si existe sangrado, fiebre, mucositis, hiperleucocitosis o alteraciones de la coagulación, puede considerarse con recuentos de entre 20 y $10 \times 10^9/L$.

Se considera por consenso que un recuento absoluto de neutrófilos de entre 1.800 y $7.200/mm^3$ está dentro de los valores normales. Por el contrario, se considera que existe **neutropenia** cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a $1.500/mm^3$, siendo valorado como grave si el recuento es inferior a $500/mm^3$ y muy grave por debajo de $100/mm^3$. Si además se acompaña de fiebre alta (más de $38,5^\circ C$) hablamos de **neutropenia febril**. La disminución del número de neutrófilos conlleva un aumento de la incidencia de infecciones, proporcionalmente más graves cuanto mayor sea esta disminución, pudiendo conducir a la muerte del paciente.

En caso de neutropenia febril, está indicada la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF: filgrastim, lenogastim, pegfilgrastim, etc.), especialmente si presenta factores de mal pronóstico o se prevé riesgo de complicaciones. Igualmente, puede estar indicado su uso preventivo al administrar por primera vez un régimen quimioterápico a pacientes con riesgo de desarrollar neutropenia febril o complicaciones graves a consecuencia de la misma. También se administrará igualmente profilaxis con G-CSF, al finalizar un nuevo ciclo quimioterápico, a aquellos pacientes que hayan padecido neutropenia febril en ciclos anteriores. Sin embargo, el G-CSF debe evitarse en caso de radioterapia concomitante, ya que se incrementa el riesgo de trombopenia.

Efectos adversos dermatológicos

Entre los efectos adversos de carácter dermatológico de la quimioterapia, uno de los más frecuentes (ocurre casi en el 65% de los casos) y llamativos es la **alopecia**. La pérdida del pelo suele producirse entre 1 y 3 semanas tras iniciar el tratamiento y suele recuperarse entre 3 y 6 meses después de su finalización. El grado de alopecia en cada paciente es variable y puede depender del tipo de quimioterápico utilizado, de su dosis y de la vía de administración (altas dosis y por vía intravenosa producen más incidencia). Nor-

malmente es un fenómeno reversible (aunque el nuevo pelo puede ser algo diferente al anterior en algunos pacientes) y puede llegar a tener una gran repercusión psicológica. No hay evidencias claras de que pueda combatirse eficazmente con ningún medicamento.

El **síndrome mano-pie**, conocido también como **eritema acral** o **eritrodisestesia palmo-plantar**, se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción o eritema (a veces, acompañado de dolor), descamación, aparición de vesículas o dolor intenso. Este cuadro, asociado a algunos antineoplásicos (bevacizumab, fluorouracilo, capecitabina, etc.) suele ser un fenómeno dependiente de la dosis, que se manifiesta con carácter simétrico y suele empeorar tras varios ciclos de tratamiento. Si se detecta, debe reducirse o interrumpirse la administración del fármaco que lo ocasiona y puede aliviarse con la administración tópica de corticoides, queratolíticos e hidratantes y aplicando frío local. Si es preciso, pueden administrarse analgésicos y es recomendable proteger las zonas afectadas (vendajes, guantes o calcetines de algodón). Suele remitir en 2-4 semanas.

Otros efectos adversos dermatológicos que pueden observarse con frecuencia son hiperpigmentación, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fotosensibilidad o alteraciones en las uñas.

MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

Afortunadamente, existe un amplio arsenal de medicamentos anticancerosos, que va creciendo en número, eficacia y seguridad cada vez con mayor velocidad. Sin duda alguna, es la forma de terapia anticancerosa que más rápidamente ha evolucionado y con mejores resultados.

Antineoplásicos activos sobre ADN: agentes electrofílicos

Como su nombre indica, el mecanismo de acción antineoplásico de estos fármacos implica la formación de especies químicas de carácter electrofílico (que se orientan hacia átomos o zonas moleculares con alta densidad electronegativa, conocidos como nucleófilos) altamente reactivas. En este sentido, las bases nucleicas contienen algunos puntos fuertemente nucleofílicos.

La actuación de los agentes electrofílicos sobre las bases nucleicas del ADN conduce a la formación de “puentes” entre bases nucleicas de una misma o de diferentes hebras de la doble hélice de ADN. Cuando este fenómeno tiene lugar en varios puntos del ADN, provoca una grave interferencia con los procesos de transcripción y replicación del ADN. Producen un efecto citotóxico durante todo el ciclo celular, aunque su mayor actividad tiene lugar sobre las células en rápida división, fundamentalmente las que se encuentran al final de la fase G1 o en la fase S. La posible resistencia tumoral a estos fármacos se debe a varios mecanismos: incremento de la capacidad para reparar los daños del ADN, inactivación por conjugación con el glutatión (que presenta gran afinidad de reacción covalente con los agentes electrofílicos), aumento de los niveles intracelulares de la aldehído deshidrogenasa (enzima desintoxicante) o disminución de la capacidad del transportador. Es frecuente que no exista resistencia cruzada entre los diferentes agentes de este grupo, por ello la combinación de varios de ellos o su administración a dosis más altas puede revertir una resistencia previa.

Estos fármacos presentan una serie de efectos secundarios comunes a todos ellos, entre los que destaca la mielosupresión y la inmunosupresión. Su uso prolongado puede producir amenorrea en las mujeres y oligospermia en los varones. Son carcinógenos, de manera que pueden producir segundas neoplasias, siendo la leucemia aguda la más frecuente. Se han observado efectos teratógenos asociados a los mismos.

Los subgrupos de medicamentos más importantes son:

- Mostazas nitrogenadas: fosforamidas (ciclofosfamida, ifosfamida), análogos metabólicos (clorambucilo, melfalán, estramustina), análogos de bases nucleicas (bendamustina).
- Azaridinas: mitomicina, tiotepa.
- Metanosulfonatos: busulfano
- Metilhidrazinas (tetrazinas): dacarbazina, procarbazona, temozolomida.
- Nitrosoureas: carmustina, fotemustina.
- Complejos de Platino (II): cisplatino, carboplatino, oxaliplatino.

Antineoplásicos activos sobre ADN: intercalantes

Actúan intercalándose de las parejas de bases de la doble hebra de ADN, provocando la con-

siguiente deformación de la cadena, amén de otros importante cambios químicos. Aunque generalmente la intercalación se puede producir en cualquier parte de la cadena de ADN, algunos de estos fármacos muestran un cierto grado de especificidad hacia secuencias determinadas de bases nucleicas.

El proceso de intercalación en la doble hebra de ADN es un proceso muy complejo, aunque generalmente es reversible. Pueden participar varias formas de interacción atómica y/o molecular, por separado o a la vez, tales de como las fuerzas de Van der Waals, enlaces por puente de hidrógeno, interacciones electrostáticas o fuerzas hidrofóbicas. Todos estos tipos se caracterizan por ser fuerzas de carácter débil, de ahí la reversibilidad que suele acompañar a la intercalación.

La principal consecuencia del efecto intercalante en el ADN –al menos en el caso de las antraciclinas– es el bloqueo de la enzima topoisomerasa II, también conocida como ADN girasa. Esta enzima, presente en los núcleos celulares de todos los seres vivos (a excepción de los virus), tiene una importancia capital en los procesos de reproducción celular. Entre sus misiones (tiene varias, a cual más importante), una de las más decisivas es la de provocar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, evitando que la cadena de ADN en formación (ADN “hijo”) se enrede durante la separación mitótica, lo que supondría la rotura del nuevo ADN.

Antraciclinas

Forman un grupo de sustancias de origen microbiano (proceden de cultivos de diversas especies de *Streptomyces*), originalmente aislados e investigados por sus propiedades antibacterianas. Su elevada toxicidad provocó su deriva hacia el campo de los antineoplásicos, habida cuenta de su potencial para impedir el crecimiento de diversas líneas celulares tumorales. El efecto de las antraciclinas, así como el de otros intercalantes, es alterar la estructura del ADN, estabilizando el complejo ADN-topoisomerasa II, bloqueando de esta manera la síntesis de nuevo ADN; por consiguiente, nos encontramos ante antineoplásicos específicos de la fase S. Otros mecanismos de acción que parecen tener menos importancia son la producción de radicales libres (que son los causantes de la cardiotoxicidad característica de las antraciclinas) y la unión a proteínas de la membrana celular.

La toxicidad fundamental y limitante de dosis

de las antraciclinas es la cardiotoxicidad (en especial con la doxorubicina y la daunorubicina). Otros efectos secundarios habituales son mielosupresión, mucositis, emesis importante y alopecia en casi todos los pacientes. Además, son sustancias muy vesicantes, que pueden producir úlceras necróticas cuando se extravasan, y que obligan a una administración intravenosa. Es típica la tinción rosa o roja de la orina durante 48 horas tras la administración del derivado antraciclínico.

La cardiotoxicidad aguda no depende de la dosis y se presenta en las primeras horas o días tras una administración con una clínica variada: síndrome pericarditis-miocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o muerte súbita. La cardiotoxicidad crónica es más frecuente que la aguda y depende de la dosis total acumulada. El cuadro clínico consiste en una insuficiencia cardíaca congestiva de evolución progresiva y frecuentemente irreversible, que se manifiesta en el primer año (y, frecuentemente, en el primer mes) y sus síntomas consisten fundamentalmente en taquicardia, taquipnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa y derrame pleural. Todo ello parece reflejar una lesión progresiva de los miocitos. Por último, aunque no existe una opinión unánime, algunos cardiólogos sugieren que existe una forma de cardiotoxicidad crónica tardía, que se presenta años o incluso décadas tras finalizar la quimioterapia, que incluiría disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción y arritmias. Obviamente, esta última forma de cardiotoxicidad tiene una especial importancia para los pacientes pediátricos tratados con antraciclinas, ya que más de la mitad de los niños con enfermedades neoplásicas reciben antraciclinas y estos pacientes son especialmente susceptibles a los efectos cardiotóxicos de estos fármacos.

Entre los principales factores de riesgo de cardiotoxicidad están: una edad mayor de 70 años y menor de cuatro años (algunos autores la elevan a 15 años), sexo femenino, radioterapia concomitante (en especial, en la zona mediastínica), uso conjunto de otros antineoplásicos (en particular, dosis altas de ciclofosfamida), historial de hipertrofia ventricular, de insuficiencia cardíaca compensada, hipertensión o de cardiopatía isquémica. En relación con la administración, son factores de riesgo asociados a la cardiotoxicidad la dosis total acumulada y por ciclo y un tiempo de infusión breve (menos de 3 horas).

En España están comercializadas daunorubicina, doxorubicina (con formulación liposomal),

epirubicina e indarubicina. La mitoxantrona es un análogo antracénico con propiedades similares a las antraciclinas.

Isoquinolinas

El único fármaco disponible es la trabectedina, que se une al ADN provocando la deformación de la doble hélice de ADN, doblándose hacia el surco mayor, lo que afecta significativamente a la transcripción, a la unión a las proteínas ligadas al ADN y a los sistemas de reparación del ADN, dando lugar a la detención del ciclo celular en la interfase G2/M (inmediatamente previa a la mitosis).

Epipodofilotoxinas (alcaloides del podófilo)

Actúan inhibiendo la topoisomerasa II, como las antraciclinas y análogos, aunque lo hacen sin intercalarse en el ADN, sino mediante la unión directa a la enzima. Posiblemente, en este proceso tenga algo que ver la capacidad de estas estructuras para formar radicales libres. Esto mismo podría ser capaz de inhibir ciertas funciones mitocondriales y el transporte de nucleósidos. El efecto más marcado se observa en la fase G2, aunque también pueden verse afectadas las fases S y M. Está disponible el etopósido.

Activos sobre ADN: inhibidores de topoisomerasas (Camptotecinas)

Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I, la enzima intranuclear implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. La enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN. Posteriormente, la enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado. Tanto irinotecán como topotecán se unen al complejo ADN-topoisomerasa I y lo estabilizan. Esto permite el primer paso de la acción enzimática, pero impide el segundo (la reconstrucción de la hebra de ADN). Con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN. Se ha sugerido que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasa I superiores a los de las células normales, lo que implicaría un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a las células tumorales. Están comercializadas irinotecán y topotecán.

Actividos sobre ADB: desnaturalizantes

El único fármaco disponible es la bleomicina, que actúa como quelante de metales, incorporando hierro ferroso (Fe^{2+}), tras lo cual interacciona con oxígeno (O_2), lo que oxida al hierro hasta el estado férrico (Fe^{3+}). Esto conduce a la formación de radicales superóxido ($\bullet\text{O}_2$) e hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), intensamente reactivos, que son responsables del daño de la cadena de ADN que, en última instancia, acaba provocando la apoptosis celular. Asimismo, la bleomicina impide la incorporación de timina a los ácidos nucleicos, especialmente al ADN. Actúa especialmente durante las fases G2 y M, pero es también capaz de actuar sobre células en reposo (G0).

Antimetabolitos

El concepto farmacológico de antimetabolito es muy simple. Básicamente, consiste en administrar sustancias muy parecidas a las que fisiológicamente participan en procesos celulares esenciales, pero con propiedades químicas lo suficientemente diferentes como para provocar el bloqueo de dichos procesos hasta un grado en que el deterioro de la maquinaria celular conduzca por sí mismo a la apoptosis o muerte programada de la célula.

Una de las dianas más evidentes para este tipo de productos es la maquinaria genética de la célula y, en particular, los procesos de síntesis de los componentes, reparación y duplicación del ADN. En el caso de los antimetabolitos de las bases nucleicas (tanto púricas como pirimídicas), el objetivo original era proporcionar bases "falsas", con el fin de bloquear las enzimas implicadas en la síntesis y reciclado bioquímico de las bases nucleicas normales y/o incorporar dichas bases falsas al ADN para impedir el normal funcionamiento de este último. El objetivo es, pues, detener la proliferación celular de aquellos tejidos con tasas de división elevadas, una característica típicamente tumoral.

En congruencia con todo lo anterior, los antineoplásicos antimetabolitos actúan fundamentalmente durante la fase S (de síntesis del material genético) del ciclo celular. Y, por el mismo motivo, este tipo de antineoplásicos se emplean preferentemente en cuadros neoplásicos caracterizados por una alta tasa de proliferación celular, particularmente de aquellos tipos celulares que duplican su material genético (en el proceso de división celular) por vía de la síntesis de novo de los nucleótidos, término que se refiere a los

procesos citoquímicos que permiten sintetizar nucleótidos a partir de sustancias químicas no procedentes del reciclado químico o reutilización de los nucleótidos procedentes de la degradación de material genético previo. Esto ocurre especialmente –aunque no exclusivamente– en muchos de los cánceres hematológicos, en especial las leucemias y los linfomas; de ahí que este tipo de indicaciones abundan entre las autorizadas oficialmente para los antineoplásicos antimetabolitos. Por el mismo motivo –su acción especialmente marcada sobre los leucocitos–, algunos de estos medicamentos también están indicados en cuadros patológicos de tipo autoinmune (artritis reumatoide, lupus sistémico, etc.) o en trasplante de órganos o de tejidos, como preventivo de las reacciones de rechazo del órgano/tejido trasplantado o como preparación –eliminación de los clones neoplásicos– antes del trasplante de médula ósea.

De la misma manera que este mecanismo de acción condiciona que la mayoría de las indicaciones terapéuticas de los antimetabolitos sea para neoplasias hematológicas, el perfil de seguridad de la mayoría de estos productos se caracteriza por una importante toxicidad hematológica, principalmente mielotoxicidad, anemia y trombocitopenia.

Antimetabolitos de bases púricas

Entre los análogos de bases púricas o purínicas encontramos los no nucleosídicos y los nucleosídicos (que incluyen un resto glucídico). Las estructuras no nucleosídicas (mercaptopurina y tioguanina) constituyen la forma más sencilla de los antimetabolitos de las bases purínicas (adenilato y guanilato) y, de hecho, fueron de los primeros antimetabolitos antineoplásicos desarrollados y usados en clínica. Los antimetabolitos purínicos nucleosídicos (cladribina, clofarabina, fludarabina, nelarabina y pentostatina) constituyen la versión más moderna de los antimetabolitos, y es en este campo donde se han conseguido los avances más interesantes del grupo en los últimos años, en especial en lo referido al tratamiento de las leucemias crónicas. Los comercializados en España son cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentostastina y tioguanina.

Antimetabolitos de bases pirimídicas

Tanto la uridina (uracilo) como la citidina han sido utilizadas como modelos moleculares para

el desarrollo de derivados con propiedades antineoplásicas. Entre los antimetabolitos uridínicos, el más ampliamente empleado en clínica, incluso en la actualidad tras casi 60 años de uso ininterrumpido, es el fluorouracilo (5-FU). El otro antimetabolito uridínico disponible en clínica es el tegafur, un profármaco del 5-FU, en el que se convierte por acción de la enzima timidina fosforilasa (TF), que se encuentra en concentraciones más altas que en los tejidos tumorales que en los sanos. El tegafur es formulado en asociación a otros productos con el fin de optimizar su actividad farmacológica; se trata de análogos moleculares del 5-FU que carecen de propiedades antineoplásicas propias, como el gimeracilo, un inhibidor selectivo de la dihidropiridina deshidrogenasa (DPD), utilizado para prevenir la degradación prematura del 5-FU en el organismo; también se asocia al oteracilo, un inhibidor de la orotato fosforibosil transferasa (OPRT), que limita las indeseables acciones locales del 5-FU sobre la mucosa gastrointestinal normal. Por su parte, entre los antimetabolitos citidínicos, la citarabina constituye la forma más simple, ya que se trata de un epímero de la citidina; además de ésta se incluyen en este grupo a la azacitidina, capecitabina y gemcitabina. Están disponibles azacitidina, capecitabina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, la combinación tegafur/glimeracilo/oteracilo,

Antimetabolitos de ácido fólico

El ácido fólico, a través de su forma activa el ácido tetrahidrofólico (FH4), actúa como factor de transferencia de grupos metilo ($-\text{CH}_3$) en diversos procesos implicados en la síntesis de aminoácidos, así como en la síntesis de bases nucleicas. Por consiguiente, el ácido fólico es indispensable para la síntesis del ADN, ya que un déficit de su actividad –por antagonismo competitivo– compromete críticamente la síntesis o el reciclado natural de las bases nucleicas. El más conocido es los antimetabolitos del ácido fólico es el metotrexato, pero también están comercializados pemetrexed y raltitrexed.

Antineoplásicos activos sobre reguladores celulares

Los factores de crecimiento son un grupo heterogéneo de péptidos –algunos de los cuales son capaces de actuar sobre varios tipos diferentes de células– que, además del crecimiento, pueden

participar en la regulación de la diferenciación, en la adquisición de un fenotipo diferenciado y en la generación de una amplia gama de respuestas celulares (movilidad, adhesión intercelular, angiogénesis, etc.), fenómenos también implicados en el crecimiento y en la expansión tumoral. Por eso, ellos mismos y sus receptores celulares se han convertido en dianas farmacológicas de primer orden en oncología, teniendo en cuenta que la expresión excesiva de formas normales de receptores de los factores de crecimiento es mucho más frecuente que las mutaciones de los protooncogenes que codifican su expresión.

Tras el acoplamiento de los factores de crecimiento a sus correspondientes receptores, existen diversos mecanismos bioquímicos a través de los cuales la señal es transferida al núcleo celular, que expresa o bloquea la expresión de proteínas específicas. Uno de los más extendidos implica la activación de la *tirosina cinasa* y otras *proteína cinasas* que, a su vez, activan a otros mediadores intermedios de distintas vías de señalización implicadas en la proliferación tumoral. Habida cuenta de la existencia de múltiples tirosina cinasas, se han desarrollado líneas farmacológicas capaces de actuar sobre varios tipos, como en el caso de la serie encabezada por el imatinib y los inhibidores selectivos de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (temsirolimús, etc.), un grupo farmacológicamente –pero no químicamente– relacionado con el anterior, cuyos componentes fueron inicialmente desarrollados como agentes inmunomoduladores.

A partir del hecho de que el ácido retinoico y otros retinoides derivados de la vitamina A tienen importantes efectos morfogénicos durante la embriogénesis, y de la constatación de la existencia de dos tipos de receptores del ácido retinoico, RAR y RXR, se han desarrollado una serie de medicamentos antineoplásicos activos sobre los receptores de retinoides (bexaroteno, etc.), cuyas características farmacológicas también son revisadas.

La inclusión de los antineoplásicos activos sobre los microtúbulos en este grupo de fármacos activos sobre reguladores celulares obedece a la participación de dichos microtúbulos en el proceso de mitosis y en otras actividades celulares, algunas de las cuales implican un alto nivel de especialización funcional, como es el caso de la mayoría de los procesos ligados al movimiento.

Inhibidores de proteína cinasas

La expresión excesiva de formas normales de receptores de factores de crecimiento es mucho más frecuente que las mutaciones de los protooncogenes que codifican su expresión. Hoy en día, el ejemplo mejor conocido es el de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico (ErbB –*eukaryotic ribosome biogenesis protein tipo B*–), de los que se conocen cuatro variantes: ErbB-1 o Her-1 (human epidermal growth factor receptor tipo 1) o EGFR (*epidermal growth factor receptor*), ErbB-2 (Her-2/neu), ErbB-3 (Her-3) y ErbB-4 (Her-4).

El receptor Her-1 o EGFR se encuentra sobreexpresado en, aproximadamente, el 40-80% de los glioblastomas y en los carcinomas de cabeza y cuello, de colon, de próstata, gástricos, de páncreas, de ovario, mamarios y de pulmón (excluyendo los de célula pequeña). Her-2 está amplificado en el 20% de los carcinomas de mama y en algunas neoplasias de ovario, de pulmón, de estómago y de glándulas salivales. En el cáncer de mama, parece existir una clara relación entre la sobreexpresión de Her-2 y la invasión, las metástasis a distancia, el fenotipo agresivo, las mutaciones en p53 y los estadios avanzados de la enfermedad; y, además, se ha encontrado cierta asociación entre la expresión de Her-2 y una mejor respuesta a las antraciclina y los taxanos y peor a la ciclofosfamida, el metotrexato, el 5-fluorouracilo y el tamoxifeno.

Estos receptores pueden ser atacados mediante dos estrategias: bloqueando con anticuerpos monoclonales específicos la unión de los factores de crecimiento con su receptor o impidiendo el proceso de transducción, mediante el empleo de inhibidores específicos de tirosina cinasas que, en última instancia, inhiben la proliferación, la angiogénesis y la progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas.

El mecanismo citotóxico de los inhibidores de la tirosina cinasa se basa en un proceso competitivo molecular con el ATP (adenosín-trifosfato) por el lugar de unión de éste sobre la tirosina cinasa (y sobre otras *proteína cinasas*, como las serina cinasas). En definitiva, bloquean la fosforilación, indispensable en el proceso de transducción. La inhibición de la tirosina cinasa ligada al receptor del factor de crecimiento impide la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas.

Dado que todos estos medicamentos son intensamente metabolizados a través del CYP450, existe un riesgo muy real de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con fármacos inhibidores o inductores de alguna de las isoenzimas de este sistema.

Los inhibidores de las tirosina cinasas son fármacos tóxicos, aunque no especialmente si se los compara con otros antineoplásicos más antiguos. En general, sus principales manifestaciones adversas son de tipo hematológico (neutropenia, trombopenia, anemia), digestivo (diarrea, náuseas, vómitos, dispepsia), dermatológico (dermatitis, erupciones exantemáticas, edema) y osteomuscular (espasmos musculares, dolor osteomuscular). Afortunadamente, la mayoría desaparece o responde satisfactoriamente al tratamiento y no es frecuente tener que suspender el tratamiento por este motivo. El fármaco de referencia dentro de los inhibidores genéricos de proteína cinasas es el imatinib, pero también están comercializados en España dasatinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, nilotinib, lapatinib, gefitinib y pazotinib.

Inhibidores selectivos de mTOR

Su acción antitumoral deriva de la unión de estos fármacos a una proteína citosólica específica, la FKPB-12, con la que forman un complejo capaz de inhibir la activación de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una serina/treonina cinasa crítica para muchas funciones celulares, tales como la proliferación y la supervivencia, y la transcripción y síntesis de proteínas, todo lo cual tiene una clara repercusión sobre la progresión del ciclo celular y, específicamente, produce la detención del ciclo celular en la fase G1, debido a la interrupción selectiva de la traducción de algunas de las proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Igualmente, el bloqueo de la mTOR supone la inhibición de la regulación de los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2 alfa), que facilitan la capacidad tumoral para adaptarse a entornos tisulares hipóxicos, y la angiogénesis, a través del VEGF. Están autorizados en España everolimús y temserolimús.

Antineoplásicos activos sobre receptores de retinoides

El ácido retinoico y otros retinoides derivados de la vitamina A tienen importantes efectos

morfogenéticos durante la embriogénesis, pues participan en la determinación del eje anteroposterior en el embrión y afectan la función de diferentes epitelios. Existen dos tipos de receptores del ácido retinoico, RAR y RXR; el RAR se une con la misma afinidad a formas *cis* y *trans* de ácido retinoico, mientras que el RXR tiene baja afinidad por las formas *trans* y su ligando endógeno parece ser el ácido 9-*cis*-retinoico. El RXR parece desempeñar un papel esencial en la regulación de la transcripción por los receptores nucleares. Los fármacos comercializados son bexaroteno, alitretinoína y tretinoína.

Antineoplásicos activos sobre microtúbulos

Los microtúbulos son unos orgánulos citoplasmáticos que participan muy activamente en el proceso de mitosis, constituyendo el huso mitótico, el cual tiene como misión fundamental separar definitivamente cada una de las partes de cada par cromosómico. Además, participan en otras actividades celulares, algunas de las cuales implican un alto nivel de especialización funcional, como es el caso de la mayoría de los procesos ligados al movimiento. Hay dos grupos de fármacos antineoplásicos que actúan alterando la formación de microtúbulos: los alcaloides citotóxicos de la vinca y los taxanos.

El mecanismo de acción antineoplásico de los **alcaloides citotóxicos de la vinca rosada** se basa en su unión selectiva a dos puntos diferentes del dímero de la tubulina, de forma rápida aunque reversible. Con ello, impiden la polimerización de novo de la tubulina. Pero, además, los microtúbulos formados con anterioridad pierden su estructura, con lo que se produce el deterioro de los protofilamentos y se inicia un proceso muy rápido de despolimerización.

Los alcaloides citotóxicos de la vinca y análogos penetran en las células eucariotas a través de un mecanismo transportador; actúan sobre el ciclo celular, produciendo la disociación y rotura del huso mitótico, con lo que los cromosomas no pueden ser separados de forma efectiva y forman agregados anómalos (bolas, estrellas, etc.), que determinan inexorablemente la muerte celular. Al actuar sobre los microtúbulos, también afectan al mantenimiento de la forma de las células y de su movilidad, adhesión e integridad. Así, los leucocitos son afectados en sus movimientos (quimiotaxis y fagocitosis) y el transporte axonal lo es en las neuronas. La acción de los alcaloides citotóxicos

de la vinca supone la detención del ciclo celular en la fase G₂/M, provocando la muerte celular mediante la inducción de apoptosis. Se encuentran comercializadas vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina.

Por su parte, los **taxanos** afectan a los microtúbulos celulares a través de un mecanismo diferente que el de los alcaloides de la vinca rosada. Mientras estos impiden la polimerización de la tubulina y, con ello, la síntesis de los microtúbulos, los taxanos inhiben la despolimerización e inducen una polimerización anómala de las tubulinas; con ello, los microtúbulos formados así presentan más puntos de crecimiento que los fisiológicos, por lo que son más cortos y menos tubulares; de hecho, tienen el aspecto de una cinta aplanada. El resultado es la formación de auténticos nudos entre los microtúbulos formados, hasta el punto de hacerlos no funcionales. Con ello se impide la división celular y el resto de las actividades en las que están implicados los microtúbulos (angiogénesis y metástasis tumoral, entre otras).

Además, los taxanos reducen la expresión de *Bcl-2*, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis. También estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación. Además, tienen un efecto radiosensibilizante, al impedir la progresión del ciclo celular en G₂, que es cuando la célula es más susceptible al daño inducido por las radiaciones ionizantes. Están registrados en España paclitaxel, que el producto de referencia del grupo, el docetaxel y el cabazitaxel.

La eribulina no forma parte de los grupos anteriores, aunque está farmacológicamente relacionada. Inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. Esto da lugar al bloqueo del ciclo celular G₂/M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado. La toxicidad predominante recuerda a la de los taxanos y alcaloides de la vinca, consistiendo fundamentalmente en mielotoxicidad y neurotoxicidad.

Antineoplásicos activos sobre factores hormonales

Las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) y las hormonas masculinas (andrógenos) pueden estimular el crecimiento y la progresión

de células tumorales implicadas en los cánceres de mama, endometrio y próstata, de ahí el interés de la hormonoterapia como forma de tratamiento de tumores hormono-dependientes, tales como los de mama, próstata y endometrio. En términos generales, el tratamiento hormonal se basa en la privación a las células cancerosas de las hormonas que intervienen en su crecimiento, de manera que se actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos, los andrógenos o la progesterona sobre las células tumorales. La hormonoterapia está dirigida por tanto sobre todo al tratamiento de cánceres con dependencia hormonal como los de mama y de próstata, aunque también se utiliza en el tratamiento de síndromes paraneoplásicos, como el síndrome carcinoide, o de síntomas relacionados con los tumores como la anorexia/caquexia.

Dos terceras partes de los cánceres de mama son hormono-dependientes, es decir, que las células tumorales expresan receptores de estrógenos (RE), de progesterona (RP) o ambos y, por tanto, van a ser candidatos al tratamiento con hormonoterapia. También se sabe que los andrógenos son imprescindibles para el mantenimiento de la función fisiológica de la próstata y para el desarrollo del cáncer de próstata (CP), ya que en los individuos con deficiencia de la 5- α -reductasa (enzima clave en la síntesis de andrógenos) o con el síndrome de testículo feminizante, este tumor no se produce. Por tanto, la hormonoterapia va a ser una opción en su tratamiento.

Hormonas y derivados

La utilización de **progestágenos** en pacientes con cáncer se justifica en razón de sus efectos sobre el metabolismo de los estrógenos, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, suprime el crecimiento de los tumores estrógeno-dependientes. Tienen un efecto estimulante del apetito, aunque se desconoce su mecanismo de acción. Durante tratamientos prolongados, han sido comunicados eventos tromboembólicos que incluyeron tromboflebitis y embolismo pulmonar (en algunos casos, fatal). Por ello, se debe usar con precaución en pacientes con un historial de tromboembolismo. Durante la administración crónica se han observado casos de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, por lo que se debe evitar la suspensión brusca. Tratamientos prolongados pueden precipitar nuevos casos de diabetes o empeoramiento de la diabetes existente. Los pro-

gestágenos pueden causar ocasionalmente una disminución de la tolerancia a glucosa. Están registrados con indicaciones antineoplásicas el megestrol y la medroxiprogesterona.

Los **superagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas** son de 50 a 100 veces más potentes que la propia gonadorrelina (GnRH) y tienen también una actividad más prolongada. La síntesis y la liberación de las hormonas gonadotrópicas hipofisarias FSH y LH están reguladas por la liberación pulsátil de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o **gonadorrelina** (GnRH, *gonadotropin release hormone*), también conocida como hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). La hormona GnRH se libera en forma de pulsos y es transportada hasta la adenohipófisis, donde es captada por las células gonadotropas hipofisarias, sobre las que ejerce su acción para liberar FSH y LH. Estas hormonas, una vez liberadas, actúan sobre las gónadas para producir estrógenos y andrógenos que, a su vez, inhiben la liberación hipofisaria de FSH y LH por un proceso de retroalimentación negativa.

La administración exógena pulsátil de GnRH es usada comúnmente para inducir la ovulación en mujeres con infertilidad de origen hipotalámico. De forma contraria, la administración exógena continua de GnRH suprime la respuesta endógena de los receptores gonadotropos de la hipófisis a la acción de la GnRH endógena, causando disminución de la producción de hormonas sexuales.

Las reacciones adversas están muy relacionadas con sus efectos farmacológicos y son ocasionadas por la ausencia de hormonas sexuales. Son más frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento. Al inicio del tratamiento hay una elevación de los niveles de testosterona y de estradiol con exacerbación de algunos de los síntomas o desarrollo de nuevos síntomas (efecto *flare up*). En pacientes con cáncer de próstata, se ha observado dolor óseo, mialgia, neuropatía, mayor dificultad urinaria y compresión de la médula espinal.

La administración concomitante de un antiandrógeno (bicalutamida, ciproterona, etc.) una semana antes y durante las primeras semanas de tratamiento con un agonista de la GnRH reduce la exacerbación de los síntomas en pacientes con cáncer de próstata.

El incremento transitorio de las concentraciones de estrógenos en mujeres que están recibiendo estos fármacos origina, en muchos casos, empeoramiento temporal de las manifestaciones del cáncer de mama. Son muy frecuentes los sofocos, la

sensación de calor y la amenorrea en el 70% de las mujeres después de la primera dosis, así como hipoestrogenismo manifestado por sofocos, sudoración, cefalea, depresión, alteraciones del humor y reducción de la libido; también se ha descrito impotencia sexual y ginecomastia.

Se ha observado osteoporosis tanto en mujeres como en hombres, con pérdida significativa de tejido óseo trabecular (hasta un 10% en 6 meses), con escasos efectos sobre el hueso cortical.

Excepcionalmente, se han descrito casos de apoplejía hipofisaria, frecuentemente secundaria a un adenoma hipofisario. Suele ocurrir hacia las 2 semanas de tratamiento, aunque también se han descrito casos a las pocas horas de la primera dosis. Con frecuencia se ha observado cefalea, depresión, insomnio, fatiga, náuseas y vómitos.

Están comercializadas en España con indicaciones antineoplásicas busarelina, degarelix, gosereлина, histrelina, leuprorelina y triptorelina.

Antagonistas hormonales y fármacos relacionados

Entre los **antiestrógenos** hay compuestos capaces de desarrollar una acción antiestrogénica en algunos tejidos mientras que tienen acción estrogénica en otros. Estas sustancias son denominadas *moduladores selectivos de receptores estrogénicos* (SERM). El tamoxifeno y el toremifeno son antagonistas de receptores estrogénicos en tejido mamario y, por el contrario, son agonistas parciales sobre endometrio y el hueso. Esta última acción los relaciona con un aumento de 4-6 veces en la incidencia del cáncer de endometrio, pero también con un efecto beneficioso sobre la conservación ósea, con reducción del riesgo de osteoporosis. El fulvestrant tiene un mecanismo de acción similar al tamoxifeno y el toremifeno, pero carece de actividad agonista estrogénica sobre endometrio y hueso.

Las reacciones adversas están relacionadas con sus propiedades antiestrogénicas y son más frecuentes al comienzo del tratamiento. En pacientes con cáncer de mama, la frecuencia de abandono del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos se sitúa alrededor del 15% para el tamoxifeno, frente al 9% con placebo. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son secreción vaginal excesiva y sofocos (a veces graves), sudoración nocturna y fatiga. La administración de tamoxifeno y toremifeno se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer de útero, embolia

pulmonar, trombosis venosa profunda e infarto. El riesgo de estos eventos parece ser mayor en mujeres mayores de 50 años. Los síntomas vasomotores, tales como sofocos, se producen en más del 30% de los pacientes. Con el toremifeno se ha observado retención de líquido (5%) con formación de edemas. Una diferencia notable entre el tamoxifeno y el toremifeno es que el toremifeno incrementa el intervalo QT de forma dosis-dependiente. La hipercalcemia, a veces grave, está acompañada de empeoramiento a corto plazo de los síntomas tumorales, con regresión del tamaño del tumor y otros síntomas como dolor óseo y eritema. Además del tamoxifeno y del toremifeno, está comercializado el fulvestrant.

En la próstata, los andrógenos dirigen el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células epiteliales, sin embargo, también participan en el desarrollo y progresión de patologías como la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata, de ahí que el tratamiento clásico de este último consista en bloquear la acción de los andrógenos mediante el empleo de agentes **antiandrogénicos**. A pesar de ello, tarde o temprano el tejido tumoral prostático puede hacerse independiente del tratamiento antiandrogénico.

Los efectos de los andrógenos testiculares pueden inhibirse mediante la resección quirúrgica o con la administración de agonistas o antagonistas de la GnRH. Asimismo, las acciones de los andrógenos de origen suprarrenal, que se convierten en 5- α -dihidrotestosterona, pueden interrumpirse con antiandrogénicos. En consecuencia, puede lograrse un bloqueo androgénico máximo con la indicación conjunta de un agonista del LHRH y un fármaco antiandrógeno. Están comercializados flutamida y bicalutamida.

Los efectos adversos más frecuentes en monoterapia son ginecomastia, sofocos, sensibilidad mamaria, galactorrea, disminución de la libido, mareos, náuseas, vómitos, diarrea y erupción cutánea. El efecto adverso más grave es la hepatotoxicidad, con casos aislados de fallo hepático fulminante.

Por otro lado, los estrógenos son sintetizados a partir de precursores androgénicos mediante la participación de la enzima aromatasa. La inhibición de esta enzima resulta una vía eficaz para reducir la síntesis de estrógenos y, por tanto, son una estrategia útil en el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente. Anastrozol y letrozol son inhibidores competitivos de la aromatasa, mientras que el exemestano es un inhibidor

irreversible. Además, el anastrozol y el letrozol no poseen actividad progestagénica, androgénica ni estrogénica, mientras que el exemestano presenta una ligera actividad androgénica, que se manifiesta con aumento de peso e hirsutismo, especialmente a dosis elevadas.

Los inhibidores de la aromatasa tienen, en general, muy buen perfil de seguridad. Los efectos adversos no suelen ser graves y muchos están relacionados con la supresión de estrógenos. En los ensayos clínicos comparativos con tamoxifeno, produjeron una menor incidencia de alteraciones tromboembólicas y de alteraciones ginecológicas tales como secreción vaginal excesiva o hemorragias vaginales. Por el contrario, las alteraciones musculoesqueléticas y gastrointestinales fueron más frecuentes que con tamoxifeno. La administración de un inhibidor de la aromatasa puede originar dolor musculoesquelético que puede llevar a que el 10-20% de las mujeres abandonen el tratamiento. Las reacciones adversas más comunes de los inhibidores de la aromatasa son sofocos, aumento de la sudoración, sequedad vaginal, astenia, cansancio, erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales y cefalea. Con mucha frecuencia causan dolor muscular y rigidez y/o dolor en las articulaciones.

Otros antineoplásicos activos sobre factores hormonales

El mitotano es un inhibidor funcional de las glándulas corticosuprarrenales y además modifica el metabolismo periférico de los corticosteroides endógenos. El medicamento es capaz de inducir un estado de insuficiencia suprarrenal, con el fin de contrarrestar los síntomas del síndrome de Cushing asociado al adenocarcinoma suprarrenal. Inhibe de forma selectiva la función adrenocortical mediante un efecto citotóxico directo, provocando la degeneración focal en la zona fasciculada y reticular de la corteza adrenal, que conduce a la atrofia de la misma. El mitotano produce reacciones adversas en más del 80% de los pacientes, algunas de ellas graves. Son muy frecuentes las molestias gastrointestinales (mucositis, vómitos, diarrea, náuseas, molestias epigástricas). La neurotoxicidad aparece en el 40% de los pacientes y está muy relacionada con la duración del tratamiento. Las erupciones cutáneas son frecuentes, así como la leucopenia. El aumento del tiempo de hemorragia es muy frecuente (90% de los pacientes).

Antineoplásicos biológicos

Aunque pueda parecer extraño, la utilización de productos biológicos en el tratamiento de determinados tipos de cáncer data de hace más de un siglo, cuando el 1890 Coley demostró que un preparado a base de extractos bacterianos (*toxina de Coley*) producía efectos beneficiosos sobre algunos tumores inoperables. Sin embargo, el primer estudio publicado sobre ello no se produjo hasta 1953. Ya en la década de los 60' se comienzan a tener las primeras evidencias de la eficacia de la eficacia de la vacuna de Calmette Guerin (*Mycobacterium tuberculosis*) utilizada como adyuvante en el tratamiento de ciertas formas de cáncer de vejiga.

La notable mejora del conocimiento de los efectos moduladores de los tumores sólidos sobre el sistema inmunológico del paciente, así como de la respuesta de éste a través de citocinas y quimiocinas, y la modulación de las células inmunológicas efectoras y moduladoras, junto con el desarrollo de la biotecnología ha permitido desarrollar un amplio abanico de fármacos biológicos de origen recombinante, mayoritariamente glucoproteínas.

Anticuerpos monoclonales

La mitad de los anticuerpos monoclonales introducidos actualmente en la terapéutica lo son como antineoplásicos. Los mecanismos por los que los anticuerpos pueden ejercer su acción antineoplásica son por un efecto inductor de citotoxicidad celular (mediada por anticuerpos o mediada por el complemento), el bloqueo de receptores específicos impidiendo su activación y su función biológica, o mediante la activación de los mecanismos de apoptosis. En resumen, los anticuerpos monoclonales pueden facilitar la lisis de la célula tumoral al inducir la citotoxicidad celular mediada por células o dependiente del complemento, o bien al activar los mecanismos de apoptosis.

El receptor del *factor de crecimiento epidérmico de tipo 2* (HER-2) es una proteína de membrana que desempeña un papel clave en el crecimiento y desarrollo de las células epiteliales. Su dominio extracelular (*ECD*, *p105*) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero. El gen que codifica esta proteína está sobreexpresado en el cáncer de mama (en el 25-30% de los casos de cáncer primario) y ovario y, en ambos casos, se asocia con un mal pronóstico. También se ha observado sobreexpresión de HER-2 en el cáncer colorrectal y de pulmón.

Están comercializados en España como anticuerpos frente al receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (EGFR/HER), trastuzumab, cetuximab y panitumumab.

Por su parte, el *factor de crecimiento del endotelio vascular* (VEGF) es un potente inductor de la formación de vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario (vasculogénesis) y tiene un papel fundamental en el crecimiento de vasos nuevos en el adulto (angiogénesis), por lo que se consideró una potencial diana para impedir el crecimiento tumoral. El bevacizumab se une al VEGF, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), que normalmente se expresan en las células endoteliales, estando prácticamente ausentes en otras células del organismo, a excepción de las del glomérulo renal. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Los efectos adversos más frecuentes son hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal. Las más graves son perforaciones gastrointestinales, hemorragias y tromboembolismo arterial.

El receptor CD20 se expresa en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto normales como tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales. Su ligando endógeno se expresa en la superficie de las células B, implicada en la restricción de la diferenciación de las mismas, denominada Bp35, que es expresada durante las fases más precoces. Se ha observado que este receptor se expresa en más del 95% de los linfomas no Hodgkin de células B. Como anticuerpos monoclonales dirigidos frente al receptor CD20 están registrados en España rituxmab y ibritumomab.

El alemtuzumab se une específicamente a CD52, una glicoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de todos los linfocitos (B y T) y monocitos, tanto normales como malignos (expresada prácticamente en el 100% de los casos de leucemia linfocítica crónica, así como en la mayoría de los casos de linfomas no Hodgkin), presentes en sangre periférica. Por su parte, el catuxomab presenta 2 sitios de unión a diferentes epítomos: molécula de adhesión de la célula epitelial humana (EpcAM), sobreexpresada en la mayoría de los carcinomas; y el receptor CD3, expresado en las células T e implicado en su acti-

vación. Por otra parte, se une respectivamente a los receptores CD64 y CD16 expresados en células presentadoras de antígenos, macrófagos y células NK. La interacción del anticuerpo con sus dianas facilita la aproximación de las células del sistema inmune a las células tumorales y desencadena una respuesta inmune que implica la activación de las células T, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis, que conducen a la destrucción de las células tumorales, reduciendo la carga tumoral, causante de la ascitis maligna.

Inmunoestimulantes y citoprotectores

El mejor conocimiento de la fisiología del sistema inmune y el desarrollo de la biotecnología han permitido la obtención de mediadores celulares análogos a los naturales, que permiten abordar el tratamiento del paciente oncológico desde 2 perspectivas: por un lado, la potenciación de la respuesta del sistema inmune frente al cáncer; y, por otro, combatir los efectos adversos de los inespecíficos citostáticos tradicionales.

La mielodepresión asociada a la mayoría de los agentes quimioterápicos empleados en el tratamiento del cáncer constituye el principal factor limitante de su uso. Hoy, la biotecnología nos facilita la disponibilidad de citocinas, obtenidas por recombinación genética, que permiten la recuperación de las distintas líneas celulares hematopoyéticas afectadas por la quimioterapia, posibilitando el empleo de dosis más altas o combinaciones de fármacos, minimizando los efectos adversos graves, como la neutropenia febril.

Las citocinas se pueden clasificar en función de sus efectos funcionales, aunque teniendo en cuenta que cada citocina tiene múltiples acciones y puede pertenecer a más de una categoría:

- **Mediadores de la inmunidad natural:** implicados mayoritariamente en la inflamación aguda y en las defensas antes de que se inicie la respuesta inmunitaria. Entre ellos pueden citarse al TNF- α , la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, las quimiocinas (IL-8) y los interferones. Son inducidas por agentes infecciosos en los fagocitos mononucleares.
- **Reguladores linfocitarios.** Producidas mayoritariamente por linfocitos CD4 en respuestas específicas de Ag. Entre ellas están algunas interleucinas: IL-2, IL-4 e IL-10.
- **Reguladores de leucocitos inmaduros.** Implicados en la hematopoyesis y en el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Se denominan colectivamente

factores estimulantes de colonias (*colony stimulating factor*: CSF), dado que tienen la propiedad de estimular la formación de colonias celulares en cultivos de médula ósea. Entre ellas están IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, GM-CSF (*factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos*), M-CSF (*factor estimulante de colonias de macrófagos*), etc. Se utilizan básicamente en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica.

Los **interferones** fueron las primeras citocinas producidas en el laboratorio con fines terapéuticos, como modificadores de la respuesta biológica (inmunomoduladores). Inicialmente, se les asoció a respuestas celulares frente a infecciones virales, descubriéndose posteriormente que, además, ejercían efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo células cancerosas, y desarrollaban efectos moduladores sobre el sistema inmunitario, estimulando las células NK, los linfocitos T y los macrófagos. Los efectos de los interferones son complejos, afectando a la producción de proteínas inhibitoras del proceso de replicación, depleción de metabolitos esenciales, modulación del sistema inmunitario mediado por células y acción citotóxica directa. Están comercializados con indicaciones antineoplásicas los interferones alfa 2a y 2b.

Por su parte, las **interleucinas** forman un grupo heterogéneo de sustancias que son expresadas de forma natural por los leucocitos y que tienen como principal misión la intercomunicación química entre diferentes subpoblaciones de leucocitos, formando parte esencial de la respuesta del sistema inmunitario. Muchas de ellas tienen efectos directos o indirectos sobre el crecimiento y/o la diferenciación celular hematopoyética. Solo está comercializada la aldesleucina, una forma recombinante de interleucina 2 (IL-2).

Como se ha indicado, los factores estimulantes de colonias (*colony stimulating factor*: CSF) se encuentran implicados en la hematopoyesis y en el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. El G-CSF produce sobre todo incremento de neutrófilos y solo con dosis altas puede haber un aumento de macrófagos; los recuentos de eosinófilos no se ven afectados. El GM-CSF produce un aumento importante de neutrófilos, pero además aumentan los macrófagos y los eosinófilos. El resto de las células blancas no se modifican en ningún caso. Los únicos actualmente utilizados en España son derivados del G-CSF: filgrastim (proteína pura)

y lenograstim (glucoproteína idéntica al G-CSF natural). El pegfilgrastim es un conjugado de filgrastim con polietilenglicol (PEG), que hace que el complejo presente un peso molecular excesivamente grande como para permitir que sea filtrado en los glomérulos renales, manteniéndose más tiempo en el interior del organismo.

Otros inmunoestimulantes

Las cepas de *Mycobacterium bovis* son capaces de provocar una respuesta inflamatoria local que implica a distintas células inmunes (macrófagos, células NK y células T) favoreciendo así la respuesta frente a las células neoplásicas. La **mi-famurtida** es un derivado sintético del muramil dipéptido (MDP), uno de los componentes de las paredes celulares de las especies de *Mycobacterium*. Por su parte, **pleraxifor** es un antagonista del receptor CXCR4, que interviene en los procesos de hematopoyesis, favoreciendo el anclaje en la médula ósea de células hematopoyéticas, por el factor 1α derivado de células estromales (*stromal cell-derived factor 1\alpha*: SDF-1 α) y, posiblemente, por expresión de otras moléculas de adhesión. Esto ocasiona leucocitosis e incrementos de células hematopoyéticas progenitoras (CHP, CD34+) funcionales en sangre. La **tasonermina** es una forma recombinante del *Factor de Necrosis Tumoral alfa* (TNF α). Sus efectos antitumorales han sido observados en varios tipos de cánceres, respondiendo tanto a un efecto citotóxico directo como a la destrucción de los vasos tumorales.

Otros agentes empleados en terapias antineoplásicas

Otros agentes citotóxicos y antiproliferativos

Existe una amplia variedad de fármacos que son difíciles de clasificar, a pesar de lo cual tienen un cierto papel en la quimioterapia del cáncer. El **trióxido de arsénico** es capaz de promover cambios morfológicos y fragmentación del ADN, así como degradación de la proteína de fusión PML/RAR α en las células promielocíticas anómalas, posiblemente a través de una activación de los mecanismos de apoptosis celular. Por su parte, el **bortezomib** es un inhibidor selectivo y reversible de la actividad quimotripsina del proteasoma 26S, implicado en múltiples funciones de control de la degradación proteica, especialmente de las proteínas reguladoras que controlan el ciclo celular y la apoptosis.

La **lenalidomida** es un análogo de la talidomida, que desarrolla efectos antitumorales a través de un complejo mecanismo que incluye acciones antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras sobre diferentes células. La **hidroxicarbomida** es empleada como agente citotóxico, cuyo principal mecanismo parece consistir en la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa, esencial para el proceso de síntesis del ADN. Produce mielosupresión con una leucopenia precoz, náuseas y vómitos de leve intensidad, diarrea, estreñimiento, anorexia y mucositis. (Syklos®): *anemia drepanocítica*. La **miltefosina** bloquea la transducción de señales, a través de la membrana citoplasmática, procedentes de agentes mitógenos (inductores de la división celular), mediante la inhibición de la proteína cinasa C. La **anagrelida** se emplea en trombocitemia esencial debido a que actúa fundamentalmente mediante la interferencia con el proceso de proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea; concretamente, es un inhibidor específico del receptor c-mpl de la trombopoetina, el principal agente humoral implicado en el desarrollo de los megacariocitos y en la producción de plaquetas. Por último, el **celecoxib** es un conocido antiinflamatorio no esteroídico inhibidor selectivo de la isoforma 2 de la ciclooxigenasa (COX-2), con un efecto apoptótico e inhibidor de la angiogénesis en los pólipos adenomatosos colorrectales, que sobreexpresan la COX-2.

Sensibilizantes utilizados en terapia fotodinámica y radiación

El elevado metabolismo de las células neoplásicas da lugar a un incremento de la síntesis, entre otros compuestos, de porfirinas, por lo que éstas y sus compuestos intermedios fisiológicos tienden a acumularse intracelularmente. Dado que muchos de estos intermedios son compuestos fotoactivos y fluorescentes, capaces de emitir una radiación luminosa característica en respuesta a la excitación con luz de determinada longitud de onda, las lesiones premalignas y malignas tienden a brillar, resaltando sobre los tejidos sanos. En algunos productos esta energía captada es susceptible de ser transferida a una molécula de oxígeno, lo que da lugar a la formación de radicales libres (oxígeno singlete) intensamente reactivos y citotóxicos.

En este sentido, están comercializados varios precursores o derivados porfirínicos, como el **ácido 5-aminolevulínico** para la señalización del

glioma maligno; el **aminolevulinato de metilo** para la queratosis actínica fina, carcinoma basocelular superficial y/o nodular, así como para el carcinoma de células escamosas in situ; el **aminolevulinato de hexilo**, para la detección citoscópica del cáncer de vejiga, y la **verteporfina** para la degeneración macular asociada a la edad exudativa (húmeda).

Agentes coadyuvantes antineoplásicos

Hay un grupo de medicamentos utilizados fundamentalmente como **desintoxicantes de antineoplásicos**. Es el caso de la **amifostina**, indicado en la *prevención de sequedad de boca (xerostomía) aguda y tardía, neutropenia y nefrotoxicidad asociada a la poliquimioterapia*; se trata de un profármaco de un diaminotiol, que es capaz de bloquear la formación de radicales libres generados por tratamientos con quimioterapia y radioterapia. El **mesna** forma complejos con la acroleína (metabolito urotóxico de las oxazafosforinas, responsable de la cistitis hemorrágica), dando lugar a un tioéter inocuo. Por su parte, el dextrazoxano es un agente quelante capaz de capturar iones férricos (Fe^{3+}), evitando o reduciendo la formación de complejos antraciclina- Fe^{3+} , usándose en la *prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa con antraciclinas y en extravasación de antraciclinas*.

La **palifermina** es una forma recombinante del factor de crecimiento de queratinocitos (KGF, *keratinocyte growth factor*) es una citocina que participa activamente en la respuesta general del organismo frente a agresiones de tipo químico o por quemaduras, encontrándose en cantidades significativas en las úlceras cutáneas, así como en el epitelio intestinal en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales. Se usa en *cucositis oral* en pacientes con neoplasias hematológicas. La **rasburicasa** es una forma recombinante de la urato oxidasa de la levadura de cerveza, que permite la transformación fisiológica de ácido úrico a alantoína, que es fácilmente eliminada. Por ello, se emplea en *hiperuricemia aguda* en pacientes con neoplasia hematológica maligna.

Los agentes antineoplásicos antimetabolitos del ácido fólico (metotrexato, etc.) son antagonistas del ácido folínico y, en contrapartida, éste puede neutralizar los efectos de los antineoplásicos de este tipo cuando se empleen en dosis inadecuadas o cuando la respuesta tóxica sea mayor de lo tolerable. Por otro lado, la actividad citotóxica del

fluorouracilo puede ser incrementada con la administración de ácido folínico, al prolongar la inhibición de la timidilato sintasa por el fluorouracilo mediante una mayor estabilización del complejo. Con este tipo de indicaciones han sido autorizados el **folinato cálcico** y el **levofolinato cálcico**.

Otro grupo de fármacos ampliamente usado en quimioterapia del cáncer son los **coadyuvantes en metástasis óseas**, fundamentalmente para prevenir o tratar la hipercalcemia de origen tumoral y la osteolisis (microfracturas) provocada por las metástasis. Los más utilizados son los **bisfosfonatos**, estando específicamente autorizados para estas indicaciones el ácido clodrónico, el ibandronico, el pamidronico y el zoledrónico. También para prevenir la destrucción ósea secundaria a tumores malignos se emplea el **denosumab**, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al RANKL (ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B), impidiendo la activación de su receptor en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos, inhibiendo la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos lo que, a su vez, provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

Junto a estos habría que indicar también a los **antibacterianos** de amplio espectro, **antifúngicos** sistémicos y/o **antivirales** empleados para combatir las infecciones relacionadas con los cuadros de neutropenia intensa que con frecuencia se producen durante las terapias antineoplásicas más mielosupresoras. Sin embargo, hemos dejado para el final a una de las complicaciones más universales de los cuadros avanzados del cáncer, el dolor, junto con un efecto adverso tan característico de los antineoplásicos, como la emesis (náuseas y vómitos).

Dolor canceroso

El dolor en el paciente oncológico constituye una verdadera urgencia que debe tratarse de inmediato y en él están representados todos los tipos de dolor posibles. Puede ser un dolor continuo y constante, si bien no es infrecuente que aparezcan períodos de agudización en relación con la expansión del proceso tumoral. Además está agravado por una serie de factores como insomnio, fatiga, anorexia, miedo a la muerte, rabia, tristeza, depresión, aislamiento..., lo que conforma un síndrome de dolor complejo. El dolor que presentan los enfermos neoplásicos puede clasificarse en tres grupos:

a) Directamente relacionado con el crecimiento tumoral: compresión o infiltración nerviosa por células malignas, obstrucción de vísceras huecas, oclusión de vasos sanguíneos con aumento consiguiente de la isquemia local, inflamación o necrosis tisular, aumento de la presión intracraneal.

b) En relación con el tratamiento antineoplásico efectuado: dolor postquirúrgico (miembro fantasma, síndrome postmectomía, síndrome postoracotomía), dolor postradioterapia (fibrosis del plexo braquial o lumbosacro, mielopatía, neuralgias, mucositis), dolor postquimioterapia (poli-neuropatía dolorosa, necrosis aséptica del hueso, pseudorreumatismo esteroideo, mucositis).

c) Dolor no relacionado con el cáncer ni con su terapia: dolor miofascial, neuralgia postherpética, molestias por drenajes, catéteres, entre otros.

Entre los síndromes dolorosos más frecuentes en pacientes oncológicos están el dolor por invasión ósea (como lesión primitiva o metastásica), el dolor neuropático (por compresión nerviosa) y el dolor visceral. Debido a la multietimología del mecanismo y las manifestaciones del dolor oncológico, generalmente es necesario utilizar un tratamiento farmacológico múltiple, además de una terapia psicológica conductual y de soporte. La estrategia del tratamiento farmacológico del dolor oncológico recomendada por la Organización Mundial de la Salud está basada en la utilización de analgésicos de forma escalonada ("escalera analgésica de la OMS"):

- *Primer escalón:* Dolor leve. Analgésicos no opiáceos ± Fármacos coadyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta.
- *Segundo escalón:* Dolor moderado. Analgésicos opiáceos con moderada acción analgésica ± Analgésicos no opiáceos ± Coadyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta.
- *Tercer escalón:* Dolor intenso. Analgésicos opiáceos potentes ± No opiáceos ± Coadyuvantes.

Los analgésicos no opiáceos como el **paracetamol** y los **AINE**, administrados cada 4-6 horas, son de primera elección en el primer escalón de la analgesia. Si el dolor persiste o aumenta, deben combinarse con analgésicos **opiáceos débiles**, utilizados en dolores de ligera a mediana intensidad. En este segundo escalón, el uso del tramadol o la buprenorfina puede prolongar o retardar el paso al tercer escalón. Si el dolor persiste o aumenta, los **opiáceos más potentes** tipo morfina, metadona, tapentadol o fentanilo, por vía oral, subcutánea, endovenosa o transdérmica, deben sustituir a los analgésicos opiáceos débiles y ser utilizados en dolores de gran intensidad.

El paciente canceroso puede presentar dolores que no respondan a los opiáceos, tales como dolores por desaferenciación o por metástasis óseas, en cuyo caso deben emplearse **fármacos coadyuvantes**. Ciertos **antidepresivos** (amitriptilina, duloxetina, etc.), **anticonvulsivantes** (pregabalina, gabapentina, etc.) y **corticoesteroides** (dexametasona, etc.), entre otros, son los más utilizados, pero generalmente nunca solos, sino asociados con los analgésicos opiáceos y no opiáceos. Esta pauta de tratamiento farmacológico permite el control del dolor en el 75% de los pacientes oncológicos.

Si el dolor persiste, es habitual remitir al paciente a una *Unidad de Tratamiento del Dolor* para aplicar otras pautas más específicas – administración de opiáceos por vía espinal a través de catéteres, reservorios o bombas de infusión, asociados o no a coadyuvantes por esta vía – anestésicos locales, clonidina, ketamina, midazolam, bloqueos neurolíticos, todo lo cual configura el *cuarto escalón* de la OMS. La vía de administración **espinal o intratecal** supone la introducción de uno o más analgésicos – o coadyuvantes – en el espacio que rodea la médula espinal y presenta la importante ventaja de facilitar el bloqueo de la transmisión del dolor en un sitio crítico y fácilmente abordable, como es el asta posterior de la médula espinal y las raíces dorsales, sin necesidad de que el fármaco alcance altas concentraciones en el cerebro. Por consiguiente, aumenta la eficacia terapéutica y reduce algunas de las reacciones adversas de los analgésicos, lo que significa un aumento sustancial del índice terapéutico de estos.

Actualmente, la administración intratecal de morfina se considera el tratamiento de referencia para los cuadros de dolor muy intenso, con independencia de su origen. No obstante, no son infrecuentes los fracasos y la incidencia de efectos adversos es relativamente alta: estreñimiento, retención urinaria, náusea, impotencia, vómitos, pesadillas, prurito, etc. Por este motivo, se continúa investigando nuevas líneas de analgésicos capaces de actuar sobre cuadros especialmente intensos o refractarios a los tratamientos convencionales.

En este sentido, hace algún tiempo se incorporó al arsenal de analgésicos potentes a la **ziconotida**, un análogo sintético de un w-conopéptido, el MVIIA, presente en el veneno del caracol marino *Conus magus*, que actúa como un bloqueante reversible, selectivo y de alta afinidad sobre los canales de calcio de tipo N sensibles al voltaje (CCN), mayoritariamente presentes en los nervios afe-

rentes nociceptivos – que utilizan principalmente sustancia P como mediador – en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. Estos canales regulan la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica en vías neuronales implicadas en el procesamiento medular del dolor. El bloqueo de los CCN por la ziconotida provoca la inhibición de la corriente sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas principales que acaban en las indicadas capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. Con ello, se bloquea la liberación de los neurotransmisores correspondientes, incluyendo la sustancia P, impidiendo por tanto la señalización medular del dolor.

Emesis inducida por antineoplásicos

Las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia constituyen uno de los problemas más comúnmente asociados a este tipo de tratamiento y, en no pocos pacientes, un aspecto limitante de su utilidad, especialmente en tratamientos relacionados con fármacos altamente emetógenos, como es el caso de los derivados del platino. Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia reducen la calidad de vida de los pacientes y pueden provocar cuadros graves de deshidratación, desnutrición, alteraciones metabólicas y neumonía por aspiración del contenido gástrico.

Básicamente, existen dos fases en la inducción del vómito asociado a la quimioterapia. Una **fase temprana o aguda**, que finaliza 24 horas después del inicio del tratamiento y que, en el caso particular del cisplatino, alcanza su máximo a las cuatro horas, desapareciendo este efecto virtualmente durante las siguientes 16-18 horas. La **fase retardada o tardía** de la emesis quimioterápica aparece a partir de las 24 horas del inicio del tratamiento quimioterápico y puede perdurar hasta una semana, es aún más resistente al tratamiento que la fase aguda.

Hasta el presente no existe ningún tratamiento óptimo para prevenir o tratar los vómitos asociados con la quimioterapia anticancerosa, como lo demuestra el hecho de que, a pesar de los fármacos disponibles, hasta un 25% de los pacientes continua experimentando náuseas y vómitos con carácter inmediato tras ser tratados con quimioterapia, proporción que alcanza el 50% o más en el caso de la forma tardía de las náuseas. Los fármacos antieméticos más utilizados en oncología son:

- Antidopaminérgicos de acción central. Los más empleados son las fenotiazinas (especialmente

clorpromazina y tietilperazina) y butirofenonas (**haloperidol**). Bloquean los receptores D_2 de la dopamina (y algunos otros más, lo que justifica el amplio perfil toxicológico de estos fármacos). Las fenotiazinas son poco eficaces en vómitos inducidos por eméticos potentes, como la quimioterapia con cisplatino. Por otro lado, parece existir una relación dosis/efecto pero los efectos secundarios limitan la dosis máxima. Estos efectos son reacciones distónicas (sobre todo en niños), sedación e hipotensión. Las butirofenonas son más potentes como antieméticos pero también producen más efectos adversos.

- Ortopramidas. Forman un amplio y variado grupo, cuyos representantes más conocidos son **metoclopramida** y **domperidona**. Bloquean los receptores serotoninérgicos $5-HT_4$ y también algunos subtipos de receptores D dopaminérgicos. Las ortopramidas comparten muchas de las propiedades e inconvenientes de las fenotiazinas (incluyendo las reacciones extrapiramidales, debido a sus efectos antidopaminérgicos centrales) pero tienen un mecanismo de acción más complejo y son preferibles en ciertos casos.
- Antagonistas de los receptores $5-HT_3$ de la serotonina: Forman el grupo de antieméticos más potente disponible hasta ahora para vómitos por quimioterapia, y posiblemente muy eficaces también en vómitos postoperatorios y por radioterapia. Con todo, la eficacia parece mayor en vómitos inmediatos a la terapia que en los retardados. Tienen efectos secundarios poco importantes, consistiendo mayoritariamente en cefaleas. Están comercializados en España **ondansetrón, granisetron, palonosetrón y tropisetron**.
- Antagonistas de neurocininas (NK). El **aprepitant** desarrolla su acción a través del bloqueo selectivo y de alta afinidad de los receptores NK_1 de la sustancia P (neurocinina 1) humana. Presenta un margen amplio de seguridad y tiene la peculiaridad de actuar tanto sobre las náuseas y vómitos agudos como sobre los diferidos. La observación de que la sustancia P es capaz de inducir por sí misma una intensa emesis, condujo a la suposición que el bloqueo de su actividad podría constituir una vía útil para prevenir los intensos cuadros de vómitos asociados a quimioterapia, especialmente los de tipo retardado.
- Corticosteroides. Tienen una acción antiemética propia frente a vómitos de quimioterapia de intensidad moderada, pero lo más interesante es

que la acción es aditiva con la de metoclopramida y ondansetrón (y seguramente con otros antagonistas de serotonina). La combinación **ondansetrón/dexametasona** proporciona la potencia antiemética más alta en la actualidad. En uso intermitente no se manifiestan los efectos secundarios típicos de los corticoides y no parece tampoco que favorezca la evolución tumoral.

- Benzodiazepinas. Las benzodiazepinas son poco potentes como antieméticos en uso aislado, pero son útiles como coadyuvantes. El **lorazepam** es utilizado para prevenir el vómito anticipatorio que suele aparecer con la repetición de tratamientos de quimioterapia.
- Cannabinoides. Son los constituyentes activos de la marihuana, como el THC (tetrahidrocannabinol), o se trata de derivados de los mismos (dronabinol). Se han usado en vómitos de quimioterapia. Por lo general la potencia es inferior a los anteriormente citados, y la incidencia de efectos secundarios es elevada, especialmente en ancianos. Hay diferencias de respuesta según el agente causal: los vómitos por carmustina responden bien, los del cisplatino o ciclofosfámidas bastante peor. Se consideran medicamentos de segunda línea.

LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CANCEROSO Y EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

El tabaco y los estilos de vida insanos son responsables del 60% de todos los casos de cáncer. Es obvio, por tanto, que la prevención tiene una importancia capital en cualquier enfoque de salud pública que se haga frente al cáncer. Las oficinas de farmacia españolas ofrecen, en tanto que centros sanitarios de acceso público, una oportunidad extraordinaria de divulgar y actuar en este sentido. Más de dos millones de personas pasan cada día por las 21.500 farmacias españolas, al frente de las cuales están profesionales sanitarios perfectamente cualificados, entre otras materias, en salud pública.

Tal como se ha comentado, el cambio en los hábitos de fumar en los varones ha condicionado un descenso en la incidencia del cáncer de pulmón en los varones (no así en las mujeres, cuya cuota de fumadoras activas está alcanzando el de los varones en España). Por lo tanto, una primera

estrategia de prevención es la de facilitar el abandono del tabaquismo, si es preciso con ayuda farmacológica.

Por lo que se refiere a la modificación del estilo de vida, lamentablemente no son tan claras las medidas a adoptar y, sobre todo, algunos de tales cambios son bastante complicados de implementar. Por ejemplo, unos hábitos alimentarios no se cambian de un día para otro, ni una persona modifica el nivel de su actividad física de forma repentina. Con todo, la reiteración sistemática de los mensajes, junto con las explicaciones pertinentes suelen acabar dando frutos, aunque a medio o largo plazo. En cualquier caso, recomendar la realización de actividad física regular, ingerir dietas ricas en frutas y verduras, reducir el consumo del alcohol y evitar fumar son mensajes que, no por tópicos, dejan de tener un impacto muy positivo en la salud de la población, no solo ayudando a reducir la incidencia y mortalidad por cáncer, sino también las de otras enfermedades (cardiovasculares, metabólicas, etc.).

Por otra parte, en el caso de algunas neoplasias inducidas por virus, la utilización de algunas vacunas, concretamente contra la hepatitis B o contra diferentes tipos del virus del papiloma (VPH), administradas a poblaciones determinadas permite reducir el riesgo de aparición del hepatocarcinoma en poblaciones endémicas, o del carcinoma de cérvix de forma más amplia, respectivamente.

Además del papel preventivo, la prestación de los servicios personalizados de seguimiento farmacoterapéutico por el farmacéutico optimiza los resultados terapéuticos y ayuda a prevenir la incidencia de eventos adversos y de interacciones farmacológicas. Aunque lo más habitual es que la administración de los tratamientos o *ciclos* de quimioterapia antineoplásica se hagan en un medio hospitalario – para monitorizar directamente la respuesta del paciente y atender de forma inmediata cualquier posible complicación clínica – la inmensa mayoría de los pacientes con cáncer retorna a continuación a sus domicilios y, en gran parte, vuelven a realizar su vida cotidiana. Esto implica que las instrucciones dadas por parte del oncólogo en el hospital tienen que ser estrictamente seguidas por el paciente, aunque pueden ir complementadas con otras del médico de atención primaria, relativas a los cuidados y precauciones cotidianas así como a la prescripción de cualquier tratamiento de continuación o complementario, y con las del farmacéutico a la hora de realizar el correspondiente control en la dispensación de la

misma y, en general, en el seguimiento farmacoterapéutico en el ámbito de la oficina de farmacia.

Es importante instruir al paciente acerca de los signos y síntomas de los efectos adversos más relevantes del tratamiento, no solo para facilitar su racionalización por el paciente sino también para que éste sea capaz de identificarlos y, en su caso, comunicarlos al oncólogo para la adopción de las medidas pertinentes en cada caso.

De nada sirve el diagnóstico más certero y la prescripción del régimen farmacológico más idóneo, si el paciente no colabora cumpliendo estrictamente las indicaciones recibidas. Por ello, es especialmente relevante vigorizar desde la oficina de farmacia dicho comportamiento colaborador del paciente, controlando con la debida discreción la adherencia mediante preguntas sobre la evolución de los síntomas y el registro de las fechas de dispensación de los medicamentos, así como cualquier otra información de carácter sanitario que voluntariamente quiera aportar el paciente como complemento de lo anterior.

Para un adecuado seguimiento farmacoterapéutico es imprescindible controlar la dispensación de los medicamentos, incluso de aquellos dispensados en otras oficinas de farmacia y/o prescritos por otros médicos para otras indicaciones. No solo debe considerarse el riesgo potencial de interacciones, sino también la posible interferencia con análisis clínicos y la existencia de contraindicaciones o precauciones que deben adoptarse para evitar problemas serios. Para ello, es especialmente recomendable en este tipo de pacientes la oferta de un *SPD* (servicio personalizado de dispensación).

El ejercicio físico moderado – siempre a la medida de la capacidad del paciente – puede ayudar a mejorar su calidad de vida y superar algunas de las limitaciones autoimpuestas por el mismo. Igualmente, realizar determinadas actividades de carácter lúdico, como el baile o la música, mejora el estado psicológico. Como ocurre con otras enfermedades, el cáncer es un claro ejemplo de que la participación en grupos o sociedades de pacientes y familiares puede resultar de gran ayuda, facilitando la obtención de información especializada y como apoyo psicológico tanto al paciente como a la familia y cuidadores.

Aunque hay tratamientos específicos, la forma más habitual de prevenir la mucositis oral y sus complicaciones es mediante una higiene bucal escrupulosa y si el paciente manifiesta dolor, puede hacer enjuagues con anestésicos tópicos

(lidocaína, benzocaína) o recurrir a comprimidos de disolución oral o geles que los contengan. Las sustancias demulcentes y los analgésicos orales como la bencidamina también pueden aliviar parcialmente las molestias. Para minimizar las molestias al comer, debe recomendarse a los pacientes con estomatitis tomar alimentos blandos o triturados y evitar los alimentos muy calientes, ácidos o muy condimentados y las bebidas gaseosas. Si la ingesta es reducida, la dieta debe incluir alimentos con alto contenido en proteínas (huevo, queso, pollo), grasas (nata, mantequilla) e hidratos de carbono (miel).

Hay una serie de medidas que pueden ayudar al paciente a controlar las náuseas, tales como seguir una dieta blanda y poco condimentada, y distribuir la ingesta de agua y alimentos en pequeñas

porciones a lo largo del día. Igualmente, la diarrea puede ser relativamente común, incluso tras la finalización del ciclo antineoplásico. La primera opción es adecuar la dieta y la ingesta de líquido para no contribuir al proceso y compensar la pérdida hídrica. El paciente debe evitar los lácteos y los alimentos grasos y especiados, los ricos en fibra y los flatulentos, la cafeína (o teína) y las bebidas con gas. Por el contrario, son recomendables el arroz, la manzana o el plátano, pollo, pavo o pescado hervido o asado, patatas cocidas, huevos o yogur natural desnatado. Las verduras se debe comer siempre guisadas (las envasadas son una buena opción). Debe insistirse en la necesidad de ingerir una cantidad adecuada de líquido (agua, té desteinado, sopas, gelatinas) y, si fuera necesario, soluciones de rehidratación oral.

Bibliografía

- **Ajithkumar TV, Barrett A.** Cancer prevention. En: Ajithkumar T, Barrett A, Hatcher H, Cook N (eds.). Oxford Desk Reference: Oncology. Oxford: Oxford University Press; **2011. pp. 18-22.**
- **Barnadas Molins A.** Epidemiología y biología celular del cáncer. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. pp. 1-22.**
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visitada el 23 de mayo de 2012).
- **Cuéllar Rodríguez S.** Introducción a la química de los medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; **Madrid, 1996. pp. 247-305.**
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos. Aspectos generales. Antineoplásicos activos sobre el ADN (I): agentes electrofílicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 23-42.**
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos activos sobre el ADN (II): agentes intercalantes, inhibidores de las topoisomerasas y desnaturalizantes. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 43-54.**
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos antimetabolitos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 55-70.**
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos activos sobre los reguladores celulares. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 71-96.**
- **Cuzick J, Sestak I, Cella D, et al.** Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; **9 (12): 1143-8.**
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Introducción a la terapéutica oncológica. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 175-88.**
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Fármacos biológicos antineoplásicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 121-46.**
- **Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zaraur H, Kalinski P, Ferrone S.** Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; doi:10.3322/caac.20132.
- **Mina LA, Sledge GW.** Rethinking the metastatic cascade as a therapeutic target. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; **8: 325-32.**
- **Núñez Parrilla M.** Antineoplásicos activos sobre factores hormonales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; **2011. p. 97-120.**
- **Sánchez MJ, Payer T, de Angelis R, Lañarraga N, Capocaccia R, Martínez C.** Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; **21 (Suppl. 3): ii30-6.**
- **Sausville EA, Longo DL.** Principios del tratamiento del cáncer. En: Harrison. *Principios de medicina interna*. Vol. 1. 17.ª ed. española. McGraw-Hill Interamericana; **2009; pp. 514-32.**

Vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH)

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

La infección anogenital por el virus del papiloma humano (VPH) constituye una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Aunque la mayoría de las infecciones siguen un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de otros cánceres anogenitales, de la cavidad oral y de la orofaringe.

La vacunación frente VPH es una estrategia preventiva primaria altamente eficaz y segura contra el cáncer de cuello de útero, pero no elimina la necesidad de seguir aplicando a las mujeres vacunadas un programa de prevención secundaria.

Hasta la fecha en la realidad clínica se utilizan 2 vacunas; una bivalente frente a los tipos del VPH 16/18 y otra tetravalente frente a los tipos virales 6/11/16/18, ambas demuestran que estas vacunas son seguras, inmunogénicas y altamente eficaces en la prevención no sólo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en las vacunas, sino también en la prevención de las lesiones precursoras inmediatas al carcinoma invasivo de cuello de útero.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección persistente de ciertos genotipos del VPH. Se ha demostrado que el cáncer de cuello uterino es en realidad una secuela a largo plazo de una infección no resuelta por ciertos genotipos del VPH de transmisión sexual.

Los VPH son virus ADN de doble cadena y de pequeño tamaño (aproximadamente 8.000 pares de bases) que conviven con la especie humana. La infección por el VPH representa una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la población y existen más de 150 diferentes tipos virales identificados que expresan un tropismo característico.

Algunos tipos del VPH son cutaneotrópicos (1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65) y se aíslan frecuentemente en las verrugas cutáneas y plantares, y en otras afecciones cutáneas. Otro grupo de tipos del VPH son mucosotrópicos (6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73, 54) y se identifican en lesiones neoplásicas y cancerosas, no sólo del cuello uterino sino también de la vagina, la vulva, el ano y el pene. Finalmente, un último grupo de tipos del VPH se aísla indistintamente en tejidos y lesiones cutáneas o mucosas (2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72) y su asociación con lesiones malignas está menos establecida.

Las lesiones neoplásicas del tracto anogenital como la neoplasia intraepitelial de vulva (VIN), vagina (VaIN), pene (PIN) y ano (AIN) están ocasionalmente asociadas a los VPH «benignos» o de «bajo riesgo», como los tipos 6 y 11, pero más frecuentemente a los VPH típicamente carcinogénicos o de «alto riesgo» oncogénico, como los tipos 16, 18, 45 y 31. Se han aislado más de 35 tipos de VPH en lesiones neoplásicas del tracto anogenital.

Historia natural del virus

La incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero han disminuido significativamente en los países con programas de detección precoz de esta enfermedad. Sin embargo sigue siendo el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres jóvenes y una importante causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo.

Tanto las mujeres como los varones pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por el VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal.

Socialmente, pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población que ejerce la prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La prevalencia de ADN del VPH está asociada a la edad. Generalmente, la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responde al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. Sin embargo

en las edades medias de la vida la prevalencia del ADN del VPH es muy baja.

El grupo de VPH asociados con un alto riesgo neoplásico (unos 15 tipos virales) tiende a establecer infecciones persistentes. La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses aunque las infecciones por VPH de tipo 16 o 18 pueden incluso persistir hasta 16-24 meses.

La infección persistente por VPH oncogénicos es el primer requisito para la carcinogénesis cervical. Otros cofactores (ambientales o congénitos) pueden modular la persistencia y/o la progresión neoplásica. Entre los más conocidos están: las deficiencias inmunitarias adquiridas o congénitas, factores hormonales endógenos (hormonas esteroideas) o exógenos (anticoncepción oral), otras infecciones de transmisión sexual, consumo de tabaco, y quizás algunos componentes de la dieta.

La exposición al VPH también se ha asociado a otro tipo de cánceres. Existe una alta prevalencia de cánceres del canal anal con presencia de ADN del VPH. También se ha asociado la exposición al VPH con la aparición de cáncer de vulva, sobre todo en mujeres menores de 50 años. En varones el cáncer de pene muestra marcadores virales en un 75% de los casos. Así mismo el VPH está también implicado en la etiología de una fracción pequeña de los casos de cáncer de cavidad oral y orofaringe.

Vacunas frente al VPH

La infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. La infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción variable de otros cánceres anogenitales y de la cavidad oral, sobre todo los genotipos 16 y 18. Por tanto, la existencia de una vacuna que prevenga la infección persistente por los genotipos más comunes podría reducir sustancialmente la morbimortalidad y los costes sanitarios asociados al cáncer de cérvix, sus lesiones precursoras y las verrugas genitales.

La vacuna tetravalente frente al VPH fue aprobada en la Unión Europea para la prevención de lesiones cervicales de alto grado, carcinoma cervical, lesiones displásicas vulgares de alto grado y verrugas genitales externas casualmente asociadas a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, mientras que la vacuna bivalente fue aprobada para la prevención de lesiones causadas por los VPH 16 y 18.

En ningún caso, en los estudios que se han

realizado para la vacuna tetravalente, ha habido evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH para los cuales las mujeres fueron PCR positivos previos a la vacunación, es decir personas ya infectadas; es decir la vacuna no presenta ningún efecto terapéutico.

Mediante el uso de sistemas de expresión celulares o microbianos se han podido sintetizar cápsides virales vacías del VPH que son presentadas al sistema inmune, el cual es capaz de sintetizar anticuerpos eficaces contra el VPH.

Las vacunas profilácticas se componen de proteínas L1 específicas de cada genotipo viral, obtenidas por biotecnología, que se autoensamblan formando VLP (*virus-like particles*, partículas similares al virus del papiloma humano) y que, dada la ausencia de material genético, carecen por completo de riesgo infeccioso.

Pauta de Vacunación

- Vacuna bivalente: Se administra de forma intramuscular en tres dosis (pauta 0, 1,6 meses) a mujeres entre 10 y 25 años. Si se requiere una pauta alternativa, puede administrarse la segunda dosis entre 1 y 2,5 meses tras la primera y la tercera dosis puede administrarse entre 5 y 12 meses.
- Vacuna tetravalente: Se administra forma intramuscular en tres dosis (0, 2,6) a mujeres y varones a partir de los 9 años de edad. En caso de necesitar otra pauta debe tenerse en cuenta que entre la primera y la segunda dosis debe haber un periodo mínimo de un mes y entre la segunda y la tercera de tres meses. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año.

No se ha establecido la necesidad de dosis de recuerdo para ninguna de las dos vacunas. Según se ha establecido la vía de administración es la vía intramuscular y el lugar de elección es la región deltoidea del brazo.

Los ensayos realizados con estas dos vacunas demuestran que ambas son inmunogénicas y altamente eficaces en la prevención de la infección cervical persistente, prevención de la neoplasia intraepitelial cervical y del adenocarcinoma in situ, precursores de adenocarcinoma invasivo de cuello uterino.

En el caso de la vacuna tetravalente también se ha podido demostrar en los estudios que es altamente eficaz en la prevención de las verrugas genitales o condilomas y de las neoplasias avanzadas vulgares y vaginales.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA VACUNA BIVALENTE DEL VLP16/18 Y DE LA VACUNA TETRAVALENTE DEL VLP 6/11/16/18.

CARACTERÍSTICAS	VACUNA	
	BIVALENTE	TETRAVALENTE
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®
Principio activo	VLP: 16,18 (20 y 20µg)	VLP: 16,18,6,11 (20, 40, 40 y 20 µg)
Volumen total de dosis	0,5ml	0,5 ml
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Conservación	Entre +2°+8°	Entre +2°+8°
Indicaciones preventivas	Infección por el VPH 16/18, ASCUS, CIN, CIS, AIS, Cáncer de cérvix	Infección por VPH 6/11/16/18, ASCUS, CIN, CIS, AIS, Cáncer de cérvix, Cáncer vulvar, vaginal y lesiones precursoras, Condilomas/verrugas genitales
Otras posibles indicaciones preventivas	Cáncer anal, vulvar, vaginal y lesiones precursoras	Cáncer anal, y lesiones precursoras, papilomatosis laringea juvenil recurrente.

Efectos adversos

Dentro de los efectos secundarios de ambas vacunas, los que con más frecuencia se producen son los síntomas locales (dolor, hinchazón y enrojecimiento) en el punto de inyección aunque por lo general son muy bien toleradas.

Los efectos sistémicos más frecuentes son la cefalea, fatiga, molestias gastrointestinales, o picor cutáneo aunque son de breve duración y autolimitados por norma general.

Inmunogenicidad y eficacia en los estudios

Al ser los VPH virus de transmisión sexual, la población diana prioritaria de los programas de vacunación contra el VPH para conseguir el máximo potencial preventivo debería corresponderse con niñas antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales.

Se ha presentado estudios donde existe una alta seroconversión y valores de anticuerpos en sangre contra el VPH en niñas vacunadas entre los 9-10 años. Estos datos apoyan la eficacia de ambas vacunas para la prevención de la infección del VPH.

Así mismo en estudios con ambas vacunas se ha podido demostrar una alta efectividad y tolerancia de las mismas. En el caso de la vacuna tetraivalente, en mujeres entre 16 a 26 años el índice de seroconversión anti-VPH en todos sus genotipos

ha sido muy alto. De igual manera en el grupo de mujeres de 24 a 45 años, las cifras fueron también muy significativas. En el caso de la vacuna bivalente los ensayos clínicos efectuados también demostraron una alta seroconversión anti-VPH en los genotipos 16 y 18 produciendo la prevención adecuada ante una infección por VPH.

Con respecto a la efectividad tanto en la vacuna tetraivalente y bivalente se han realizado ensayos clínicos controlados en fase II y III, aleatorizados, doble ciego con resultados más que contrastados. En el caso de la vacuna tetraivalente, tanto en el grupo comprendido de mujeres de 16 a 26 años, como el grupo comprendido en mujeres de 24 a 45 años se ha demostrado una eficacia muy significativa. En el caso de la vacuna bivalente también se han obtenido resultados satisfactorios para la prevención de la infección por VPH.

Al mismo tiempo que las vacunas bivalentes y tetraivalentes protegen de los serotipos 16 y 18 y serotipos 6/11/16/18 respectivamente, los estudios sugieren que esta vacuna también tiene reacción cruzada con otros serotipos y también podría proteger contra otros serotipos potencialmente patógenos, como por ejemplo los serotipos 45 y 52.

Otro grupo de prioritario para la vacunación contra el VPH sería el compuesto por mujeres adolescentes y adultas jóvenes con edades de hasta 25 años.

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES

- Documento de Consenso 2008 de las Sociedades Científicas españolas. Vacunas profilácticas frente al VPH.
 1. Niñas de 9 a 14 años. Máximo prioridad por su máximo potencial preventivo, ya que no ha habido exposición previa al VPH.
 2. Mujeres de 25 años. Alta prioridad por evidencia de alto potencial preventivo. Se ha de hacer especial hincapié en aquellas mujeres jóvenes sin relaciones sexuales previas, aquellas que han tenido relaciones sexuales pero no han estado expuestas al VPH, aquellas que han estado expuesta al VPH pero no a los genotipos de la vacunación o en aquellas que son VPH positivo pero pueden tener una protección cruzada. Podría reducirse también la transmisión, reinfección y persistencia del VPH.
 3. Mujeres mayores de 26 años. La vacunación debe individualizarse, aunque la vacuna no está contraindicada para este grupo de edad, los resultados de eficacia e inmunogenicidad no protegen de la reinfección en un alto porcentaje de casos.
 4. Varones. En el momento actual no tiene indicación de vacunación. En la actualidad se están analizando los resultados de los ensayos sobre la eficacia frente a la transmisión, la infección persistente, las verrugas genitales y las lesiones peneanas y anales. En un futuro este puede ser un punto clave para la salud pública, ya que se disminuiría considerablemente las infecciones por VPH.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. El pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el acuerdo alcanzado en la Comisión de Salud Pública que proponía incluir la vacunación sistemática de las niñas en una única

cohorte, entre los 11 y 14 años de edad, y que se empezó a desarrollar en todas las comunidades autónomas a partir de finales de 2010.

- La vacuna frente al VPH ha sido incluida en todos los calendarios vacunales de las comunidades autónomas. Queda pendiente de recomendar la vacunación para los hombres.

CONCLUSIONES

1. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) constituye una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en la población sexualmente activa.
2. Ciertos genotipos del VPH están asociados con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de otros cánceres anogenitales, de la cavidad oral y de la orofaringe.
3. Tanto las mujeres como los varones pueden ser portadores asintomáticos y la transmisión se suele llevar a cabo por relaciones sexuales.
4. La vacunación frente VPH es una estrategia preventiva primaria altamente eficaz y segura contra el cáncer de cuello de útero.
5. En el mercado existen dos vacunas contra el VPH: una bivalente frente a los tipos del VPH 16/18 y otra tetravalente frente a los tipos virales 6/11/16/18.
6. Las vacunas VPH profilácticas deberían utilizarse de forma prioritaria en los grupos de edad previos a la adquisición de la mayoría de las infecciones, cuando la mayor parte de las mujeres no ha estado expuestas a infecciones por el VPH.
7. Los estudios ha demostrado que las vacunas son seguras, inmunogénicas y altamente eficaces en la prevención no sólo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en las vacunas, sino también en la prevención de las lesiones precursoras inmediatas al carcinoma invasivo de cuello de útero

Referencias

- **Guías Clínicas Fisterra.** Guía clínica de papiloma virus. <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/papilomavirus>. Última actualización 4/1/2012.
- **Cortesa J, Vilaplanab E, et al.** Human papilloma virus vaccine and screening for cervical cancer. *Prog Obstet Ginecol.* 2009; **52(6)**: 361-9.
- **Castellsagué X, San Martín, et al.** Impact of the human papilloma virus (HPV) quadrivalent (types 6/11/16/18) vaccine in HPV-associated diseases in Spain. *Prog Obstet Ginecol.* 2008; **51(9)**: 520-30.
- **Castellsagué X, Bosch FX.** Vacunas frente al virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; **26 Supl 1**: 65-77.
- **Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al.** Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007; **57(1)**: 7-28.

Nuevos principios activos en España

Medicamentos de uso humano con nuevos principios activos autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o, en su caso, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUN NO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA. Se reseñan los medicamentos de uso humano que han recibido una recomendación favorable para su autorización oficial, pero que aún no han sido comercializados.

Principio activo	Medicamento	Laboratorio	Autorización	Indicación autorizada	Huérfano
Aclidinio, bromuro	Bretaris/Eklira	Almirall	24/05/2012	EPOC	
Amifampridina	Firdapse	Biomarin	23/12/2009	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)	Sí
Axitinib	Inlyta	Pfizer	24/05/2012	Carcinoma de células renales	
Azilsartán	Ipreziv	Takeda	15/12/2011	Hipertensión arterial	
Belatacept	Nulojix	BristolMyers-Squibb	17/06/2011	Prevención del rechazo en trasplante renal	
Bromfenaco	Yellox	Croma	18/05/2011	Dolor oftalmológico postoperatorio	
Catumaxomab	Removab	Fresenius	20/04/2009	Ascitis maligna	
Catridecacog	NovoThirteen	Novo Nordisk	24/05/2012	Deficiencia congénita de Factor XIII	
Condrocitos autólogos (ChondroCelect)	ChondroCelect	Tigenix	05/10/2009	Reparación del cartílago de la rodilla	
Conestat alfa	Ruconest	Pharming Group	28/10/2010	Angioedema hereditario	
Dapagliflozina	Forxiga	BristolMyers-Squibb/ AstraZeneca	19/04/2012	Diabetes mellitus tipo 2	
Degarelix	Firmagon	Ferring	17/02/2009	Cáncer avanzado de próstata	
Dexmedetomidina	Dexdor	Orion	21/07/2011	Sedación en UCI	
Eribulina	Halaven	Eisai	01/01/2011	Cáncer de mama	
Estiripentol	Diacomit	Biocodex	04/11/2007	Epilepsia mioclónica juvenil	Sí
Everolimús	Votubia	Novartis	02/09/2011	Astrocitoma	Sí

NUEVOS FÁRMACOS

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

¹ Comercializado como Ellaone®, como anticonceptivo de emergencia.

NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN ESPAÑA (2012)

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012

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

- A. **Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar.
- B. **Novedad molecular:** Incorpora variaciones significativas en la estructura molecular y/o en el mecanismo de acción,
- C. **Novedad toxicológica:** Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar.

- D. **Novedad físico-química:** Mejora las características farmacocinéticas, con incidencia potencial o demostrada en las condiciones de uso y en la respuesta del paciente:
- E. **Novedad económico-técnica:** Mejora algún aspecto farmacoeconómico y/o farmacotécnico:

VALORACIÓN DE LA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO

Es importante indicar que se valora el **grado de innovación**; es decir, lo que aporta de nuevo o de mejora sobre lo disponible), **no el grado de utilidad terapéutica**. Todos los medicamentos no innovadores tienen utilidad terapéutica, en tanto que su autorización por las autoridades sanitarias implica han demostrado rigurosamente su eficacia, su seguridad, su calidad y las condiciones de uso (incluyendo la información contenida en la ficha técnica, o sumario de características del medicamento, y el prospecto). Por tanto, la valoración que se hace se refiere a la incorporación, en el grado que se determine, de algún elemento innovador con respecto a otros medicamentos autorizados previamente para iguales o similares indicaciones terapéuticas o, en su caso, cubriendo la ausencia de éstas.

Asimismo, debe considerarse que ésta es una evolución que se practica coincidiendo con la comercialización inicial del medicamento. Se trata, por consiguiente, de una **valoración provisional** de la innovación realizada en función de la **evidencia clínica públicamente disponible hasta ese momento**, lo que no prejuzga, en ningún caso, el potencial desarrollo de nuevas indicaciones clínicas ni la posible aparición de aspectos desfavorables (efectos adversos graves previamente desconocidos, interacciones, etc.).

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

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

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

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

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

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012, POR GRUPOS TERAPEÚTICOS

Grupo terapéutico	Principio activo	Medicamento	Laboratorio
A. Tracto alimentario y metabolismo	Linagliptina	Trajenta	Boehringer Ingelheim
	Prucaloprida	Resolor	Shire
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	Apixabán	Eliquis	Bristol Myers Squibb
	Ticagrelor	Brilique	Astra Zeneca
D. Terapia dermatológica	Sinecatequinas	Veregen	Juste
G. Terapia genitourinaria y hormonas sexuales	Corifolitropina alfa	Elonva	Schering Plugh
J. Terapia antiinfecciosa sistémica	Telaprevir	Incivo	Janssen Cilag
L. Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	Abiraterona	Zytiga	Janssen Cilag
	Belimumab	Benlysta	Glaxo Smith Kline
N. Sistema nervioso	Asenapina	Sycrest	Lundbeck
V. Varios	¹⁸ F Fluorodopa	Dopacis	IBA Molecular

MEDICAMENTOS CON NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA DURANTE 2012, POR LABORATORIOS

Laboratorio	Principio activo	Medicamento
AstraZeneca	Ticagrelor	Brilique
Boehringer Ingelheim	Linagliptina	Trajenta
BristolMyersSquibb	Apixabán	Eliquis
GlaxoSmithKline	Belimumab	Benlysta
IBA Molecular	¹⁸ F Fluorodopa	Dopacis
Janssen Cilag	Abiraterona	Zytiga
	Telaprevir	Incivo
Juste	Sinecatequinas	Veregen
Lundbeck	Asenapina	Sycrest
ScheringPlugh	Corifolitropina alfa	Elonva
Shire	Prucaloprida	Resolor

PRUCALOPRIDA▶ **RESOLOR® (Shire)****ESTREÑIMIENTO CRÓNICO**

Posiblemente no haya función corporal alguna que sea más variable y esté más sujeta a las influencias externas que la defecación, cuyas características varían considerablemente en función de la edad, la fisiología, la dieta y las influencias sociales y culturales. El control de la motilidad intestinal es esencialmente neurohormonal y local, aunque la evacuación de los contenidos intestinales – defecación – es controlada de forma voluntaria.

El estreñimiento 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 los 60 y 80 años.

En la Unión Europea la incidencia general del estreñimiento oscila entre un 5% y un 15% de la población. España 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 esta desproporción son múltiples y van desde la predisposición biológica de la mujer (factores hormonales, embarazo y multiparidad) y su estilo de vida más sedentario (la mujer practica menos deporte que el hombre), hasta unos hábitos dietéticos generalmente 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 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.

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 alterante.

En el 95% de la población, la frecuencia de los movimientos intestinales oscila entre 3 y 21 semanales. Esto varía 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.

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. Por tanto el estreñimiento hay que considerarlo como un síntoma que debe reunir una serie de parámetros arbitrarios para ser considerado como tal:

El estreñimiento no es en sí mismo una enfermedad sino más bien un síntoma en el que pueden estar implicados diversos factores etiológicos; de hecho, es frecuentemente multifactorial, pudiendo ser consecuencia de trastornos neurológicos, sistémicos, o del empleo de medicamentos. 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 junto a laxantes osmóticos.

Los *trastornos de la defecación* son generalmente son debidos a disfunción en el suelo de la pelvis o del esfínter anal. 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 (rectoceles, descenso del periné, etc.) son 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.

Finalmente, el *estreñimiento con tránsito intestinal enlentecido* es especialmente común en mujeres jóvenes con evacuaciones poco frecuentes (una vez a la semana o menos). Esta circunstancia 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.

Si se trata de un estreñimiento leve, la primera opción terapéutica pasa por la adopción de medidas higiénicas relacionadas con un estilo de vida saludable, 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 acostumar al intestino a evacuar a una misma hora. Se debe adoptar una disposición anatómica adecuada en el inodoro y dado que la más fisiológica 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. Puede realizarse un pequeño esfuerzo pero deben evitarse las tensiones excesivas.

Igualmente, es muy recomendable una modificación de la dieta, ingiriendo una mayor cantidad de líquidos y alimentos vegetales con mayor proporción de residuos (fibra). 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, por lo general, de manera sintomática. Los medicamentos utilizados para tratar el estreñimiento se agrupan bajo la denominación de laxantes o cárticos, 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. Sin embargo, ninguno de los actualmente disponibles cumplen todas las características mencionadas:

- Incrementadores de la masa (bolo) intestinal (ispágula, metilcelulosa, etc.)
- Emolientes (suavizantes).
- Lubrificantes del contenido fecal (docusato, parafina).
- Agentes osmóticos (derivados de azúcares, como lactulosa o lactitol, y sales de magnesio y sodio; macrogol, glicerol).
- Estimulantes de la mucosa intestinal (bisacodilo, fenolftaleína, antraquinonas).
- Fármacos que contrarrestan la acción de otros fármacos responsables de un estreñimiento yatrógeno (como la metilnaltrexona, que contrarresta el efecto astringente de los analgésicos opiáceos).

Los pacientes que no respondan adecuadamente a la terapia con fibra, deberían iniciar un tratamiento con laxantes osmóticos, tales como la leche de magnesia, sorbitol, lactulosa o macrogol. Los estimulantes del colon tales como el bisacodilo o los derivados antraquinónicos (sen, etc.) y los agentes procinéticos, se suelen reservar para pacientes con estreñimiento severo que

no respondan a la fibra o a los laxantes osmóticos. Los **procinéticos** forman un amplio grupo, las ortopramidas, que solo aparentemente es homogéneo. Su cabeza de serie es la metoclopramida y actúan bloqueando los receptores serotoninérgicos de tipo 5-HT₄ y, algunas de ellas, también los receptores D dopaminérgicos, aunque esto último se asocia con un mayor riesgo de reacciones extrapiramidales.

Los pacientes con impactación fecal, deberán ser tratados con maniobras manuales de eliminación de las heces o, si es necesario, con enemas. Los episodios subsiguientes de impactación pueden ser prevenidos incrementando la ingesta de fibra y utilizando cuidadosamente laxantes para inducir los movimientos intestinales regulares.

En casos muy resistentes de estreñimiento, se ha utilizado la inyección de toxina botulínica en la musculatura puborrectal, puede ser eficaz en pacientes con trastornos de la defecación con participación de los músculos del suelo de la pelvis. Por último, la cirugía está reservada a los casos de estreñimiento refractario a otros tratamientos.

ACCIÓN Y MECANISMO

La prucaloprida es un agente agonista selectivo de los receptores 5-HT₄ 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-HT₄ 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.

La prucaloprida muestra una gran afinidad y selectividad hacia los receptores 5-HT₄ de la serotonina, sin que produzca efectos significativos, con las concentraciones alcanzadas con las dosis terapéuticas, sobre el resto de receptores serotoninérgicos, colinérgicos, do-

paminérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos, opioides, de motilina, taquicinina NK o de colecistocinina A. La activación de dichos receptores a nivel digestivo incrementa el peristaltismo intestinal, reduciendo el tiempo de tránsito gastrointestinal y colónico.

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.

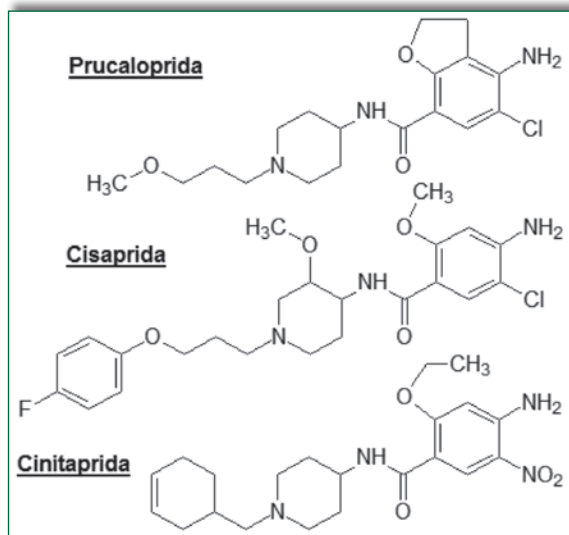
El principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas motoras del plexo mientérico es la acetilcolina, mientras que el principal neurotransmisor inhibitorio es el óxido nítrico. A su vez, existen diversas interneuronas que producen reflejos inhibitorios o excitatorios sobre las neuronas motoras mediante 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 D₂. 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-HT₃ produce un efecto similar a la dopamina con inhibición de la liberación de acetilcolina, mientras que el estímulo de receptores de tipo 5-HT₄ 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-HT₄ y las últimas modulan la sensibilidad vía receptores 5-HT₃, mientras que los 5-HT₄ 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-HT₄ sobre los eferentes primarios.

ASPECTOS MOLECULARES

Químicamente, se trata de la 4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-N-[1-(3-metoxipropil)-4-piperidinil]-7-benzofurancarboxamida. Está estrechamente relacionada con otras ortopramidas agonistas selectivos de receptores 5-HT₄, como la cinitaprida y, en especial, con la cisaprida.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la prucaloprida en la indicación autorizada han sido adecuadamente demostradas mediante tres ensayos clínicos prospectivos de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo. El PRU-INT-6 (Tack, 2009) fue realizado en Europa, sobre un total de 713 pacientes, mientras que los otros dos se lleva-

ron a cabo en Estados Unidos, el PRU-USA-11 (Camilleri, 2008), con 620 pacientes, y el PRU-USA-13 (Quigley, 2009), con 641.

En los tres estudios los pacientes estudiados fueron hombres y mujeres con estreñimiento crónico, definido por la realización de dos o menos deposiciones a la semana durante los seis meses previos al estudio; además las deposiciones tenían que tener una consistencia muy dura y el paciente experimentar la sensación de evacuación incompleta o dificultades durante la defecación durante al menos un 25% de las ocasiones.

Un 88% de los pacientes era mujeres y un 12% varones; el 86% tenía menos de 65 años y el 90% eran de raza caucásica, con una mediana de peso de 67 kg. La duración mediana del estreñimiento estaba entre 20 y 26 años; un 40% de los pacientes no tenían deposiciones inducidas espontáneamente, 34% solo tenía una a la semana y otro 24% dos. El 85% tomaban regularmente laxantes, a pesar de lo cual un 83% consideraba que el efecto obtenido era inadecuado.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a unos de los siguientes grupos de tratamiento: prucaloprida 2 mg/24 h (Pru-2), prucaloprida 4 mg/24 h (Pru-4) o placebo (Pbo), durante 12 semanas, pudiendo utilizar bisacodilo como laxante de rescate. Como variable primaria de eficacia se estableció el porcentaje de pacientes que alcanzó el nivel de al menos 3 deposiciones espontáneas completas por semana, valorada a las 4 y a las 12 semanas. Como variables secundarias se determinaron: tiempo transcurrido hasta la primera deposición espontánea desde el inicio del tratamiento, número medio de deposiciones espontáneas por semana, uso adicional de laxantes (bisacodilo) y calidad de vida (*Patient Assessment of Constipation – Quality of life: PAC-QOL*).

Los resultados agrupados obtenidos en los tres estudios muestran una proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico (al menos tres deposiciones espontáneas completas por semana) al cabo de cuatro semanas en el 27,8% (23,7-32,1%) con 2 mg de prucaloprida (Pru-2) y en el 30,0% (26,6-37,4%) con Pru-4, frente al 10,5% (9,9-11,5%) con placebo; al final del estudio (semana 12), estos valores fueron del 23,6% (19,5-28,9%) con Pru-2 y del 24,7% (23,5-28,9%), frente al 11,3% (9,6-13,0%) con placebo. En todos

los casos, las diferencias entre los tratamientos con prucaloprida y placebo fueron estadísticamente significativas.

Al considerar los resultados por género, los respectivos porcentajes a las cuatro semanas fueron en mujeres del 29,3% con Pru-2 y del 30,3% con Pru-4, frente al 10,0% con placebo, mientras que en varones fueron del 17,2% (Pru-2)¹ y 28,4% (Pru-4), frente a 15,4% con placebo. A las doce semanas, los porcentajes para las mujeres fueron del 24,4% tanto para Pru-2 como para Pru-4, frente a 10,7% con placebo, mientras que en varones fueron del 17,6% (Pru-2)² y 27,2% (Pru-4), frente al 16,9% con placebo.

En cuanto a las variables secundarias, los resultados mostraron unos porcentajes que experimentaron al menos un aumento de una deposición espontánea completa a la semana del 48,1% (41,0-56,5%) con Pru-2 y del 51,7% (46,0-58,8%) con Pru-4, frente al 23,3% (20,9-25,5%) con placebo, a las 4 semanas; mientras que a las 12 semanas estos resultados fueron del 43,1% (38,1-50,3%) con Pru-2 y del 47,0% (44,1-51,1%) con Pru-4, frente al 24,6% (20,9-27,5%) con placebo.

Por su parte, los valores del tiempo transcurrido hasta experimentar la primera deposición espontánea completa oscilaron entre 32,5 y 113,0 h con Pru-2 y entre 25,0 y 49,5 h con Pru-4, mientras que con placebo variaron entre 297 y 493 h. Por otro lado, la reducción del número semanal de comprimidos de bisacodilo (laxante de rescate) fue de 0,7-1,1 con Pru-2 y de 0,6-1,0 con Pru-4, frente a 0-0,2 con placebo.

Finalmente, la mejora media del índice de calidad observado en los tres estudios, utilizando una escala de 4 puntos, fue de 0,89 (Pru-2) y 0,91 (Pru-4), frente a 0,37 puntos con placebo. De igual manera, los porcentajes de pacientes que experimentaron a las cuatro semanas una mejora de al menos 1 punto en esta variable fueron del 45,3% (42,6-53,5%) con Pru-2 y del 45,9% (44,6-51,2%) con Pru-4, frente al 21,3% (18,5-22,3%) con placebo. A las 12 semanas, los correspondientes valores fueron del 44,0% (43,5-47,1%) con Pru-2 y del 45,3% (44,4-47,8%) con Pru-4, frente al

22,2% (21,8-26,0%) con placebo.

En una extensión en abierto de los tres estudios anteriores (Camilleri, 2010) se hizo un seguimiento de hasta 24 meses, con evaluaciones trimestrales, se observó que el 40-50% de los pacientes no utilizaron laxantes adicionales y pasaron de índices de calidad (0 es el ideal y 4 es el peor estado de estreñimiento) al final de los estudios controlados de 2,40 puntos con Pru-2, 2,39 con Pru-4 y de 2,93 con placebo, al tratamiento continuado en abierto con prucaloprida con índices medios de 1,95 a los tres meses, 1,74 a los 9 meses y de 1,67 a los 18 meses.

En cuanto a la seguridad clínica de la prucaloprida, los eventos adversos más comunes fueron la cefalea (11,3% con prucaloprida vs. 10,5% con placebo), náuseas (8,6 vs. 6,9%), diarrea (6,0 vs. 3,15), vómitos (3,1 vs. 2,2%) y mareos (2,5 vs. 1,7%). Fueron menos frecuentes con prucaloprida que con placebo el dolor abdominal (6,5 vs. 8,3%) y la flatulencia (3,3 vs. 3,5%). La incidencia de eventos adversos graves a las 12 semanas de tratamiento fue del 2,1 vs. 1,9%, y la tasa de discontinuación alejando eventos adversos fue del 7,1 vs. 2,8%. No se observaron efectos significativos sobre el intervalo QT ni otros sectores del electrocardiograma.

ASPECTOS INNOVADORES

La prucaloprida es un agente agonista selectivo de los receptores 5-HT₄ 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. La estimulación de los receptores 5-HT₄ de la serotonina presentes en el plexo mientérico, músculo liso y células secretoras del tracto digestivo 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.

Se dispone de tres ensayos clínicos controlados con placebo, con un diseño idéntico, que han demostrado de forma clara la eficacia del fármaco en la indicación autorizada, en con-

¹ Diferencia estadísticamente no significativa con el placebo.

² Diferencia estadísticamente no significativa con el placebo.

diciones de seguridad. Concretamente, mejora los síntomas asociados al estreñimiento crónico, incrementando el número de deposiciones normales completas, reduciendo la consistencia de las heces y el esfuerzo defecatorio. También reduce el consumo adicional de laxantes estimulantes (como el bisacodilo), si bien el efecto es muy modesto en este aspecto (0,6-1,1 vs. 0-0,2 comprimidos/semana).

Los datos clínicos indican tasas de respuesta a las cuatro semanas de tratamiento del 28% (dosis de 2 mg) y 30% (4 mg), frente a un 11% con placebo; estos porcentajes descienden ligeramente a las 12 semanas: 24-25% frente a 11%. Aunque estas tasas de respuesta están muy lejos de ser espectaculares, en general se considera que cualquier diferencia de 10 puntos porcentuales (10%) con el placebo es clínicamente relevante.

Se observa un efecto diferencial 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.

Aunque los estudios clínicos son metodológicamente satisfactorios, no obstante existen algunos puntos discutibles. Por ejemplo, un 17% del total de pacientes incluidos en los ensayos consideraban adecuada la respuesta a su actual tratamiento laxante, antes de recibir la prucaloprida, motivo por el cual deberían haber sido excluidos del estudio. En cualquier caso, no parece que esta cuestión modifique sustancialmente el sentido de los resultados globales obtenidos.

Otro aspecto relevante es que el fármaco fue capaz de mantener su efecto durante periodos prolongados, de al menos dos años. En este sentido, en el estudio abierto de extensión de los ensayos clínicos controlados se observó que menos del 3% de los pacientes abandonaron el tratamiento durante los tres primeros meses por falta de eficacia. Esto supone la aparente ausencia de desarrollo de tolerancia farmacológica en tratamientos prolongados.

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 fármacos 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 durante los ensayos clínicos controlados 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.

En definitiva, una opción terapéutica nueva para mujeres con estreñimiento crónico inadecuadamente controlado con laxantes estimulantes o de otro tipo, con tasas muy moderadas de eficacia clínica (apenas llega al 30% de las pacientes, frente a un 11% con placebo), pero que se mantiene durante periodos prolongados y que presenta un perfil de seguridad bastante favorable. A todo ello hay que añadir una cómoda administración única diaria por vía oral.

Bibliografía

- Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008; **358(22)**: 2344-54.
- Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; **32(9)**: 1113-23.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visitada el 23 de mayo de 2012).
- European Medicines Agency. *European Public Assessment Report (EPAR)*. Resol. EMA/680206/2009; **EMA/H/C/1012**. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 23 de mayo de 2012).
- Frampton JE. *Prucalopride Drugs*. 2009; **69(17)**: 2463-76.
- Liu LW. Chronic constipation: current treatment options. *Can J Gastroenterol*. 2011; **25 Suppl B**: 22B-28B.
- Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; **22(9)**: 991-8.
- NICE technology appraisal guidance 211. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. Diciembre 2010.
- Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; **29(3)**: 315-28.
- Rabasco A, Raposo C. Estreñimiento y laxantes. Diarrea y antidiarreicos. En *Avances en Farmacología del Aparato Digestivo y Oncología*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2004; pp. 89-144.
- Tack J. Current and future therapies for chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; **25(1)**: 151-8.
- Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*. 2009; **58(3)**: 357-65.

VALORACIÓN

PRUCALOPRIDA △ RESOLOR (Shire)

Grupo Terapéutico (ATC): A03AE. TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO. Fármacos para alteraciones funcionales intestinales: serotoninérgicos.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las cuales los laxantes no proporcionan un alivio inmediato.	
Valoración global: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.	♣ ♣
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar, con posibilidad de asociar con otros tratamientos actualmente en vigor. Útil en cuadros refractarios a los tratamientos actuales y con efectos sobre la calidad de vida de los pacientes.	↑

COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO		
Fármaco	DDD ³	Coste anual (€)
Prucaloprida	2 mg	1.253,51 €

³ Dosis Diaria Definida (según la OMS)

Nuevos fármacos en el mundo

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO, DURANTE EL AÑO 2012

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Aleglitazar	<i>Roche</i>	Reducción del riesgo cardiovascular en diabetes tipo 2. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Amitifadina (EB-1010, DOV-21947)	<i>Euthymics Bioscience</i>	Amitifadina es un "triple inhibidor de la recaptación", que inhibe la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina y ha mostrado un potencial efecto antidepresivo en modelos animales, en los estudios preclínicos.
Amyvid (florbetapir F 18)	<i>Eli Lilly/Avid Radiopharmaceuticals</i>	Amyvid (florbetapir F 18) es un agente de diagnóstico radiactivo usado para visualizar imágenes cerebrales de placas beta-amiloides en pacientes que están siendo evaluados de enfermedad de Alzheimer y otras causas de deterioro cognoscitivo.
Atopaxar	<i>Eisai</i>	Atopaxar es un inhibidor del receptor activado por proteasa-1 (PAR-1), que ha demostrado efectos antiplaquetarios y antitrombóticos sin prolongación del tiempo de sangrado en modelos experimentales preclínicos y en ensayos de fase II.
Avatrombopag	<i>Eisai</i>	Avatrombopag es un nuevo fármaco agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-R), que estimula la producción de plaquetas y que se encuentra en fase III de ensayos clínicos para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica
BI-201335	<i>Boehringer Ingelheim</i>	BI-201335 es un potente inhibidor selectivo de la proteína del virus de la hepatitis C serina proteasa NS3/NS4A que ha iniciado recientemente los estudios clínicos de fase III.
Cobicistat	<i>Gilead</i>	Es un agente farmacomejorador o "impulsor", que aumenta los niveles en sangre de determinados inhibidores de la proteasa, incluidos atazanavir y darunavir, a fin de permitir la administración de una dosis diaria.
Dalcetrapib	<i>Roche</i>	Dalcetrapib se enfoca al tratamiento de dislipidemia. Se encuentra finalizando los ensayos clínicos.
Dolutegravir	<i>ViiV Healthcare/Shionogi</i>	Dolutegravir es un inhibidor experimental (ensayo SPRING-1, un estudio de fase 2b) de la integrasa. A diferencia de otros fármacos de su misma clase, dolutegravir se toma una vez al día y no requiere potenciación, características favorables que se añaden a la potente y rápida eficacia virológica y su actividad frente a cepas del VIH resistentes a los inhibidores de la integrasa de primera generación (raltegravir y elvitegravir).
Edoxabán	<i>Daiichi Sankyo</i>	Edoxabán es un anticoagulante oral de toma única diaria que inhibe directamente el factor Xa. Se está desarrollando a nivel global como potencial nuevo tratamiento para la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular y para el tratamiento y prevención de tromboembolismo venoso recurrente.

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL MUNDO... (continuación)

FÁRMACOS	LABORATORIO	COMENTARIOS
Imetelstat	<i>Geron Corporation</i>	Imetelstat (GRN163L), es un fármaco inhibidor de la telomerasa, estudiado en pacientes con cánceres refractarios, sólidos avanzados.
Mavoglurant (AFQ056)	<i>Novartis</i>	Mavoglurant es un antagonista metabotrópico del receptor 5 del glutamato (mGluR5), que se encuentra en fase II de desarrollo para el tratamiento de la discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson.
MM-121	<i>Merrimack Pharmaceuticals</i>	El MM-121 es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano destinado a combatir las células cancerosas con sobreexpresión o amplificación del receptor ErbB3 (o HER3). En la actualidad, el MM-121 se encuentra en fase I de desarrollo clínico.
Ocrelizumab	<i>Roche</i>	Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína CD20 que marca linfocitos B activados. Los datos de un estudio fase II con ocrelizumab en pacientes afectados por esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR), la forma clínica más frecuente de esta patología, muestran una significativa eficacia contra la enfermedad; los resultados obtenidos son indicativos de una alta probabilidad de éxito del programa de fase III.
Orteronel (TAK-700),	<i>Takeda</i>	Es un potente y selectivo inhibidor no esteroídico del enzima 17-alfa-hidroxilasa/17,20-liasa, que está en estudio como fármaco que inhibe la síntesis de andrógenos. Se está estudiando en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración química
Perampanel	<i>Eisai</i>	Perampanel es un antagonista de los receptores de glutamato de tipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) muy selectivo y no competitivo que ha demostrado poseer una amplia variedad de efectos anti-convulsivos en estudios de fase II y III.
Ponatinib	<i>ARIAD Pharmaceuticals</i>	Ponatinib, también conocido como AP24534, es un nuevo múltiple inhibidor de la quinasa (TKI) por vía oral. El objetivo principal de ponatinib es BCR-ABL, una tirosina quinasa anormal que es el sello distintivo de las enfermedades como la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA).
Ruxolitinib	<i>Novartis</i>	Los resultados de los dos estudios fase III demuestran los efectos positivos del inhibidor de la quinasa Janus (JAK) en investigación, INC424 (ruxolitinib) en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis, una neoplasia hematológica con opciones limitadas de tratamiento.
TG101348	<i>Sanofi-Aventis</i>	TG101348 es un potente inhibidor oral de la JAK-2 (quinasas Janus), desarrollado para el tratamiento de pacientes afectados por enfermedades mieloproliferativas, como la esplenomegalia mieloide (o mielofibrosis primitiva).

TERAPIAS AVANZADAS

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA o *Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP*) ofrecen nuevos e innovadores tratamientos para las enfermedades. Están basados en la terapia génica, la terapia celular somática o la ingeniería tisular. El marco legal para las ATMP en la Unión Europea está establecido en la *Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products*¹ que asegura el libre movimiento de estas medicinas dentro de la Unión Europea y el acceso a los mercados. La regulación (EC) n° 1394/2007 también establece el nuevo *Comité en Terapias avanzadas (CAT)*², cuya responsabilidad fundamental consiste en preparar un proyecto de opinión sobre cada nueva solicitud de medicamento de terapia avanzada planteada a la Agencia Europea de Medicamentos, antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la misma adopte una opinión definitiva sobre la concesión, modificación, suspensión o revocación de una autorización de comercialización para el medicamento en cuestión.

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Capa de células autólogas de mucosa oral sobre una membrana de colágeno	Uretroplastia	Ingeniería tisular combinada	27/04/2012
Suspensión de células autólogas CD34+ formuladas en solución para liberación intramiocárdica	Tratamiento para la mejora de la función cardíaca en pacientes con angina refractaria e isquemia crónica miocárdica	Ingeniería tisular	27/04/2012
Una mezcla de células dendríticas autólogas (DC) pulsadas con una 3 proteína no estructural (NS3), fragmento de virus de hepatitis C y células T activadas	Tratamiento de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C	Terapia celular somática	13/03/2012
Células hematopoyéticas autólogas CD34+ transducidas con vector lentiviral codificador del gen humano beta-A-T87Q-globina	Tratamiento de la beta-talasemia mayor e intermedia y la anemia de células falciformes	Terapia génica	11/01/2012
Células hematopoyéticas autólogas CD34+ transducidas con vector lentiviral codificador del gen humano ABCD1	Tratamiento de la adrenoleucodistrofia cerebral en la infancia	Terapia génica	11/01/2012
Concentrado de células mononucleares autólogas de médula ósea (BM-MNC)	Tratamiento de la función cardíaca y calidad de vida en pacientes con isquemia cardíaca postaguda MI y enfermedad cardíaca crónica	Ingeniería tisular	07/11/2011
Células autólogas CD4+T dirigidas a células que presentan epitopos limitados clase II	Tratamiento de enfermedades autoinmunes con inmunidad específica MHC limitada: esclerosis múltiple, diabetes tipo I, etc.	Terapia celular somática	23/11/2011

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

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

PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS (Cont.)			
Medicamento	Indicación	Clasificación	Fecha
Células madre CD133+ derivadas de médula autóloga	Tratamiento de la función cardíaca y calidad de vida en pacientes con isquemia cardíaca postaguda MI y crónica y después de MI	Ingeniería tisular	07/11/2011
Células antólogas dendríticas (DCs) compuestas de DCs antólogas maduras electroincorporadas con antólogas RCC IVT RNA y CD40L IVT RNA sintéticas	Tratamiento del carcinoma renal avanzado	Terapia celular somática	25/10/2011
Células madre mesenquimales autólogas	Tratamiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica para mejorar la capacidad en el ejercicio de NYHA clase II y III en pacientes que reciben terapia estándar	Ingeniería tisular no combinada	20/09/2011
Médula ósea alogénica derivada de células osteoblásticas	Tratamiento de fallos en la curación (no unión o unión retrasada) de fracturas óseas	Ingeniería tisular no combinada	01/07/2011
Células autólogas mesenquimales (MSC) de origen cardiovascular	Tratamiento de los síntomas del fallo cardíaco crónico para mejorar la capacidad en el ejercicio de NYHA clases II y III en pacientes que reciben terapia estándar.	Ingeniería tisular no combinada	29/07/2011
Hígado adulto humano heterólogo derivado de células progenitoras	Tratamiento de enzimopatías congénitas del hígado	Terapia celular somática no combinada	05/05/2011

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

¹ <http://www.ema.europa.eu/htms/general/contacts/CAT/CAT.html>

¹ <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/cat.htm>

NUEVOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

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

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (EMEA)

Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Células madre heterólogas humanas de hígado	Tratamiento del fallo hepático agudo	Fresenius Medical Care Deutschland GmbH	D: 26/04/2012
1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4 d] pirimidin-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-ona	Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica	Nexus Oncology Ltd.	D: 26/04/2012
Proinsulina metionina humana recombinante	Tratamiento de la retinitis pigmentosa	ProRetina Therapeutics, S.L.	D: 26/04/2012
Pomalidomida	Tratamiento de la esclerosis sistémica	Celgene Europe Limited	D: 26/04/2012
(E)-2,4,6-trimetoxistiril-3-carboximetilamino-4-metoxibenzil-sulfona	Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos	JJGConsultancy Ltd	D: 26/04/2012
Halofuginona	Tratamiento de la distrofia muscular deDuchenne	Biological Consulting Europe Ltd	D: 26/04/2012
Vosaroxin	Tratamiento de la leucemia mieloide aguda	Sunesis Europe Ltd	D: 26/04/2012
N-hidroxi-4-(3-metil-2-(S)-fenil-butirilamino) benzamida	Tratamiento de la neurofibromatosis tipo 2	Sirius Regulatory Consulting Limited	D: 26/04/2012
Factor VIII pegilado recombinante	Tratamiento de la Hemofilia A	Novo Nordisk A/S	D: 26/04/2012
Pasireotido <i>Signifor</i>	Tratamiento de la enfermedad de Cushing	Novartis Europharm Ltd	D: 08/10/2009 A: 24/04/2012

NUEVAS DESIGNACIONES Y AUTORIZACIONES DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (FDA)			
Medicamento	Indicación	Laboratorio	Decisión Fecha* Designación (D)/ Autorización(A)
Alisertib	Tratamiento del linfoma de células T	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	D: 14/05/2012
Histidina	Tratamiento de la enfermedad de Menkes	Stephen G. Kaler, M.D.	D: 14/05/2012
Eptifibatida e Iloprost	Tratamiento de la púrpura	Thrombologic	D: 20/05/2012
Eribulin	Tratamiento del sarcoma avanzado de tejidos blandos	Eisai, Inc.	D: 14/05/2012
Golimumab	Tratamiento de la sarcoidosis	Janssen Biotech, Inc.	D: 21/05/2012
Proteína de fusión recombinante ligada al factor IX de coagulación con albúmina	Tratamiento de la deficiencia congénita de factor IX (hemofilia B)	CSL Behring, LLC	D: 27/05/2012
Sirolimus sobre una matriz implantable de colágeno	Prevención de la fístula arteriovenosa (AV) o fallo del injerto en pacientes que reciben hemodiálisis o se están preparando para recibirla	Vascular Therapies, LLC	D: 10/05/2012
Tejido cutáneo	Tratamiento de pacientes hospitalizados con defectos complejos de piel resultantes de quemaduras que requieren escisión y trasplante.	Stratatech Corporation	D: 21/05/2012
Glucarpidasa <i>Voraxaze</i>	Tratamiento de pacientes con riesgo de toxicidad por metrotexato	BTG International Inc.	D:19/08/2003 A: 17/01/2012
Ivacaftor <i>Kalydeco</i>	Tratamiento de fibrosis quística en pacientes con una mutación G551D en el gen CFTR	Vertex Pharmaceuticals	D:12/06/2006 A: 31/01/2012

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

PUBLICACIONES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS

A) Instituciones y redes españolas

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

– INSTITUTO DE ENFERMEDADES RARAS:
http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras_presentacion.jsp

– CIBERER (CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS):
http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras_presentacion.jsp

INSTITUTO DE MAYORES Y SERVICIOS SOCIALES (IMSERSO, MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD):
http://www.imserso.es/imserso_01/index.htm

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER)
www.enfermedades-raras.org

– ASOCIACIONES DE PACIENTES EN ESPAÑA:
http://www.feder.org.es/asociaciones_listado.php

B) Instituciones y redes europeas

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

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jsenabled=true

COMISIÓN EUROPEA: WEB OFICIAL DE LA COMISIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL).
http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm

ORPHANET: PORTAL DE INFORMACIÓN OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL).
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

EURORDIS: FEDERACIÓN EUROPEA DE ASOCIACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS (ESPAÑOL).
<http://www.eurordis.org/es>

C) Otras instituciones y redes internacionales

FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA, ESTADOS UNIDOS). APARTADO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (INGLÉS):
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

PHARMACEUTICALS & MEDICAL DEVICES AGENCY. AGENCIA DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS, DE JAPÓN (INGLÉS):
<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>

Nuevos medicamentos en España

DESCRIPCIÓN

A02BC: ANTIULCEROSOS: INHIBIDORES DE LA BOMBA DE POTASIO/HIDROGENIONES

PANTOPRAZOL

Medicamentos:

PANTOPRAZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A.)

6857939	R	EFG	40 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES	18,42 €
6857915	R	EFG	40 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES	9,21 €

Cardo Mariano, Extracto Hidroalcohólico	0,10 ml
Manzanilla Comun, ExtrHidroalcohólico	0,10 ml
Melisa, Extracto Hidroalcohólico	0,20 ml
Comino De Prado, Extracto Hidroalcohólico	0,10 ml
Regaliz, Extracto Hidroalc	0,10 ml
Celidonia, Extracto Hidroalc	0,10 ml
Menta, Extracto Hidroalcohólico	0,05 ml

Medicamentos:

6880333	EXO	GOTAS ORALES 50 ML	18,95 €
6880340	EXO	GOTAS ORALES 100 ML	34,95 €
6880326	EXO	GOTAS ORALES 20 ML	9,95 €

A03AE: FÁRMACOS SEROTONINÉRGICOS

PRUCALOPRIDA

Medicamentos:

Δ RESOLOR (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA)

6659465	R	CPD	1 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	62,51 €
6659472	R	CPD	2 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	96,16 €

A12AX: COMBINACIONES DE CALCIO CON OTROS FÁRMACOS

CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL

Medicamentos:

CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL NORMON EFG (NORMON)

6652275	R	EFG	1500 MG/400 UI 60 COMPRIMIDOS MASTICABLES	8,02 €
---------	---	-----	---	--------

A03AX: OTROS FÁRMACOS PARA ALTERACIONES FUNCIONALES

IBEROGAST (HEEL ESPAÑA)

COMPOSICIÓN: POR 1 MILILITRO

Angelica, Extracto Hidroalcohólico	0,10 ml
Carraspique Blanco, Extracto Hidroalcohólico	0,15 ml

A13AA: TÓNICOS

GINSENG (PANAX GINSENG)

Medicamentos:

ARKOCAPSULAS GINSENG (ARKOPHARMA)

6865477	EXO	300 MG 50 CAPSULAS	13,50 €
6865484	EXO	300 MG 100 CAPSULAS	22,90 €

SIGLAS EMPLEADAS

Situación legal y condiciones de dispensación:

- R:** Dispensación bajo Receta médica normal.
- P:** Psicotropo (Anexo I del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).
- A:** Psicotropo (Anexo II del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).
- E:** Estupefaciente.

Condiciones de conservación de la presentación:

- FR:** Presentación de obligada conservación en Refrigerador.

Características especiales:

- ECM:** Medicamento de Especial Control Médico.
- TLD:** Medicamento de dispensación Renovable.

H: Medicamento de Uso Hospitalario.

DH: Medicamento Diagnóstico Hospitalario.

DIHSC: Dispensación hospitalaria, sin cupón precinto.

Calificación con Respecto al SNS:

- AR:** Aportación Reducida (10%, hasta un máximo de 4,13 €).
- EXO:** Medicamento excluido de la oferta de la Seguridad Social (no dispensable con cargo a la Seguridad Social).

EFG: Medicamento Genérico.

CPD: Cupón precinto diferenciado.

CPD 75: Visado de inspección mayores de 75 años.

△ Medicamento con principio activo nuevo.

DESCRIPCIÓN (Continuación)

B01AC: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCL. HEPARINA)

ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA)

Medicamentos:

ACIDO ACETILSALICILICO ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A.)
6813720 R TLD 100 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,45 €

EPOPROSTENOL

Medicamentos:

DYNOVASE EFG (GEBRO PHARMA)
6745915 R H EFG 0.5 MG 1 VIAL 50 ML 94,55 €

B05BA: SOLUCIONES PARA NUTRICIÓN PARENTERAL

OLIMEL N9 (BAXTER)

COMPOSICIÓN: POR 100 MILILITROS

Alanina, 824,00 mg
Aspartico,Acido, 165,00 mg
Glucos, Monohidrato, 12,10 G
Leucina, 395,00 mg
Histidina, 340,00 mg
Prolina, 340,00 mg
Glicina, 395,00 mg
Isoleucina, 284,00 mg
Treonina, 284,00 mg
Arginina, 558,00 mg
Glutamico,Acido, 284,00 mg
Lisina, 448,00 mg
Serina, 225,00 mg
Valina, 364,00 mg
Aceite de Oliva (Olea Europaea), 3,20 g
Aceite de Soja (Glycine Soja), 0,80 g
Fenilalanina, 395,00 mg
Metionina, 284,00 mg
Tirosina, 15,00 mg
Triptofano, 95,00 mg

Medicamentos:

6855065 R H EXO BOLSA TRIPLE EUMLSION 4 X 2000 ML 84,30 €

C03CA: DIURÉTICOS DE TECHO ALTO: SULFAMIDAS, SOLAS

TORASEMIDA

Medicamentos:

TORASEMIDA RATIO EFG (RATIOPHARM)
6651049 R TLD AR EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS 3,08 €

C09CA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, SÓLOS

CANDESARTAN

Medicamentos:

CANDESARTAN ALTER EFG (ALTER)
6738535 R AR EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS 20,97 €
6738702 R AR EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS 15,56 €
6738764 R AR EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS 14,27 €
CANDESARTAN APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)
6797839 R AR EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS 15,56 €
6797723 R AR EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS 6,01 €
CANDESARTAN COMBIX EFG (COMBIX S.L.)
6879382 R AR EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS 15,56 €
6871386 R AR EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS 20,97 €
CANDESARTAN TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)
6760529 R AR EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS 15,56 €
6760406 R AR EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS 6,01 €
6760468 R AR EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS 14,27 €
6760581 R AR EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS 20,97 €

VALSARTAN

Medicamentos:

VALSARTAN PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS)
6828373 R AR EFG 320 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 32,78 €
6828274 R AR EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8,20 €
6828465 R AR EFG 160 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 16,39 €

C09DA: ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II CON DIURETICOS

CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L.)
6796405 R EFG 16/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS 15,56 €
6880609 R EFG 16/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS 15,56 €
CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)
6760635 R EFG 8/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS 7,79 €

IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON)
6836637 R EFG 300/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 19,37 €

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamentos:

VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA)
6868300 R EFG 320/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 23,96 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

J01CA: PENICILINAS DE AMPLIO ESPECTRO

AMOXICILINA

Medicamentos:

AMOXICILINA ARDINE EFG (REIG JOFRE)				
6751602	R	EFG	750 MG 24 COMPRIMIDOS	3,12 €
6751596	R	EFG	750 MG 12 COMPRIMIDOS	2,89 €

J01MA: QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS: FLUOROQUINOLONAS

LEVOFLOXACINO

Medicamentos:

LEVOFLOXACINO CINFA EFG (CINFA)				
6885505	R	EFG	500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	19,62 €
LEVOFLOXACINO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)				
6639252	R	EFG	500 MG 10 COMPR RECUB	19,62 €

L01BC: ANTIMETABOLITOS: ANÁLOGOS DE LA PIRIMIDINAS

CITARABINA

Medicamentos:

CITARABINA ACCORD (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)				
6824337	R	H	500 MG 1 VIAL 5 ML	17,55 €
6824320	R	H	100 MG 1 VIAL 1 ML	4,84 €

GEMCITABINA

Medicamentos:

GEMCITABINA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)				
6825372	R	H	EFG 2 G 1 VIAL POLVO	136,44 €

L01DB: ANTRACICLINAS Y PRODUCTOS RELACIONADOS

DOXORUBICINA

Medicamentos:

DOXORUBICINA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)				
6771754	FR	R	DH CPD AR 10 MG 1 VIAL SOLUCION 5 ML EFG	4,26 €
6771761	FR	R	DH CPD AR 50 MG 1 VIAL SOLUCION 25 ML EFG	21,37 €
6771778	FR	R	DH CPD AR 200 MG 1 VIAL SOLUCION 100 ML EFG	85,50 €

L01XA: OTROS CITOSTÁTICOS: DERIVADOS DE PLATINO

CARBOPLATINO

Medicamentos:

CARBOPLATINO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)				
6678954	R	DH	CPD AR EFG 50 MG VIAL 5 ML	11,93 €
6678978	R	DH	CPD AR EFG 450 MG VIAL 45 ML	107,34 €
6678961	R	DH	CPD AR EFG 150 MG VIAL 15 ML	35,78 €

CISPLATINO

Medicamentos:

CISPLATINO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)				
6830482	R	H	EFG 100 MG 1 VIAL 100 ML	34,87 €
6733721	R	H	EFG 10 MG 1 VIAL 10 ML	3,48 €

L02BG: ANTAGONISTAS HORMONALES: INHIBIDORES ENZIMATICOS

EXEMESTANO

Medicamentos:

EXEMESTANO CINFAMED EFG (CINFA)				
6852989	R	AR	EFG 25 MG 30 COMPRIMIDOS	96,66 €

L04AA: INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

MICOFENOLICO, ACIDO

Medicamentos:

MICOFENOLATO MOFETILO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)				
6036273	R	DH	EFG EC 500 MG 150 COMPRIMIDOS	146,68 €

M01AE: ANTIINFLAMATORIOS: DERIVADOS DE ÁCIDO PROPIONICO

FLURBIPROFENO

Medicamentos:

STREFFEN (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE, S.A.)				
6758205	R	EXO	8,75 MG 16 PASTILLAS PARA CHUPAR	6,99 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

M02AA: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROÍDICOS TÓPICOS

DICLOFENACO (ANTIINFLAMATORIO TOPICO)

Medicamentos:

DICLOFENACO CINFA (CINFA)

6817858 R 1% GEL 60 G 3,12 €

M05BA: BISFOSFONATOS

RISEDRONICO, ACIDO

Medicamentos:

RISEDRONATO SEMANAL NORMON EFG (NORMON)

6880548 R EFG 35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 22,07 €

N02AB: OPIOIDES: DERIVADOS DE FENILPIPERIDINA

FENTANILO (NASAL)

Medicamentos:

INSTANYL (NYCOMED PHARMA S.A.)

6635810 E AR 100 MCG/DOSIS 10 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 1.8 ML 102,09 €
 6635841 E AR 100 MCG/DOSIS 40 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 5 ML 325,01 €
 6635780 E AR 50 MCG/DOSIS 10 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 1.8 ML 102,09 €
 6635872 E AR 200 MCG/DOSIS 40 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 5 ML 325,01 €
 6635803 E AR 50 MCG/DOSIS 40 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 5 ML 325,01 €
 6635858 E AR 200 MCG/DOSIS 10 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 1.8 ML 102,09 €

N02BB: ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS: PIRAZOLONA

METAMIZOL

Medicamentos:

METALGIAL (ERN)

6650868 R 500 MG/ML GOTAS ORALES 20 ML 3,12 €

N02BE: ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS: ANILIDAS

PARACETAMOL

Medicamentos:

PARACETAMOL ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)

6775318 EFG 1G 40 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES 3,12 €

N03AX: OTROS ANTIEPILÉPTICOS

LEVETIRACETAM

Medicamentos:

LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM)

6848555 R AR EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 56,68 €
 6848548 R AR EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 28,33 €
 6846230 R AR EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 56,68 €

N05AH: ANTIPSICÓTICOS: DIAZEPINAS, OXAZEPINAS, TIAZEPINAS

OLANZAPINA

Medicamentos:

OLANZAPINA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6854006 R AR EFG CPD75 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 13,25 €

OLANZAPINA FLAS CINFA EFG (CINFA)

6868959 R AR EFG CPD75 15 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 79,49 €
 6868973 R AR EFG CPD75 20 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 106,00 €

QUETIAPINA

Medicamentos:

QUETIAPINA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)

6799703 R AR EFG CPD75 200 MG 60 COMPRIMIDOS 65,22 €
 6799642 R AR EFG CPD75 300 MG 60 COMPRIMIDOS 97,83 €
 6799550 R AR EFG CPD75 25 MG 6 COMPRIMIDOS 3,11 €
 6799574 R AR EFG CPD75 100 MG 60 COMPRIMIDOS 32,61 €

N06DA: FÁRMACOS CONTRA LA DEMENCIA: ANTICOLINESTERASA

DONEPEZILO

Medicamentos:

DONEPEZILO NORMON EFG (NORMON)

6857830 R DH CPD EFG 5 MG 28 COMPR BUCODISP (BLISTER PVC/PCTFE/AL) 32,63 €
 6857861 R DH CPD EFG 10 MG 28 COMPR BUCODISP (BLISTER PVC/PCTFE/AL) 65,25 €

DONEPEZILO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)

6849392 R DH EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 32,63 €
 6849545 R DH EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 65,25 €

DESCRIPCIÓN (Continuación)

N07BB: FÁRMACOS USADOS EN DEPENDENCIA ALCOHÓLICA

NALTREXONA

Medicamentos:

NALTREXONA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)					
6797631	R	AR	EFG	50 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	13,08 €
6797648	R	AR	EFG	50 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	26,16 €

R06AX: OTROS ANTIHISTAMÍNICOS, USO SISTÉMICO

EBASTINA

Medicamentos:

EBASTINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U.)					
6856802	R		EFG	10 MG 20 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	4,40 €
6856895	R		EFG	20 MG 20 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	8,79 €

LORATADINA

Medicamentos:

LORATADINA COMBIX EFG (COMBIX S.L.)					
6849347	R		EFG	10 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	3,11 €

S01ED: ANTIGLAUCOMA Y MIÓTICOS: BETA-BLOQUEANTES

LATANOPROST /TIMOLOL, MALEATO

Medicamentos:

LATANOPROST/TIMOLOL APOTEX (APOTEX ESPAÑA S.L.)					
6862926	FR	R		COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML	14,33 €

LATANOPROST/TIMOLOL NORMON (NORMON)

6849217 FR R COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML 14,33 €

LATANOPROST/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM)

6856222 FR R COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML 14,33 €

S01EE: ANTIGLAUCOMA ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS

LATANOPROST

Medicamentos:

ARULATAN (BAUSCH & LOMB)

6767504 FR R 0.005% COLIRIO 2.5 ML 12,72 €

V03AE: FÁRMACOS ANTIHIPERPOTASÉMICOS Y ANTIHIPERFOSFATEMICOS

CALCIO,ACETATO

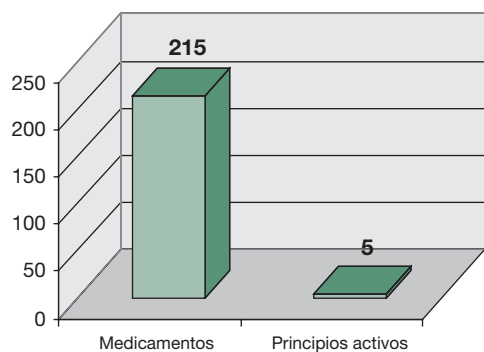
Medicamentos:

ACETATO DE CALCIO RENACARE (RENACARE)

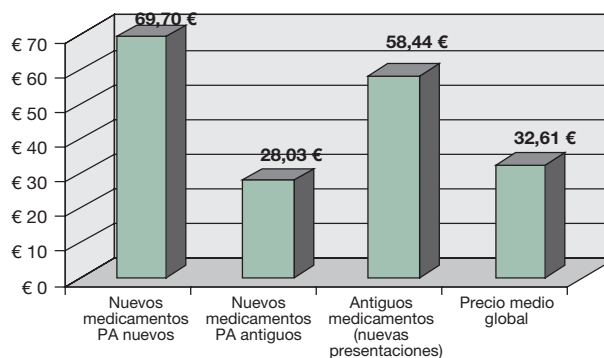
6782040	R	AR		950 MG (240 MG CA) 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	31,02 €
6782033	R	AR		950 MG (240 MG CA) 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	15,52 €
6729229	R	AR		475 MG (120 MG CA) 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	7,76 €

ESTADÍSTICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA (Acumulado anual)

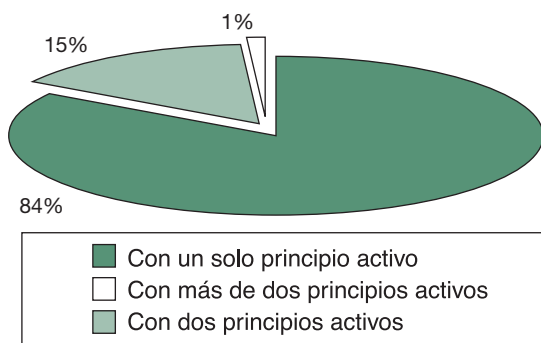
NUEVOS MEDICAMENTOS Y PRINCIPIOS ACTIVOS



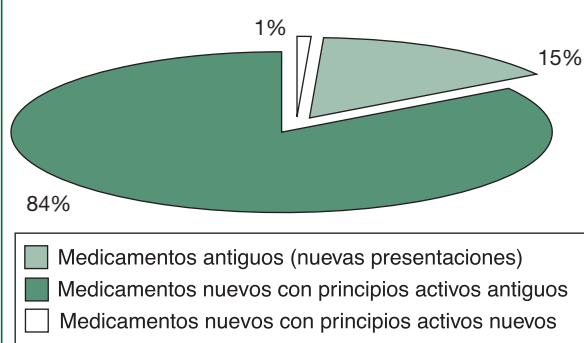
PRECIO MEDIO DE LAS NUEVAS PRESENTACIONES



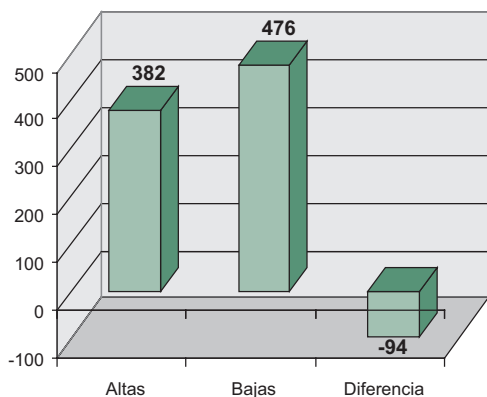
COMPOSICIÓN CUANTITATIVA DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



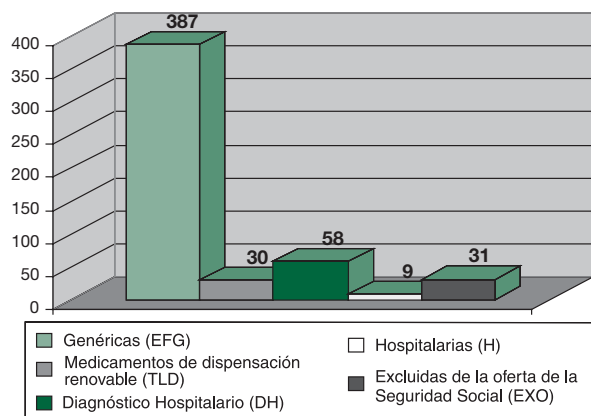
NUEVAS PRESENTACIONES COMERCIALES DE MEDICAMENTOS



ALTAS Y BAJAS DE PRESENTACIONES COMERCIALES



PRESENTACIONES CON CARACTERÍSTICAS ESPECIALES



MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JUNIO 2012)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6729229	ACETATO DE CALCIO RENACARE 475 MG (120 MG CA) 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RENACARE)	V03AE	7,76 €	R	AR
	6782033	ACETATO DE CALCIO RENACARE 950 MG (240 MG CA) 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RENACARE)	V03AE	15,52 €	R	AR
	6782040	ACETATO DE CALCIO RENACARE 950 MG (240 MG CA) 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RENACARE)	V03AE	31,02 €	R	AR
	6813720	ACIDO ACETILSALICILICO ACTAVIS 100 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACTAVIS SPAIN S.A.)	B01AC	1,45 €	R	TLD
NP	6751596	AMOXICILINA ARDINE EFG 750 MG 12 COMPRIMIDOS (REIG JOFRE)	J01CA	2,89 €	R	EFG
NP	6751602	AMOXICILINA ARDINE EFG 750 MG 24 COMPRIMIDOS (REIG JOFRE)	J01CA	3,12 €	R	EFG
NP	6819753	APO-GO PFS 5 MG/ML 5 JERINGAS PRECARGADAS 10 ML (ITALFARMACO)	N04BC	151,75 €	R	CPD AR
	6865477	ARKOCAPSULAS GINSENG 300 MG 50 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	A13AA	13,50 €		EXO
	6865484	ARKOCAPSULAS GINSENG 300 MG 100 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	A13AA	22,90 €		EXO
	6885796	ARKOCAPSULAS ORTOSIFON 250 MG 50 CAPSULAS (ARKOPHARMA)	C03BX	7,49 €		EXO
	6767504	ARULATAN 0.005% COLIRIO 2.5 ML (BAUSCH & LOMB)	S01EE	12,72 €	R	FR
	6867815	ATORVASTATINA EDIGEN EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	C10AA	4,61 €	R	EFG
	6867839	ATORVASTATINA EDIGEN EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	C10AA	9,21 €	R	EFG
	6867853	ATORVASTATINA EDIGEN EFG 40 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	C10AA	18,42 €	R	EFG
	6867884	ATORVASTATINA EDIGEN EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GERMED FARMACEUTICA S.A.)	C10AA	36,84 €	R	EFG
NP	6055779	BOCOUTURE 4 U/0,1 ML 6 VIALES 50 U (MERZ PHARMA)	M03AX	580,65 €	R	H EC
	6738535	CANDESARTAN ALTER EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (ALTER)	C09CA	20,97 €	R	AR EFG
	6738702	CANDESARTAN ALTER EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (ALTER)	C09CA	15,56 €	R	AR EFG
	6738764	CANDESARTAN ALTER EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (ALTER)	C09CA	14,27 €	R	AR EFG
	6797723	CANDESARTAN APOTEX EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	C09CA	6,01 €	R	AR EFG
	6797730	CANDESARTAN APOTEX EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	C09CA	14,27 €	R	AR EFG
	6797754	CANDESARTAN APOTEX EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	C09CA	20,97 €	R	AR EFG
	6797839	CANDESARTAN APOTEX EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	C09CA	15,56 €	R	AR EFG
	6879382	CANDESARTAN COMBIX EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (COMBIX S.L.)	C09CA	15,56 €	R	AR EFG
	6871386	CANDESARTAN COMBIX EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (COMBIX S.L.)	C09CA	20,97 €	R	AR EFG
	6760406	CANDESARTAN TEVA GROUP EFG 4 MG 14 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C09CA	6,01 €	R	AR EFG
	6760468	CANDESARTAN TEVA GROUP EFG 8 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C09CA	14,27 €	R	AR EFG
	6760529	CANDESARTAN TEVA GROUP EFG 16 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C09CA	15,56 €	R	AR EFG

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JUNIO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6760581	CANDESARTAN TEVA GROUP EFG 32 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C09CA	20,97 €	R	AR EFG
	6796405	CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG 16/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (APOTEX ESPAÑA S.L.)	C09DA	15,56 €	R	EFG
	6880609	CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG 16/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (KERN PHARMA)	C09DA	15,56 €	R	EFG
	6760635	CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA GROUP EFG 8/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	C09DA	7,79 €	R	EFG
	6652275	CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL NORMON EFG 1500 MG/400 UI 60 COMPRIMIDOS MASTICABLES (NORMON)	A12AX	8,02 €	R	EFG
	6678954	CARBOPLATINO ACCORD EFG 50 MG VIAL 5 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01XA	11,93 €	R	CPD AR EFG
	6678961	CARBOPLATINO ACCORD EFG 150 MG VIAL 15 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01XA	35,78 €	R	CPD AR EFG
	6678978	CARBOPLATINO ACCORD EFG 450 MG VIAL 45 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01XA	107,34 €	R	CPD AR EFG
	6733721	CISPLATINO ACCORD EFG 10 MG 1 VIAL 10 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01XA	3,48 €	R	H EFG
	6830482	CISPLATINO ACCORD EFG 100 MG 1 VIAL 100 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01XA	34,87 €	R	H EFG
	6824320	CITARABINA ACCORD 100 MG 1 VIAL 1 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01BC	4,84 €	R	H
	6824337	CITARABINA ACCORD 500 MG 1 VIAL 5 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01BC	17,55 €	R	H
NP	6824344	CITARABINA ACCORD 1000 MG 1 VIAL 10 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01BC	28,07 €	R	H
	6880838	DES Loratadina Qualigen EFG 5 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	R06AX	6,79 €	R	EFG
	6817858	DICLOFENACO CINFA 1% GEL 60 G (CINFA)	M02AA	3,12 €	R	
	6857830	DONEPEZILO NORMON EFG 5 MG 28 COMPR BUCODISP (BLISTER PVC/PCTFE/AL) (NORMON)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
	6857861	DONEPEZILO NORMON EFG 10 MG 28 COMPR BUCODISP (BLISTER PVC/PCTFE/AL) (NORMON)	N06DA	65,25 €	R	CPD EFG
	6849392	DONEPEZILO SANDOZ EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	N06DA	32,63 €	R	CPD EFG
	6849545	DONEPEZILO SANDOZ EFG 10 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	N06DA	65,25 €	R	CPD EFG
	6771754	DOXORUBICINA ACCORD EFG 10 MG 1 VIAL SOLUCION 5 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01DB	4,26 €	R	CPD AR EFG FR
	6771761	DOXORUBICINA ACCORD EFG 50 MG 1 VIAL SOLUCION 25 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01DB	21,37 €	R	CPD AR EFG FR

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JUNIO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6771778	DOXORUBICINA ACCORD EFG 200 MG 1 VIAL SOLUCION 100 ML (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01DB	85,50 €	R	CPD AR EFG FR
	6745915	DYNOVASE EFG 0.5 MG 1 VIAL 50 ML (GEBRO PHARMA)	B01AC	94,55 €	R	H EFG
	6856802	EBASTINA TEVA EFG 10 MG 20 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEVA PHARMA S.L.U.)	R06AX	4,40 €	R	EFG
	6856895	EBASTINA TEVA EFG 20 MG 20 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (TEVA PHARMA S.L.U.)	R06AX	8,79 €	R	EFG
	6852989	EXEMESTANO CINFAMED EFG 25 MG 30 COMPRIMIDOS (CINFA)	L02BG	96,66 €	R	AR EFG
	6825372	GEMCITABINA ACCORD EFG 2 G 1 VIAL POLVO (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L01BC	136,44 €	R	H EFG
	6880340	IBEROGAST GOTAS ORALES 100 ML (HEEL ESPAÑA)	A03AX	34,95 €		EXO
	6880326	IBEROGAST GOTAS ORALES 20 ML (HEEL ESPAÑA)	A03AX	9,95 €		EXO
	6880333	IBEROGAST GOTAS ORALES 50 ML (HEEL ESPAÑA)	A03AX	18,95 €		EXO
NP	6830550	INSTANYL 50 MCG 6 UNIDOSIS PULVERIZADOR NASAL (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	61,26 €	E	AR
NP	6830536	INSTANYL 100 MCG 6 UNIDOSIS PULVERIZADOR NASAL (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	61,26 €	E	AR
NP	6830543	INSTANYL 200 MCG 6 UNIDOSIS PULVERIZADOR NASAL (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	61,26 €	E	AR
	6635780	INSTANYL 50 MCG/DOSIS 10 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 1.8 ML (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	102,09 €	E	AR
	6635803	INSTANYL 50 MCG/DOSIS 40 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 5 ML (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	325,01 €	E	AR
	6635810	INSTANYL 100 MCG/DOSIS 10 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 1.8 ML (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	102,09 €	E	AR
	6635841	INSTANYL 100 MCG/DOSIS 40 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 5 ML (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	325,01 €	E	AR
	6635858	INSTANYL 200 MCG/DOSIS 10 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 1.8 ML (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	102,09 €	E	AR
	6635872	INSTANYL 200 MCG/DOSIS 40 DOSIS PULVERIZADOR NASAL 5 ML (NYCOMED PHARMA S.A.)	N02AB	325,01 €	E	AR
	6836637	IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG 300/25 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	C09DA	19,37 €	R	EFG
	6862926	LATANOPROST/TIMOLOL APOTEX COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML (APOTEX ESPAÑA S.L.)	S01ED	14,33 €	R	FR
	6849217	LATANOPROST/TIMOLOL NORMON COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML (NORMON)	S01ED	14,33 €	R	FR
	6856222	LATANOPROST/TIMOLOL RATIOPHARM COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML (RATIOPHARM)	S01ED	14,33 €	R	FR
	6853771	LEVETIRACETAM JUSTE 250 MG 60 SOBRES GRANULADO RECUBIERTO (JUSTE)	N03AX	28,33 €	R	AR

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JUNIO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6854013	LEVETIRACETAM JUSTE 500 MG 60 SOBRES GRANULADO RECUBIERTO (JUSTE)	N03AX	56,68 €	R	AR
	6854211	LEVETIRACETAM JUSTE 750 MG 60 SOBRES GRANULADO RECUBIERTO (JUSTE)	N03AX	85,02 €	R	AR
	6854235	LEVETIRACETAM JUSTE 1000 MG 60 SOBRES GRANULADO RECUBIERTO (JUSTE)	N03AX	113,35 €	R	AR
	6854228	LEVETIRACETAM JUSTE 1000 MG 30 SOBRES GRANULADO RECUBIERTO (JUSTE)	N03AX	56,68 €	R	AR
	6846230	LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG 1000 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
	6848548	LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG 250 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	N03AX	28,33 €	R	AR EFG
	6848555	LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG 500 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	N03AX	56,68 €	R	AR EFG
	6885505	LEVOFLOXACINO CINFA EFG 500 MG 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (CINFA)	J01MA	19,62 €	R	EFG
	6639252	LEVOFLOXACINO SANDOZ EFG 500 MG 10 COMPR RECUB (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	J01MA	19,62 €	R	EFG
	6849347	LORATADINA COMBIX EFG 10 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	R06AX	3,11 €	R	EFG
NP	6788837	MEDIKINET 5 MG 30 CAPSULAS LIBERACION PROLONGADA (JUSTE)	N06BA	13,99 €	P	
	6650868	METALGIAL 500 MG/ML GOTAS ORALES 20 ML (ERN)	N02BB	3,12 €	R	
	6828137	METFORMINA QUALIGEN EFG 850 MG 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (QUALIGEN S.L.)	A10BA	2,17 €	R	AR EFG
	6036273	MICOFENOLATO MOFETILO ACCORD EFG 500 MG 150 COMPRIMIDOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	L04AA	146,68 €	R	EFG EC
	6797631	NALTREXONA ACCORD EFG 50 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	N07BB	13,08 €	R	AR EFG
	6797648	NALTREXONA ACCORD EFG 50 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	N07BB	26,16 €	R	AR EFG
NP	6808283	NEMACTIL 40 MG/ML GOTAS ORALES 30 ML (SANOFI AVENTIS S.A.)	N05AC	3,65 €	R	AR
	6854006	OLANZAPINA COMBIX EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	N05AH	13,25 €	R	AR EFG CPD75
	6868959	OLANZAPINA FLAS CINFA EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (CINFA)	N05AH	79,49 €	R	AR EFG CPD75
	6868973	OLANZAPINA FLAS CINFA EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (CINFA)	N05AH	106,00 €	R	AR EFG CPD75
NP	6860250	OLANZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (KERN PHARMA)	N05AH	106,00 €	R	AR EFG CPD75
NP	6860281	OLANZAPINA FLAS KERN PHARMA EFG 15 MG 28 COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES (KERN PHARMA)	N05AH	79,49 €	R	AR EFG CPD75
	6855065	OLIMEL N9 BOLSA TRIPLE EUMLSION 4 X 2000 ML (BAXTER)	B05BA	84,30 €	R	H EXO

MEDICAMENTOS DADOS DE ALTA (JUNIO 2012) (Continuación)

NP	CÓDIGO	NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	G. TER.	PRECIO (€)	DISP.	TIPO
	6857915	PANTOPRAZOL PENZA EFG 40 MG 14 COMPR GASTRORRESISTENTES (PENSA PHARMA S.A.)	A02BC	9,21 €	R	EFG
	6857939	PANTOPRAZOL PENZA EFG 40 MG 28 COMPR GASTRORRESISTENTES (PENSA PHARMA S.A.)	A02BC	18,42 €	R	EFG
	6775318	PARACETAMOL ACCORD EFG 1G 40 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U.)	N02BE	3,12 €		EFG
	6799550	QUETIAPINA COMBIX EFG 25 MG 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	N05AH	3,11 €	R	AR EFG CPD75
	6799574	QUETIAPINA COMBIX EFG 100 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	N05AH	32,61 €	R	AR EFG CPD75
	6799642	QUETIAPINA COMBIX EFG 300 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	N05AH	97,83 €	R	AR EFG CPD75
	6799703	QUETIAPINA COMBIX EFG 200 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMBIX S.L.)	N05AH	65,22 €	R	AR EFG CPD75
N	6659465	RESOLOR 1 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA)	A03AE	62,51 €	R	CPD
N	6659472	RESOLOR 2 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA)	A03AE	96,16 €	R	CPD
	6880548	RISEDRONATO SEMANAL NORMON EFG 35 MG 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (NORMON)	M05BA	22,07 €	R	EFG
	6758205	STREFEN 8,75 MG 16 PASTILLAS PARA CHUPAR (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE, S.A.)	M01AE	6,99 €	R	EXO
	6651049	TORASEMIDA RATIO EFG 5 MG 30 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM)	C03CA	3,08 €	R	TLD AR EFG
	6828465	VALSARTAN PHARMAGENUS EFG 160 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMAGENUS)	C09CA	16,39 €	R	AR EFG
	6828274	VALSARTAN PHARMAGENUS EFG 80 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMAGENUS)	C09CA	8,20 €	R	AR EFG
	6828373	VALSARTAN PHARMAGENUS EFG 320 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMAGENUS)	C09CA	32,78 €	R	AR EFG
	6868300	VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG 320/12.5 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TECNIMEDE ESPAÑA)	C09DA	23,96 €	R	EFG
NP	6852910	WIBICAL 150 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (GP-PHARM)	L02BB	127,09 €	R	AR
	6827598	XALAVISTA 0.005% COLIRIO 1 FRASCO 2.5 ML (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.)	S01EE	12,64 €	R	FR

SIGLAS EMPLEADAS

N: Medicamentos con principio activo nuevo.

NP: Nueva presentación.

R: Receta.

P: Psicótropo (Anexo I del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).

A: Psicótropo (Anexo II del R.D. 2829/1977 de 6 de octubre).

E: Estupefaciente.

FR: Medicamentos que precisan conservación en frigorífico.

CPD: Cupón precinto diferenciado.

CPD75: Visado de inspección >75 años.

EFG: Medicamento Farmacéutico Genérico.

EXO: Excluida Oferta Seguridad Social.

EXOI: Excluida, con cupón precinto diferenciado.

H: Medicamento Hospitalario.

DH: Medicamento de Diagnóstico Hospitalario.

DiHSC: Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

ECM: Medicamento Control Médico.

AR: Aportación Reducida.

TLD: Medicamento de dispensación renovable.

ST: Suspensión temporal de comercialización.

MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (JUNIO 2012)

CÓDIGO		NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6604687		ACECLOFENACO TEVA EFG 100 MG 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6604694		ACECLOFENACO TEVA EFG 100 MG 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6586860		ACETATO CIPROTERONA ETINILESTRADIOL DAVUR EFG 2 MG/35 MCG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (DAVUR S.L.).....	6-2012
6608760		ALFUZOSINA TEVA EFG 2.5 MG 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6608777		ALFUZOSINA TEVA EFG 2.5 MG 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6505632	ST	ALMAX 1 G 45 PASTILLAS BLANDAS MASTICABLES (ALMIRALL S.A.).....	6-2012
6737644		AMARYL 1 MG 120 COMPRIMIDOS (SANOFI AVENTIS S.A.).....	6-2012
6737729		AMARYL 1 MG 30 COMPRIMIDOS (SANOFI AVENTIS S.A.).....	6-2012
6588307		AMLODIPINO RIMAFAR EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS (RIMAFAR).....	6-2012
6005477		AMLODIPINO RIMAFAR EFG 10 MG 500 COMPRIMIDOS (RIMAFAR).....	6-2012
6583999	ST	CEFUROXIMA BEXAL EFG 250 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACEUTICA).....	6-2012
6584002	ST	CEFUROXIMA BEXAL EFG 500 MG 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BEXAL FARMACEUTICA).....	6-2012
6965269		ELCATONINA CEPA 40 UE 10 AMPOLLAS 1 ML (UCB PHARMA, S.A.).....	6-2012
8661862		ELCATONINA CEPA NASAL 40 UE/DOSIS PULVERIZACION NASAL 24 DOSIS (UCB PHARMA, S.A.).....	6-2012
7450269		ERBITUX 2 MG/ML 1 VIAL 50 ML IV (MERCK S.L.).....	6-2012
9652449	ST	ESPIDIFEN 400 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ZAMBON).....	6-2012
6222096	ST	ESPIDIFEN 400 MG 480 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (ZAMBON).....	6-2012
7606451		FUNGIZONA ENDOVENOSA 50 MG IV 1 VIAL (BRISTOL MYERS SQUIBB).....	6-2012
7752134		KANTREX 1 G 1 VIAL 3 ML (BRISTOL MYERS SQUIBB).....	6-2012
6268124		KANTREX 1 G 100 VIALES 3 ML (BRISTOL MYERS SQUIBB).....	6-2012
6503140		LANTUS 100 U/ML 5 CARTUCHOS 3 ML OPTICLIK (SANOFI AVENTIS S.A.).....	6-2012
6514115		MIRTAZAPINA TEVA EFG 15 MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
9294489		MYCOSTATIN 500.000 U 24 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BRISTOL MYERS SQUIBB).....	6-2012
9658717		MYCOSTATIN 500.000 U 48 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (BRISTOL MYERS SQUIBB).....	6-2012
7794219		NAPROXENO RATIOPHARM 250 MG 30 CAPSULAS (RATIOPHARM).....	6-2012
6306819		NAPROXENO RATIOPHARM 250 MG 500 CAPSULAS (RATIOPHARM).....	6-2012
6614228		NEBIVOLOL RATIOPHARM EFG 5 MG 28 COMPRIMIDOS (RATIOPHARM).....	6-2012
6616802		OMEPRAZOL TEVA EFG 40 MG 1 VIAL (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6628119		OMEPRAZOL TEVA EFG 40 MG 5 VIALES (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6564356	ST	ONDANSETRON MYLAN EFG 4 MG 2 MG/ML 5 AMPOLLAS 2 ML (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.).....	6-2012
6564363	ST	ONDANSETRON MYLAN EFG 8 MG 2 MG/ML 5 AMPOLLAS 4 ML (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.).....	6-2012
6591383	ST	PACLITAXEL MYLAN EFG 6 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 16.7 ML (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.).....	6-2012
6591376	ST	PACLITAXEL MYLAN EFG 6 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 5 ML (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.).....	6-2012
6591390	ST	PACLITAXEL MYLAN EFG 6 MG/ML 1 VIAL CONCENTRADO PERFUSION 50 ML (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.).....	6-2012
6516546	ST	PAROXETINA PHARMAGENUS EFG 20 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMAGENUS).....	6-2012
6516553	ST	PAROXETINA PHARMAGENUS EFG 20 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMAGENUS).....	6-2012
6522684	ST	PAROXETINA PHARMAGENUS EFG 20 MG 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PHARMAGENUS).....	6-2012
6504437		PERGOLIDA TEVA EFG 1 MG 30 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6504413		PERGOLIDA TEVA EFG 250 MCG 30 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6504420		PERGOLIDA TEVA EFG 250 MCG 50 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6504123		PERGOLIDA TEVA EFG 50 MCG 30 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6601440		PERGOLIDA TEVA EFG 50 MCG 30 COMPRIMIDOS (FRASCO) (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012
6504130		PERGOLIDA TEVA EFG 50 MCG 50 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.).....	6-2012

MEDICAMENTOS DADOS DE BAJA (JUNIO 2012) (Continuación)

CÓDIGO		NOMBRE, PRESENTACIÓN Y LABORATORIO	FECHA
6601457		PERGOLIDA TEVA EFG 50 MCG 50 COMPRIMIDOS (FRASCO) (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
9176907		PLANTAGO OVATA DAVUR 3.5 G 15 SOBRES (DAVUR S.L.)	6-2012
6566022		PLANTAGO OVATA DAVUR 3.5 G 30 SOBRES (DAVUR S.L.)	6-2012
6592953		QUINAPRIL TEVA EFG 5 MG 60 COMPR RECUB (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6767047		RAMIPRIL TEVA EFG 2.5 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6612644		RANITIDINA RATIOPHARM EFG 150 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	6-2012
9997830		RANITIDINA RATIOPHARM EFG 150 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	6-2012
9997847		RANITIDINA RATIOPHARM EFG 300 MG 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	6-2012
9997854		RANITIDINA RATIOPHARM EFG 300 MG 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (RATIOPHARM)	6-2012
6613368		RANITIDINA TEVA EFG 150 MG 20 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6757444		RETIMAX 400 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB LIB PROLONG (ALCON CUSI)	6-2012
6533819		RISPERIDONA TEVAGEN EFG 1 MG 20 COMPRIMIDOS RECUB (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6002681		RISPERIDONA TEVAGEN EFG 1 MG 500 COMPRIMIDOS RECUB (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6533826		RISPERIDONA TEVAGEN EFG 1 MG 60 COMPRIMIDOS RECUB (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6590270		TAMSULOSINA DAVUR EFG 0.4 MG 30 CAPSULAS LIB MODIFICADA (DAVUR S.L.)	6-2012
6793466	ST	TAMSULOSINA MYLAN PHARMACEUTICALS EFG 0.4 MG 30 COMPR LIB PROLONGADA (OPA/AL/PVC/AL) (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L.)	6-2012
6590348		TAMSULOSINA RIMAFAR EFG 0.4 MG 30 CAPSULAS LIB MODIFICADA (RIMAFAR)	6-2012
6546437		TERBINAFINA TEVA GROUP EFG 250 MG 14 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6546444		TERBINAFINA TEVA GROUP EFG 250 MG 28 COMPRIMIDOS (TEVA PHARMA S.L.U.)	6-2012
6567173		VINBLASTINA 10 MG 1 VIAL (STADA S.L.)	6-2012
9997984		ZOLPIDEM RIMAFAR EFG 10 MG 30 COMPRIMIDOS REC (RIMAFAR)	6-2012
6140574		ZOLPIDEM RIMAFAR EFG 10 MG 500 COMPRIMIDOS REC PELICULA (RIMAFAR)	6-2012

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS JUNIO 2012

CAMBIO DE CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antiguo
654187	4,48	ADRENALINA LEVEL 1MG/ML JER PRECARGADA 1	656956
654237	5,54	ALDOMET 250MG 60 COMPRIMIDOS	703108
654245	5,14	ALDOMET FORTE 500 MG 30 COMPRIMIDOS	703082
653551	4,04	CALCIUM SANDOZ 500 MG 30 COMP EFERV	717793
654096	2,84	CLOTRIMAZOL BAYFARMA 1% 30G CREMA EFG	657197
654130	3,00	COLCHICINA SEID 1 MG 40 COMPRIMIDOS	881730
654112	3,09	COLCHIMAX 60 COMPRIMIDOS	881706
654138	3,61	DAKTARIN CREMA TUBO 40G	739342
654351	3,61	DAKTARIN CREMA TUBO 40G (GINECOLOGICO)	739359
654161	7,02	DISTRANEURINE 30 CAPSULAS	672767
654336	3,12	ESTECINA 500MG 10 COMPRIMIDOS	814269
654344	3,12	ESTECINA 750MG 10 COMPRIMIDOS	813592
654211	3,12	FURANTOINA 50 COMPRIMIDOS	663414
654203	2,34	FURANTOINA 25 COMPRIMIDOS	653415
654195	2,44	FURANTOINA SUSPENSION 80 ML	663413
654308	16,30	HMG-LEPORI 75UI 1 AMPOLLA + DISOLVENTE	663415

MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS JUNIO 2012 (Continuación)

CAMBIO DE CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO

CN Nuevo	PRECIO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN	CN Antiguo
654320	125,21	HMG-LEPORI 75UI 10 AMPOLLAS + DISOLVENTES	663416
654088	4,95	METOTREXATO WYETH 2,5 MG, 50 COMPRIMIDOS	787259
654229	3,22	PENILEVEL 250 MG SOBRES ,12 SOBRES	653442
654177	1,89	SINTROM 1MG 60 COMPRIMIDOS	999565
654328	4,67	TIRODRIL 5MG 40 COMPRIMIDOS	656842
654252	31,19	UROMITEXAN 200MG 15 AMPOLLAS 2ML	671957
654153	2,19	VENTOLIN 0,5MG/ML 6 AMPOLLAS 1ML	941815
654104	12,49	VINBLASTINA 10MG 1 VIAL POLVO PARA	656717

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
664397 ACENAM 1250MG 2x15 COMPR EFERV.....	No facturable 1 febrero 2012
664396 ACENAM 1250MG 15 COMPR EFERV.....	No facturable 1 febrero 2012
692681 ALQUEN 150 MG 20 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
652980 ARTILOG 100 MG 60 CAPSULAS.....	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
682802 BYDUREON 2 MG INYECTABLE.....	Necesidad de visado desde 1 de junio 2012
687152 CECLOR 250MG SUSPENS 100ML.....	Supresión PVP ref
655654 CEMALIT CREMA 30 G.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
830588 CITALOPRAM MYLAN 20 MG 14 COMPRIMIDOS...	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
672841 CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 MG 50 COMPRIMIDOS...	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
994038 COVERSYL 4 MG 30 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
663714 DONEPEZILLO APOTEX 10MG 28 EFG.....	Inclusión SNS
663702 DONEPEZILLO APOTEX 5 MG 28 EFG.....	Inclusión SNS
662297 DONEPEZILLO MYLAN 10 MG 28 COMPRIMIDOS	Inclusión SNS
662295 DONEPEZILLO MYLAN 5 MG 28 COMPRIMIDOS..	Inclusión SNS
839282 ENBREL 25MG 4 INYECTABLES 1ML.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
655949 ENBREL 25MG/ML 4 VIALES + 4 JERINGAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
655950 ENBREL 25MG/ML 4 JERINGAS + 8 TOR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
655953 ENBREL 50MG/ML 4 JERIN + 8 TOR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
663133 ENBREL 50MG 4 PLUMAS PREC.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
875039 EPISTAXOL 10 ML.....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
848531 FLUMIL 200 MG 30 SOBRES.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
666693 FLUOROURACILO FERRER FARMA 250 MG 10 VIALES...	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
661126 FOSAVANCE 4 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
952382 GINE CANESTEN 10% 5 G.....	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
741975 GLIVEC 100MG 120 CAPSULAS DURAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
779652 GLIVEC 100MG 60 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
779660 GLIVEC 400MG 30 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
664460 HARMINA SOLUCION 120 ML.....	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
667743 IRBESARTAN/HTZ BEXAL 150/12.5 MG 28 COMPR....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
667746 IRBESARTAN/HTZ BEXAL 300/25 MG 28 COMPR....	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
662980 IRESSA 250MG 3 X 10 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
689257 KLACID 250 MG/5 ML SUSPENSION 100 ML.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
756783 KLACID 125 MG/5 ML SUSPENSION 100 ML	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
916361 KLACID UNIDIA 6 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
670240 KLACID UNIDIA 20 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
830166 KLACID UNIDIA 14 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
658336 MADOPAR RETARD 100/25MG 100 CAPSULAS..	Supresión PVP ref
936377 MICIFRONA 60 ML.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
684308 MINOTON GEL.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
664343 MULTAQ 400 MG 60 COMPR.....	Paso a diagnóstico hospitalario
603673 MULTAQ 400 MG 100 COMPR.....	Paso a diagnóstico hospitalario
656938 NEXAVAR 200 MG 112 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
669960 NEOBRUFEN 600 MG 40 SOBRES	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
669861 NEOBRUFEN RETARD 800 MG 40 COMPR PROLONG	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
655355 NOLEXE 120 ML	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
986034 NOLVADEX 20 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
879411 NORVAS 5 MG 30 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
879973 NORVAS 10 MG 30 COMPR.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
656437 ONDANSETRON MERCK 8 MG 6 COMPR EFG...	Excluida SNS
656450 ONDANSETRON MERCK 4 MG 6 COMPR EFG...	Excluida SNS
677504 PARACETAMOL MABO 1 G 40 COMPR	Rehabilitación de registro
677728 PEGASYS 180MCG 4 PLUMAS 0,5 ML.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. 1 de junio 2012
677727 PEGASYS 135MCG 4 PLUMAS 0,5ML.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. 1 de junio 2012
997908 PERTIL RETARD 60 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
817502 PIPROL 500MG 20 SOBRES	Supresión PVP ref
915124 PIPROL 250 20 SOBRES	Supresión PVP ref
660531 PRADAXA 110 MG 30 CAPSULAS	Baja no facturable 1 de marzo 2012..
660792 PRADAXA 110 MG 10 CÁPSULAS	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660532 PRADAXA 110 MG 60 CAPSULAS	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660791 PRADAXA 75 MG 10 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660528 PRADAXA 75 MG 30 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
660529 PRADAXA 75 MG 60 CÁPSULAS.....	Baja no facturable 1 de marzo 2012.
673688 RIBAVIRINA NORMON 200 MG 168 COMPR EFG...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
674172 RIBAVIRINA SANDOZ 200 MG 168 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
674166 RIBAVIRINA SANDOZ 200 MG 42 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
681790 RIBAVIRINA SANDOZ 200 MG 168 CAPS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
662850 RIBAVIRINA TEVA 200 MG 140 CAPS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
662851 RIBAVIRINA TEVA 200 MG 168 CAPS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
663704 RIBAVIRINA TEVA PHARMA BV 200 MG 138 COMP ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
663703 RIBAVIRINA TEVA PHARMA BV 42 COMR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
685831 RILUZOL SUN 50MG 56 COMPRIMIDOS	Suspensión financiación 1 de junio 2012
664868 RIVASTIGMINA NORMON 120 ML SOLU	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
665148 RIVASTIGMINA QUALIGEN 120 ML	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
665804 RIVASTIGMINA SANDOZ 120 ML	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
664876 RIVASTIGMINA STADA SOLUCION 120 ML	Exclusión SNS desde 1 de octubre 2012
999441 SALVACAM 0.5% GEL 60 G	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
656939 SPRYCEL 20 MG 56 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652769 SPRYCEL 50 MG 56 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652751 SPRYCEL 70 MG 56 COMPR	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
662133 STELARA 45MG 1 VIAL	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
665779 STELARA 45MG INY 1 JERINGA	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
656864 SUTENT 12.5 MG 30 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de marzo 2012
656863 SUTENT 25 MG 30 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de marzo 2012
656865 SUTENT 50 MG 30 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de marzo 2012
926410 TARGRETIN 75MG 100 CAPSULAS BLANDAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652160 TARCEVA 100 MG 30 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652161 TARCEVA 150 MG 30 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652156 TARCEVA 25 MG 30 COMPR.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
926410 TARGRETIN 75MG 100 CAPSULAS BLANDAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
660235 TASIGNA 200MG 112 CAPSULAS DURAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
665944 TASIGNA 150MG 112 CAPSULAS DURAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662366 TEMODAL 20MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662367 TEMODAL 20MG 20 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662368 TEMODAL 100MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662369 TEMODAL 100MG 20 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662370 TEMODAL 140MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662371 TEMODAL 140MG 20 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662372 TEMODAL 180MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
664203 TEMODAL 5MG 5 CAPSULAS DURAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
665815 TEMOMEDAC 5MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665816 TEMOMEDAC 20MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665817 TEMOMEDAC 20 MG 20 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665818 TEMOMEDAC 100 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665819 TEMOMEDAC 100 MG 20 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665820 TEMOMEDAC 140 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665821 TEMOMEDAC 140 MG 20 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665822 TEMOMEDAC 180 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665823 TEMOMEDAC 250 MG 5 CAPSULAS EFG	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de mayo 2012
665831 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 100MG 20 CAPSULAS..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665830 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 100MG 5 CAPSULAS ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665833 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 140MG 20 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665832 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 140MG 5 CAPSULAS....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665834 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 180MG 5 CAPSULAS ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012

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

MEDICAMENTO	ACTUAL
665829 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 20MG 20 CAPSULAS ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665827 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 20MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665835 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 250MG 5 CAPSULAS ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665826 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 5MG 20 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665825 TEMOZOLOMIDA HOSPIRA 5MG 5 CAPSULAS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665799 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 100MG 20 CAPSULAS..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665798 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 100MG 5 CAPSULAS ..	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665803 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 140MG 5 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665808 TEMOZOLOMIDA SANDOZ 180MG 5 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664671 TEMOZOLOMIDA TEVA 100MG 20 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664674 TEMOZOLOMIDA TEVA 140MG 20 CAPSULAS ...	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664673 TEMOZOLOMIDA TEVA 140MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664675 TEMOZOLOMIDA TEVA 180MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664669 TEMOZOLOMIDA TEVA 20MG 20 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664668 TEMOZOLOMIDA TEVA 20MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664676 TEMOZOLOMIDA TEVA 250MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
664667 TEMOZOLOMIDA TEVA 5MG 5 CAPSULAS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
676833 TERTENSIF RETARD 1.8 MG 30 COMPR	Exclusión SNS desde 1 julio 2012
668442 TESLASCAN 0,01MMOL/ML 1 VI 50ML SOL INY IV ..	Paso a Hospitalario. No facturable 1 de mayo 2012
811539 TICLOPIDINA MYLAN 250MG 20 COMPRIMIDOS EFG ..	Excluida SNS
661144 TYVERB 250MG 140 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
665955 TYVERB 250MG 140 COMPRIMIDOS	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
744342 ULTRALAN M CREMA 30 G	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
744391 ULTRALAN M CREMA 60 G	Exclusión SNS desde 1 de noviembre 2012
661886 VENLAFAXINA RETARD MYLAN 75 MG 14 CAPS ...	EFGExcluida SNS
661893 VENLAFAXINA RETARD MYLAN 150 MG 14 CAPS...	EFGExcluida SNS
661373 VIMPAT 15MG/ML 1 200ML JARABE	BAJA no facturable 1 febrero 2012
652442 VAQTA 25 UNIDADES.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
652443 VAQTA 50 UNIDADES.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012
815514 WETIRIN 0.2 MG 30 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
650123 WETIRIN 0.1 MG 100 COMPRIMIDOS	Exclusión SNS desde 1 marzo 2012
661608 XARELTO 10 MG 10 COMPRIMIDOS.....	Cupón precinto diferenciado.
661609 XARELTO 10 MG 30 COMPRIMIDOS.....	Cupón precinto diferenciado.
686774 XELODA 150MG 60 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
686782 XELODA 500MG 120 COMPRIMIDOS.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de julio 2012
652563 XOLAIR 150MG 1 VIAL.....	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662443 XOLAIR 75MG 1 JER PREC	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
662444 XOLAIR 150MG 1 JER PREC	Paso a Dispensación hospital sin cupón precinto. No facturable 1 de agosto 2012
956771 ZANTAC 5 AMPOLLAS.....	Exclusión SNS desde 1 agosto 2012

SJC: Suspensión Judicial de Comercialización.

ST: Suspensión temporal de comercialización.

MODIFICACIONES DE NOMBRE O DE NOMBRE Y LABORATORIO (Acumulado desde Enero 2012)

NOMBRE ACTUAL	NOMBRE ANTERIOR
ALFUZOSINA ZENTIVA	ALFUZOSINA WINTHROP
AMISULPIRIDA ZENTIVA	AMISULPIRIDA WINTHROP
AMLODIPINO ZENTIVA	AMLODIPINO WINTHROP
ANASTROZOL ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	ANASTROZOL WINTHROP EFG
ATORVASTATINA URQUIMIA (PHARMAGENUS)	ATORVASTATINA ALTER FARMACIA
AZITROMICINA ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	AZITROMICINA WINTHROP
CETIRIZINA ZENTIVA	CETIRIZINA WINTHROP
CITALOPRAM ZENTIVA	CITALOPRAM WINTHROP
CLARITROMICINA VIR (VIR)	CLARITROMICINA UR EFG (USO RACIONAL)
DOXAZOSINA NEO ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	DOXAZOSINA NEO WINTHROP EFG
EBASTINA ZENTIVA	EBASTINA WINTHROP
ENALAPRIL TEDEC (TEDEC MEIJI)	ENALAPRIL RATIO (RATIOPHARM)
ENGERIX B JUNIOR 10 MCG/0.5 ML	ENGERIX B 10 MCG/0.5 ML
FENTANILO MATRIX ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	FENTANILO MATRIX WINTHROP EFG
FOSFOMICINA LEVEL (ERN)	SOLUFOS (Q PHARMA)
GABAPENTINA ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	GABAPENTINA WINTHROP EFG
IBUPROFENO SANDOZ 4% SUSPENSION (SANDOZ)	TERMALFENO (NOVARTIS CONSUMER HEALTH)
IGAMAD	GAMMA ANTI D GRIFOLS
IGAMPLIA	GAMMAGLOBULINA PASTEUR GRIFOLS
ITRACONAZOL (TARBIS)	ITRACONAZOL UNISENS EFG (UNIVERSAL FARMA)
LANSOPRAZOL ZENTIVA	LANSOPARZOL WINTHROP
LERCANIDIPINO ZENTIVA	LERCANIDIPINO WINTHROP EFG
LEVETIRACETAM MYLAN (MYLAN)	LEVETIRACETAM ALENICUM.GALENICUM HEALTH
LOSARTAN ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	LOSARTAN SYNTHELABO EFG
METFORMINA ALMUS (ALMUS)	METFORMINA BEXAL EFG (BEXAL)
MICOFENOLATO DE MOFETILO WINTHROP	MICOFENOLATO DE MOFETILO ZENTIVA
MIRTAZAPINA ZENTIVA	MIRTAZAPINA WINTHROP
NEBIVOLOL ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	NEBIVOLOL WINTHROP EFG
PANTOPRAZOL ZENTIVA	PANTOPRAZOL WINTHROP
PAROXETINA ZENTIVA (SANOFI AVENTIS)	PAROXETINA WINTHROP EFG
PRAVASTATINA ALMUS (ALMUS)	PRAVASTATINA ACOSTLAB (ACOST)
QUETIAPINA TEVA (TEVA PHARMA)	QUETIAPINA DAVUR (DAVUR)
QUETIAPINA ZENTIVA	QUETIAPINA WINTHROP
SERTRALINA ZENTIVA	SERTRALINA WINTHROP
TORASEMIDA ZENTIVA	TORASEMIDA WINTHROP
VALSARTAN HTZ CANTABRIA (CANTABRIA PHARMA)	VACLOR EFG (LICONSA)
VENLAFAXINA RETARD ZENTIVA	VENLAFAXINA RETARD WINTHROP
ZOLPIDEM BEXALABS (BEXAL)	ZOLPIDEM ACOST EFG (ACOST)
ZOLPIDEM ZENTIVA	ZOLPIDEM WINTHROP

MODIFICACIONES DE LABORATORIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LABORATORIO ACTUAL
AMLODIPINO ACOST	BEXAL
AMOXICILINA/CLAVULANICO ACOST	BEXAL
BENEFLUR	SANOFI AVENTIS
BIOCORYL CAPSULAS	VIFOR PHARMA
COLEMIN	VIFOR PHARMA
CRINOREN	VIFOR PHARMA
DISGREN	VIFOR PHARMA
DOLMEN	VIFOR PHARMA
DOXAZOSINA NEO ACOST	BEXAL
GABAPENTINA ACOST	BEXAL
GLIMEPIRIDA ACOST	BEXAL
GUASTIL	VIFOR PHARMA
LISINAPRIL ACOST	BEXAL
LOSARTAN ACOST	BEXAL
MICETAL	VIFOR PHARMA
NERGADAN	VIFOR PHARMA
PRAVASTATINA ACOST	BEXAL
PRAVASTATINA UR	GERMED
RAMIPRIL ACOST	BEXAL
RENAGEL	SANOFI AVENTIS
REVELA	SANOFI AVENTIS
RUPAFIN	VIFOR PHARMA
SILOSTAR PLUS	VIFOR PHARMA
SIMVASTATINA ACOST	BEXAL
STATICUM	VIFOR PHARMA
TELO	VIFOR PHARMA

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012

PRINCIPIO ACTIVORIO	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
ADALIMUMAB	Humira	Abbott Laboratories	Colitis ulcerosa activa de moderada a grave en adultos que hayan tenido respuesta inadecuada al tratamiento convencional incluyendo corticoides, 6-mercaptopurina o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o en las que el tratamiento convencional esté contraindicado
ESOMEPRAZOL	Axiago	Beta	Uso en niños y adolescentes con úlcera duodenal por H. pylori.
EXENATIDA	Byetta	Lilly	Terapia adyuvante a la insulina con o sin metformina y/o pioglitazona en adultos que no han alcanzado un control glucémico adecuado con estos medicamentos.
INFLIXIMAB	Remicade	MSD	Colitis ulcerosa en pediatría: Tº de colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que hayan tenido respuesta inadecuada a terapia convencional que incluya corticoides, 6-mercaptopurina o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o en los que la terapia convencional esté contraindicada.
INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B	Igantibe	Instituto Grifols	Prevención, durante la fase de mantenimiento después de un año de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B, de la reinfección por virus de la hepatitis B en pacientes ADN-VHB negativos, junto con el tratamiento de análogos de nucleósido.
INSULINA GARGLINA	Lantus	Sanofi-Aventis	Ampliación del tramo de edad: diabetes mellitus en niños a partir de los 2 años.
INSULINA DE-TEMIR	Levemir	Novo Nordisk	Uso durante el embarazo
IVABRADINA	Corlantor Procoralan	Rovi Servier	Tto de la insuficiencia cardíaca crónica de clase NYHA II-IV con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es ≥ 75 lpm, en combinación con el tratamiento estándar incluyendo beta-bloqueantes o cuando el tratamiento betabloqueante está contraindicado o no se tolera.
LATANOPROST	Xalatan	Pfizer	Tto del glaucoma en población pediátrica
MENINGOCOCO DE LOS SEROGRUPOS A, C, W135, Y	Menveo	Novartis	Nuevo tramo de edad: inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a <i>Neisseria meningitidis</i> de los serogrupos A, C, W135 e Y.
PEGINTERFERON ALFA-2B	Pegintron	MSD	En combinación con ribavirina y boceprevir (terapia triple): Tratamiento de hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes adultos (a partir de 18 años) con enfermedad hepática compensada que no hayan sido tratados previamente o en los que no haya funcionado un tratamiento previo.

NUEVAS INDICACIONES APROBADAS 2012 (Cont.)

PRINCIPIO ACTIVATORIO	NOMBRE	LABORATO	INDICACIÓN
RIBAVIRINA	Rebetol	MSD	En combinación con boceprevir y peginterferon alfa-2b para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica con genotipo 1 en pacientes adultos (de 18 años de edad y mayores) con enfermedad hepática compensada que no hayan sido tratados previamente o que no hayan respondido a terapias previas.
ROTAVIRUS	Rota Teq	Sanofi Pasteur MSD	Se amplía la edad de los pacientes en su límite superior de 26 a 32 semanas.
SAXAGLIPTINA	Onglyza	Bristol Myers	En combinación con insulina (con o sin metformina), cuando esta pauta terapéutica sola, con dieta y el ejercicio, no logren un control glucémico adecuado.
VILDAGLIPTINA	Galvus, Jalra y Xiliarx	Varios	Como monoterapia: en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados adecuadamente solo con dieta y ejercicio o para quienes sean intolerantes o tengan contraindicada la metformina.

PRINCIPIOS ACTIVOS

<p>Δ ABIRATERONA (1) ZYTIGA (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p> <p>ACECLOFENACO (1) SINSUMIN EFG (PHARMINICIO, PAM 351)</p> <p>ACEITE DE OLIVA (OLEA EUROPAEA) (20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>ACEITE DE SOJA (GLYCINE SOJA) (20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>ACETILCISTEINA (1) ACETILCISTEINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 353)</p> <p>ACETILSALICILICO, ACIDO (CARDIOLOGIA) (1) ACIDO ACETILSALICILICO ACTAVIS (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 354)</p> <p>ALANINA (20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p>	<p>ALENDRONICO, ACIDO (1) ACIDO ALENDRONICO SEMANAL EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p> <p>AMAPOLA DE CALIFORNIA (1) ARKOCAPSULAS AMAPOLA DE CALIFORNIA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>AMLODIPINO (1) AMLODIPINO ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 352)</p> <p>ANGELICA (ANGELICA ARCHANGELICA) (9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>ARGININA (20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>ASPARTICO, ACIDO (20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p>	<p>ATORVASTATINA (1) ATORVASTATINA EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 354) (1) ATORVASTATINA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L, PAM 352) (1) ATORVASTATINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 350)</p> <p>BETAHISTINA (1) BETAHISTINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>BICALUTAMIDA (1) PROBIC EFG (Q PHARMA, PAM 350)</p> <p>BISOPROLOL (1) BISOPROLOL COR MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350) (1) BISOPROLOL MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p>
---	--	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>BREZO (ERICA CINEREA)</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS BREZO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>BRIMONIDINA</p> <p>(1) ALFADINA (BAUSCH & LOMB, PAM 350)</p> <p>BROMAZEPAM</p> <p>(1) BROMAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>BUPRENORFINA</p> <p>(1) FELIBEN (GEBRO PHARMA, PAM 350)</p> <p>CALCIO, ACETATO</p> <p>(1) ACETATO DE CALCIO RENACARE (RENACARE, PAM 354)</p> <p>CALCIO, CARBONATO</p> <p>(2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL CINFA EFG (CINFA, PAM 353)</p> <p>(2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>CANDESARTAN</p> <p>(1) CANDESARTAN ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN ALTER EFG (ALTER, PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>(1) CANDESARTAN KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN RATIO EFG (RATIO-PHARM, PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>(1) CANDESARTAN STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(1) CANDESARTAN TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p>	<p>(2) CANDESARTAN/HCTZ MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO EFG (RATIO-PHARM, PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>CARBOPLATINO</p> <p>(1) CARBOPLATINO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>CARDO MARIANO</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>CARRASPIQUE BLANCO</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>CASCARA SAGRADA</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS CASCARA SAGRADA (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>CASTAÑO DE INDIAS</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS CASTAÑO DE INDIAS (ARKOPHARMA, PAM 352)</p> <p>CELIDONIA</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>CIPROFLOXACINO</p> <p>(1) CIPROFLOXACINO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 351)</p> <p>CISPLATINO</p> <p>(1) CISPLATINO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>CITALOPRAM</p> <p>(1) CITALOPRAM QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p>	<p>CITARABINA</p> <p>(1) CITARABINA ACCORD (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>CLOPIDOGREL</p> <p>(1) CLOPIDOGREL KORHISPANA EFG (KORHISPANA, PAM 350)</p> <p>CLORMADINONA</p> <p>(2) BELARA BCNFARMA (BCNFARMA, PAM 350)</p> <p>COLECALCIFEROL</p> <p>(2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL CINFA EFG (CINFA, PAM 353)</p> <p>(2) CARBONATO CALCICO/COLECALCIFEROL NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>COMINO DE PRADO</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>DEFLAZACORT</p> <p>(1) DEFLAZACORT CINFA EFG (CINFA, PAM 351)</p> <p>DESLORATADINA</p> <p>(1) AERIUS GERVASI (GERVASI FARMACIA S.L., PAM 350)</p> <p>(1) DESLORATADINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 354)</p> <p>DICLOFENACO (ANTIINFLAMATORIO TOPICO)</p> <p>(1) DICLOFENACO CINFA (CINFA, PAM 354)</p> <p>DONEPEZILO</p> <p>(1) DONEPEZILO ALMUS EFG (ALMUS FARMACÉUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO ALTER EFG (ALTER, PAM 352)</p> <p>(1) DONEPEZILO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO CINFA EFG (CINFA, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(1) DONEPEZILO PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZILO RANBAXY EFG (RANBAXY, PAM 351)</p>
---	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>(1) DONEPEZIO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 354)</p> <p>(1) DONEPEZIO STADA GENERICOS EFG (STADA GENERICOS S.L., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 351)</p> <p>(1) DONEPEZIO TEVAGEN EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>(1) LIXBEN EFG (ALTER, PAM 353)</p> <p>DOXORUBICINA</p> <p>(1) DOXORUBICINA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>DROSPIRONA</p> <p>(2) DROSIANE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>EBASTINA</p> <p>(1) EBASTINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>EPLERENONA</p> <p>(1) EPLERENONA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>EPOPROSTENOL</p> <p>(1) DYNOVASE EFG (GEBRO PHARMA, PAM 354)</p> <p>ESCITALOPRAM</p> <p>(1) ESCITALOPRAM RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>(1) ESCITALOPRAM UR EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 350)</p>	<p>ESOMEPRAZOL</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 353)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL ALTER EFG (ALTER, PAM 352)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL MUNDOGEN EFG (RANBAXY, PAM 350)</p> <p>(1) ESOMEPRAZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 350)</p> <p>ETINILESTRADIOL</p> <p>(2) BELARA BCFARMA (BCNFARMA, PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANELLE DIARIO EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) DROSIANELLE EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p> <p>(2) HARMONET BCFARMA (BCNFARMA, PAM 351)</p> <p>EXEMESTANO</p> <p>(1) EXEMESTANO CINFAMED EFG (CINFA, PAM 354)</p> <p>(1) EXEMESTANO MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 351)</p> <p>FENILALANINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>FENOFIBRATO</p> <p>(1) FENOFIBRATO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 353)</p> <p>FENTANILO (NASAL)</p> <p>(1) INSTANYL (NYCOMED PHARMA S.A., PAM 354)</p> <p>FINASTERIDA (DERMO)</p> <p>(1) FINASTERIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p> <p>(1) MAXPIL EFG (VIÑAS, PAM 350)</p> <p>FLURBIPROFENO</p> <p>(1) STREFFEN (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE, S.A., PAM 354)</p>	<p>FUCUS</p> <p>(3) FARMASUL TISANA (RINTER CORONA, PAM 350)</p> <p>GABAPENTINA</p> <p>(1) GABAPENTINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 353)</p> <p>GALANTAMINA</p> <p>(1) GALANTAMINA NORMON EFG (NORMON, PAM 352)</p> <p>(1) GALANTAMINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 353)</p> <p>GEMCITABINA</p> <p>(1) GEMCITABINA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>GESTODENO</p> <p>(2) HARMONET BCFARMA (BCNFARMA, PAM 351)</p> <p>GINKGO</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS GINKGO (ARKOPHARMA, PAM 350)</p> <p>GINSENG (PANAX GINSENG)</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS GINSENG (ARKOPHARMA, PAM 354)</p> <p>GLICINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>GLUCOSA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>GLUTAMICO, ACIDO</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>HARPAGOFITO</p> <p>(1) HARPAGOMED (FLOR DE LOTO S.A., PAM 350)</p> <p>HIDROCLOROTIAZIDA</p> <p>(2) ARALTER PLUS EFG (ALTER, PAM 351)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HCTZ MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 354)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 353)</p>
--	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(2) CANDESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA GROUP EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 354)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 352)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 352)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>(2) PRITOR PLUS EUROMEDICINES (EUROMEDICINES, PAM 353)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>HISTIDINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>IBANDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>(1) ACIDO IBANDRONICO KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 351)</p>	<p>(1) ACIDO IBANDRONICO RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 351)</p> <p>IRBESARTAN</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 352)</p> <p>ISOLEUCINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>KETOTIFENO (OFTAL)</p> <p>(1) BENTIFEN (THEA, PAM 350)</p> <p>LACIDIPINO</p> <p>(1) LACIDIPINO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>LATANOPROST</p> <p>(1) ARULATAN (BAUSCH & LOMB, PAM 354)</p> <p>(1) LATANOPROST COMBIX (COMBIX S.L., PAM 351)</p> <p>(1) LATANOPROST QUALIGEN (QUALIGEN S.L., PAM 350)</p> <p>(1) LATANOPROST TEVA (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL APOTEX (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL NORMON (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>(2) LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>(1) XALAVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 354)</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</p> <p>(1) LEFLUNOMIDA RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>LERCANIDIPINO</p> <p>(1) LERCANIDIPINO APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 353)</p>	<p>(1) LERCANIDIPINO NORMON EFG (NORMON, PAM 350)</p> <p>LETROZOL</p> <p>(1) LETROZOL BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 353)</p> <p>(1) LETROZOL COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 350)</p> <p>(1) LETROZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 352)</p> <p>LEUCINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>LEVETIRACETAM</p> <p>(1) LEVETIRACETAM ACTAVIS GROUP EFG (ACTAVIS GROUP PTC EHF, PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM JUSTE (JUSTE, PAM 354)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM KERN PHARMA EFG (KERN PHARMA, PAM 350)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM MABO EFG (MABO FARMA, PAM 350)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 351)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM NORMON EFG (NORMON, PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM RATIOPHARM EFG (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>(1) LEVETIRACETAM TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>(1) TIRBAS EFG (ALTER, PAM 351)</p> <p>LEVOCETIRIZINA</p> <p>(1) LEVOCETIRIZINA VEGAL EFG (VEGAL FARMACEUTICA, PAM 352)</p> <p>LEVOFLOXACINO</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO CINFA EFG (CINFA, PAM 354)</p> <p>(1) LEVOFLOXACINO SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 354)</p>
--	---	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>Δ LINAGLIPTINA</p> <p>(1) TRAJENTA (BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA, PAM 350)</p> <p>LISINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>LORATADINA</p> <p>(1) LORATADINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>LORMETAZEPAM</p> <p>(1) LORMETAZEPAM PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 351)</p> <p>LOSARTAN</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 352)</p> <p>(2) LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>MANIDIPINO</p> <p>(1) MANIDIPINO TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>MANZANILLA COMUN (MATRICARIA CHAMOMILLA)</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>MELISA</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>MENTA</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>METAMIZOL</p> <p>(1) METALGIAL (ERN, PAM 354)</p> <p>METFORMINA</p> <p>(1) METFORMINA MYLAN (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>(1) METFORMINA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 354)</p> <p>METIONINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>MICOFENOLICO, ACIDO</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 350)</p> <p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 352)</p>	<p>(1) MICOFENOLATO MOFETILO MYLAN EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 350)</p> <p>NALTREXONA</p> <p>(1) NALTREXONA ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>OLANZAPINA</p> <p>(1) OLANZAPINA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(1) OLANZAPINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 350)</p> <p>(1) OLANZAPINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>(1) OLANZAPINA FLAS CINFA EFG (CINFA, PAM 354)</p> <p>(1) OLANZAPINA FLAS QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p> <p>OMEPRAZOL</p> <p>(1) OMEPRAZOL APOTEX (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 351)</p> <p>(1) OMEPRAZOL NUPRAL (NUPEL, PAM 350)</p> <p>(1) OMEPRAZOL ONEDOSE EFG (ONEDOSE PHARMA, PAM 350)</p> <p>(1) OMEPRAZOL URLABS EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 352)</p> <p>ORTOSIFON</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS ORTOSIFON (ARKOPHARMA, PAM 354)</p> <p>OXCARBAZEPINA</p> <p>(1) OXCARBAZEPINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>PANTOPRAZOL</p> <p>(1) PANTOPRAZOL BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>(1) PANTOPRAZOL PENZA EFG (PENSA PHARMA S.A., PAM 354)</p> <p>PARACETAMOL</p> <p>(1) PARACETAMOL ACCORD EFG (ACCORD HEALTHCARE, S.L.U., PAM 354)</p> <p>(1) PARACETAMOL TARBIS EFG (TARBIS FARMA, S.L., PAM 352)</p> <p>PAROXETINA</p> <p>(1) PAROXETINA AUROBINDO (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 350)</p>	<p>(1) PAROXETINA AUROBINDO EFG (LABORATORIOS AUROBINDO, S.L.U., PAM 350)</p> <p>(1) PAROXETINA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>PERINDOPRIL</p> <p>(1) PERINDOPRIL PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 352)</p> <p>PIOGLITAZONA</p> <p>(1) PIOGLITAZONA NORMON EFG (NORMON, PAM 353)</p> <p>PRAMIPEXOL</p> <p>(1) PRAMIPEXOL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 352)</p> <p>PRAVASTATINA</p> <p>(1) PRAVASTATINA MYLAN PHARMACEUTICALS EFG (MYLAN PHARMACEUTICALS S.L., PAM 353)</p> <p>(1) PRAVASTATINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 352)</p> <p>PROLINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>Δ PRUCALOPRIDA</p> <p>(1) RESOLOR (SHIRE PHARMACEUTICALS IBERICA, PAM 354)</p> <p>QUETIAPINA</p> <p>(1) QUETIAPINA APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 352)</p> <p>(1) QUETIAPINA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 354)</p> <p>RALOXIFENO</p> <p>(1) RALOXIFENO CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>RAMIPRIL</p> <p>(1) RAMIPRIL PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>REGALIZ</p> <p>(9) IBEROGAST (HEEL ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>REPAGLINIDA</p> <p>(1) REPAGLINIDA EDIGEN EFG (GERMED FARMACEUTICA S.A., PAM 352)</p> <p>RIBAVIRINA</p> <p>(1) RIBAVIRINA SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 350)</p>
---	--	--

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

PRINCIPIOS ACTIVOS (Cont.)

<p>RISEDRONICO, ACIDO</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL NORMON EFG (NORMON, PAM 354)</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 350)</p> <p>(1) RISEDRONATO SEMANAL TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 350)</p> <p>RISPERIDONA</p> <p>(1) RISPERIDONA PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>RIDIOLA</p> <p>(1) VITANGO (FERRER FARMA, PAM 353)</p> <p>ROPINIROL</p> <p>(1) ROPINIROL PROLIB SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>RUSCO</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS RUSCO (ARKOPHARMA, PAM 353)</p> <p>SEN</p> <p>(3) FARMASUL TISANA (RINTER CORONA, PAM 350)</p> <p>SERINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>SERTRALINA</p> <p>(1) SERTRALINA PHARMA COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 351)</p> <p>SILDENAFILO (UROLOGIA)</p> <p>(1) VIAGRA BCNFARMA (BCNFARMA, PAM 353)</p> <p>Δ SINECATEQUINAS</p> <p>(1) VEREGEN (JUSTE, PAM 352)</p> <p>TACROLIMUS</p> <p>(1) TACROLIMUS STADA EFG (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>TAMSULOSINA</p> <p>(1) TAMSULOSINA CINFA EFG (CINFA, PAM 350)</p> <p>(1) TAMSULOSINA TEVA EFG (TEVA PHARMA S.L.U., PAM 353)</p> <p>Δ TELAPREVIR</p> <p>(1) INCIVO (JANSSEN-CILAG, PAM 350)</p>	<p>TELMISARTAN</p> <p>(1) PRITOR EUROMEDICINES (EUROMEDICINES, PAM 353)</p> <p>(2) PRITOR PLUS EUROMEDICINES (EUROMEDICINES, PAM 353)</p> <p>TIMOLOL (OFTALMICO)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL APOTEX (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL NORMON (NORMON, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL RATIOPHARM (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>(2) LATANOPROST/TIMOLOL STADA (STADA S.L., PAM 350)</p> <p>(2) LATIMVISTA (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 351)</p> <p>TIROSINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>TOPIRAMATO</p> <p>(1) TOPIRAMATO PHARMACIA EFG (PHARMACIA GRUPO PFIZER S.L., PAM 350)</p> <p>TORASEMIDA</p> <p>(1) TORASEMIDA RATIO EFG (RATIOPHARM, PAM 354)</p> <p>TRAMADOL</p> <p>(1) TRAMADOL RETARD COMBIX EFG (COMBIX S.L., PAM 351)</p> <p>TREONINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>TRIPTOFANO</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>VALACICLOVIR</p> <p>(1) VALACICLOVIR STADA EFG (STADA S.L., PAM 353)</p> <p>(1) VALACICLOVIR TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 352)</p> <p>VALINA</p> <p>(20) OLIMEL N9 (BAXTER, PAM 354)</p> <p>VALSARTAN</p> <p>(1) ARALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) ARALTER PLUS EFG (ALTER, PAM 351)</p>	<p>(1) VALSARTAN APOTEX EFG (APOTEX ESPAÑA S.L., PAM 353)</p> <p>(1) VALSARTAN MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(1) VALSARTAN PHARMAGENUS EFG (PHARMAGENUS, PAM 354)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ACTAVIS EFG (ACTAVIS SPAIN S.A., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA ALTER EFG (ALTER, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA CANTABRIA EFG (CANTABRIA PHARMA, PAM 350)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA MABO EFG (MABO FARMA, PAM 353)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 352)</p> <p>(2) VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA TECNIGEN EFG (TECNIMEDE ESPAÑA, PAM 354)</p> <p>VENLAFAXINA</p> <p>(1) VENLAFAXINA BLUEFISH EFG (BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB, PAM 350)</p> <p>VID ROJA</p> <p>(1) ARKOCAPSULAS VID ROJA (ARKOPHARMA, PAM 353)</p> <p>ZOLMITRIPTAN</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS CINFA EFG (CINFA, PAM 353)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS QUALIGEN EFG (QUALIGEN S.L., PAM 353)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS SANDOZ EFG (SANDOZ FARMACEUTICA, S.A., PAM 352)</p> <p>(1) ZOLMITRIPTAN FLAS STADA EFG (STADA S.L., PAM 352)</p>
--	--	---

Δ: Nuevos principios activos comercializados desde enero de 2012.

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

ALERTAS RIESGOS AEMPS

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
20 Enero	01/2012	Fingolimod (△ Gilenya): inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo	△ Gilenya	Fingolimod	Seguir estrictamente las recomendaciones de monitorización de los pacientes durante las 6 horas posteriores a recibir la primera dosis.	Inicio de revisión del balance beneficio-riesgo ante varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves.	06/2012
17 Febrero	02/2012	△Victrelis (boceprevir): interacción con los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir, darunavir y lopinavir	△ Victrelis Reyataz Prezista Kaletra	Boceprevir Atazanavir Darunavir Lopinavir	No administrar boceprevir con darunavir o lopinavir (administrados con ritonavir). La administración de boceprevir con atazanavir (con ritonavir) deberá valorarse con precaución.	Posible interacción con descensos en los niveles plasmáticos de los inhibidores de la proteasa del VIH, y de boceprevir (cuando se administró con darunavir o lopinavir)	--
17 Febrero	03/2012	Aliskireno (△ Rasilez, △ Riprazo, △ Rasilez HTC): conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo	△ Rasilez △ Riprazo △ Rasilez HTC △ Riprazo HTC △ Rasilamlo Y todos los que contienen IECA o ARAll	Aliskireno, IECA, ARAll	Suspender tratamientos con aliskireno en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan IECA o ARAll. En otros pacientes valorar relación beneficio-riesgo.	Finalización de la reevaluación de balance beneficio-riesgo iniciado ante el riesgo asociado al usar aliskireno con IECA o ARAll (hipotensión, síncope, ictus, hipertensión y alteraciones función renal).	28/2011
16 Marzo	04/2012	Ranelato de estroncio (Osseor, Protelos): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso	Osseor, Protelos	Ranelato de estroncio	Suspender y no iniciar nuevos tratamientos en pacientes con TEV o antecedentes y suspender en inmobilizados. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad grave, suspender el tratamiento y no reiniciar.	Se ha revisado el balance beneficio-riesgo confirmándose un riesgo incrementado de TEV (introduciéndose nuevas contraindicaciones) y de reacciones dermatológicas graves	2007/17

ALERTAS RIESGOS AEMPS (Cont.)

FECHA	REF.	TÍTULO ALERTA	MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MEDIDAS A TOMAR	MOTIVOS	ALERTA RELACIONADA
29 Marzo y 10 Mayo	05/2012 y modificación	Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación	Perfalgan, Paracetamol 10mg/ml Actavis, Combinó Pharm, G.E.S., Hospira, Normon, Serracliclinics	Paracetamol	Especificar en mililitros (además de en mg) la dosis a administrar. En pacientes con ≤ 10 kg el volumen a administrar se diluirá hasta 1/10. Para pacientes de ≤ 50 kg, los cálculos de dosificación son en función del peso.	Existen casos de sobredosis con la administración IV en perfusión (confusión entre miligramos y mililitros y cálculo de dosis en función del peso)	--
20 Abril	06/2012	Fingolimod (Δ Gilenya): Conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo	Δ Gilenya	Fingolimod	No se recomienda la coadministración de antiarrítmicos (clases Ia y III) y fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca, ni el uso en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular. Monitorización cardiovascular en las horas posteriores a la primera administración	Conclusión de revisión del balance beneficio-riesgo. Riesgo de disminución de la frecuencia cardíaca durante las horas posteriores a la primera administración.	01/2012
31 Mayo	07/2012	Brivudina (Brinix, Nervinex y Nervol): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas	Brinix, Nervinex y Nervol; Fluorouracilo Accord, Ferrar Farma, Efundix; Xeloda; Utefos, UFT	Brivudina, Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, Floxuridina, Flucitosina	Seguir estrictamente las contraindicaciones y precauciones de uso recogidas en ficha técnica de brivudina (uso concomitante contraindicado; espaciar administración 4 semanas; interrupción inmediata en caso de administración conjunta accidental).	Administración de brivudina junto a 5-fluoropirimidinas puede provocar un aumento de la toxicidad de estos antineoplásicos. Interacción potencialmente mortal.	--

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz
mmadurga@aemps.es

COLORANTES AZULES UTILIZADOS EN EL MAPEO LINFÁTICO Y RIESGO DE REACCIONES ALÉRGICAS GRAVES

Los colorantes azules utilizados para realizar el mapeo linfático durante la cirugía de cáncer de mama pueden ocasionar reacciones adversas alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas. Por esto, se recomienda tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado¹ en su informe mensual los riesgos que comporta el uso de colorantes azules en el mapeo linfático durante la cirugía de cáncer de mama, del tipo de reacciones alérgicas.

En el sistema de farmacovigilancia europeo, integrado por los sistemas nacionales de 30 países, acaba de concluir la evaluación que ha tenido lugar a nivel europeo, sobre el uso de los colorantes azules utilizados en la biopsia del ganglio centinela. Durante el proceso de evaluación llevado a cabo, se han revisado los datos de notificación espontánea, así como los procedentes del estudio ALMANAC² y del programa de formación para cirujanos NEW START³.

En el periodo 1997 a 2011 se han vendido un total de 2.015.601 unidades del preparado comercial de **azul patente V** (no disponible en España). Durante ese periodo de tiempo se recibieron 186 notificaciones de reacciones adversas graves, 177 de las cuales fueron reacciones alérgicas en las que no puede excluirse la relación causal con el azul patente V.

En la revisión que se ha realizado se han tenido en cuenta las tasas de incidencia combinada de reacciones alérgicas relacionadas con el uso del azul patente V en el estudio ALMANAC y en el programa NEW START. Dicha tasa fue de 0,9 % para el total de reacciones alérgicas y de 0,06 % para las reacciones alér-

gicas graves. Sin embargo, se ha considerado que la tasa calculada para estas últimas podría estar infraestimada y se encontraría cercana al 0,1% teniendo en cuenta la tasa de incidencia de reacciones alérgicas graves con **azul sulfán** (colorante usado en los Estados Unidos).

Teniendo en cuenta que los datos sobre notificación espontánea no se encuentran en consonancia con las tasas de notificación que cabría esperar si se tienen en cuenta las tasas de incidencia observadas en el estudio ALMANAC y en el programa NEW START, debe considerarse que también existe cierto grado de infra-notificación subyacente.

Como resultado de la evaluación realizada sobre los datos disponibles y el uso de colorantes azules utilizados para la biopsia del ganglio centinela en la Unión Europea se ha considerado necesario informar a los cirujanos sobre el riesgo de aparición de reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas, en aquellos países en los que se encuentran comercializados. Se recomienda, por si fuese necesario, tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Colorantes azules utilizados para mapeo linfático (ej. azul patente V, azul sulfán): riesgo de reacciones alérgicas graves. Informe mensual abril 2012, 16/05/2012. Disponible en la URL: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/abril/informe-medicamentos.htm#p3> (consultado 04/06/2012).
2. **Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Eil PJ.** Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 599-609.
3. **Barthelme L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE; NEW START and ALMANAC study groups.** Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 399-403.

INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y POSIBLE RIESGO DE DIARREA ASOCIADA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Las agencias de Norteamérica, la FDA (EE.UU) y Health Canada, han informado del riesgo de diarreas graves por *Clostridium difficile* asociadas a la utilización de los inhibidores de la bomba de protones (grupo del omeprazol, pantoprazol y análogos). Si en tratamientos prolongados la diarrea que pueda aparecer no mejora, se debe valorar hacer un diagnóstico de *Clostridium difficile*. Se deben emplear las dosis más bajas efectivas y durante el menor tiempo de tratamiento posible con los inhibidores de la bomba de protones.

La agencia estadounidense, FDA, y Health Canada han informado¹⁻² sobre la relación entre los casos de diarrea grave asociados a la bacteria *Clostridium difficile* y el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP).

La FDA de los EE.UU. ha notificado al público que la utilización de medicamentos del grupo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) que incluyen **dexlansoprazol** (no en España), **esomeprazol magnesio**, **esomeprazol sodio**, **lansoprazol**, **omeprazol**, **omeprazol magnésico**, **omeprazol sodio**, **rabeprazol sodio** y **pantoprazol sodio**, pueden estar asociados con un aumento del riesgo de 'diarrea asociada a *Clostridium difficile*' (DACD). Un diagnóstico de DACD debe ser considerado en los pacientes que reciben IBP si presentan una diarrea que no mejora. La FDA está trabajando con los laboratorios titulares de la comercialización para incluir información sobre el aumento del riesgo de DACD con el uso de IBP en el etiquetado de los medicamentos. La FDA también está revisando el riesgo de DACD en los usuarios de antihistamínicos-H2. Los antihistamínicos-H2 se utilizan también para tratar condiciones tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlceras de estómago y de intestino delgado y para la acidez estomacal.

El *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es una bacteria que puede causar diarrea difícil de mejorar. Los síntomas incluyen deposición acuosa, dolor abdominal y fiebre, y los pacientes pueden llegar a tener peores condiciones intestinales. La enfermedad también puede transmitirse en hospitales.

De manera similar, Health Canada ha informado² de la posible asociación entre el uso de IBP y un mayor riesgo de 'diarrea asociada a *Clostridium difficile*' (DACD). La agencia comunicó que está evaluando estos datos actualmente. En los estudios se reconocen las limitaciones importantes en lo que se refiere al diseño del estudio y a la imposibilidad de establecer una clara relación causa-efecto entre los IBP y un mayor riesgo de DACD, así como hay un número de otros factores que pueden jugar un papel. Mientras, no ha sido confirmada una relación concreta entre el IBP y el uso DACD, no se ha descartado esta posibilidad en estos momentos. En el etiquetado de los medicamentos con IBP en Canadá se establece el riesgo potencial de un aumento del riesgo de *C. difficile*. La agencia Health Canada llevará cabo un seguimiento de esta cuestión, evaluará la evidencia científica tal como se vaya produciendo y tomará las medidas apropiadas que sean necesarias.

La agencia de Canadá aconseja que los pacientes que estén tomando un IBP y que desarrollen una diarrea que no mejora que deben consultar con un profesional de la salud inmediatamente ya que puede ser un caso de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). Los síntomas incluyen diarrea acuosa severa o con sangre (por lo menos tres deposiciones diarias, durante dos o más días), fiebre, pérdida de apetito, náuseas, y dolor o sensibilidad abdominal. Los pacientes que tomaron un IBP deben hablar con su médico o farmacéutico si tienen preguntas o inquietudes sobre su tratamiento antiácido.

Los profesionales sanitarios deben recordar que los IBP deben ser prescritos o recomendados en la farmacia, con la dosis más baja y la duración más corta de terapia apropiada según la condición a ser tratada. El diagnóstico de una DACD debe ser considerado en cualquier paciente que tiene factores de riesgo de DACD y que presenta una diarrea persistente o grave.

Recomendaciones

La FDA ha recomendado que los pacientes deben contactar inmediatamente con su médico o profesional sanitario y buscar atención médica si toman IBP y presentan una diarrea que no evoluciona, ni mejora en un par de días.

La FDA ha informado a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Debe valorarse hacer un diagnóstico de la DACD en los usuarios de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con diarrea que mejora adecuadamente,
- Aconsejar a los pacientes que deben consultar inmediatamente con su médico o con su farmacéutico si experimentan cuadros de heces acuosas que no desaparecen, dolor abdominal y fiebre, durante tratamiento con IBP,
- Los pacientes deben utilizar la dosis más baja y con una duración más corta posible durante terapia con IBP, de forma adecuada a la condición que se esté tratando.

Si bien se van actualizando los textos de las fichas técnicas de los IBP en España y en la Unión Europea, es posible que en alguna de ellas no se destaca la posibilidad de complicaciones diarreas motivadas por *Clostridium difficile*. Solo se cita el posible aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, como las producidas por *Salmonella* y *Campylobacter*. La recomendación final que se hace desde estas páginas es que se debe tener presente también el riesgo con *Clostridium difficile*, en todos los tratamientos con los inhibidores de la bomba de protones.

Referencias:

1. **FDA Drug Safety Communication**, US FDA, 8 February 2012. Disponible en la URL: www.fda.gov (consultado 05 junio 2012).
2. **Health Canada. Advisories**, Warnings and Recalls. 16 February 2012. Disponible en la URL: www.hc-sc.gc.ca (consultado 05 junio 2012).

ERRORES DE DOSIFICACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA (IV) DE PARACETAMOL: MODIFICACIÓN

Posteriormente a la nota emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el mes de marzo, se ha modificado la recomendación: la dosis debe indicarse en mililitros y en miligramos de paracetamol, simultáneamente, para evitar los errores de dosificación.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de la modificación del texto de las recomendaciones para evitar los errores de dosificación en la administración intravenosa (i.v.) de **Perfalgan® (paracetamol) solución con 10mg/ml**, que se emitieron en el mes de marzo de 2012.

En este sentido, la AEMPS matiza las recomendaciones de la forma siguiente:

- *La prescripción en mililitros se recomienda de forma adicional a la realizada en miligramos.*
- *La dilución del preparado de paracetamol para su administración en pacientes de 10 kg de peso o menos, se realizará siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan.*

Recomendaciones

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

1. *De forma adicional a la prescripción en miligramos, especificar en mililitros la dosis de paracetamol i.v. que se desea administrar.*
2. *Siempre que las condiciones clínicas del paciente lo permitan, en los pacientes con ≤ 10 kg de peso no se perfundirá el medicamento directamente desde el vial o la bolsa. El volumen de paracetamol a administrar se diluirá hasta 1/10 en una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5% y se administrará en perfusión continua durante al menos de 15 minutos.*
3. *El intervalo mínimo entre cada administración de paracetamol IV debe ser de, al menos, 4 horas y no deben administrarse más de 4 dosis en 24 horas.*
4. *Para los pacientes, tanto adultos como niños de ≤ 50 kg, los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.*
5. *Las dosis recomendadas de paracetamol son las siguientes*

Peso del paciente	Dosis por administración	Volumen por administración	Volumen máximo por administración calculado según el peso superior de cada intervalo (ml)*	Dosis Máxima Diaria
≤ 10 kg	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg a ≤33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg sin exceder 2 g
> 33 kg a ≤50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sin exceder 3 g
> 50 kg con factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg y sin factores de riesgo adicionales de hepatotoxicidad	1 g	100 ml	100 ml	4 g

*Los pacientes de menor peso requieren volúmenes más pequeños.

Referencias:

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación. Nota informativa MUH (FV), 05/2012, de 29 marzo 2012, modificada el 10 mayo 2012. Disponible en la URL: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_05-2012.htm (consultado 05 junio 2012).

BRIVUDINA : INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON 5-FLUOROPIRIMIDINAS

*Se recuerda a los profesionales sanitarios que la administración de **brivudina** está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a quimioterapia anti-neoplásica, especialmente si están tratados con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) ha informado¹ a los profesionales sanitarios de las potenciales interacciones de **brivudina** con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas.

La brivudina es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus, herpes simple tipo 1 y varicela zóster, a tra-

vés del bloqueo de la ADN polimerasa. Brivudina se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Actualmente en España están autorizados desde el año 2002 tres medicamentos con este principio activo: **Brinix**[®], **Nervinex**[®] y **Nervol**[®].

Recientemente ha sido notificado al Centro Andaluz de Farmacovigilancia el fallecimiento de un paciente al que se le administró 5-fluorouracilo tres días después de que finalizase tratamiento con brivudina por un herpes zóster. Tras tener conocimiento del caso, se ha revisado la base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), así como la base de datos análoga europea (Eudravigilance) y la bibliografía científica, habiéndose encontrado 29 notificaciones correspondientes a pacientes a los que se les administró **brivudina** a pesar de estar siendo tratados en ese momento con algún medicamento de la familia de las fluoropirimidinas. La mayoría de esos pacientes (23/29) fallecieron.

Recomendaciones

La interacción entre **brivudina** y 5-fluoropirimidinas es conocida y aparece ampliamente referenciada en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos con dicho principio activo. No obstante y teniendo en cuenta los datos expuestos anterior-

mente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario recordar a los profesionales sanitarios la siguiente información relativa a las contraindicaciones y precauciones especiales de uso de brivudina:

- **La administración de brivudina está contraindicada, entre otros, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo** incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). **Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal.**
- **Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos** (incluyendo también sus preparaciones tópicas) tales como capecitabina, floxuridina y tegafur (o combinación de medicamentos que contengan estos principios activos) o flucitosina. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina-dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.
- **En caso de administración accidental de 5 fluorouracilo o medicamentos relacionados a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.** Los síntomas más comunes de toxicidad por fluoropirimidinas son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas. Nota informativa MUH (FV) 07/2012, de 1 de junio de 2012. Disponible en la web de la AEMPS:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_07-2012.htm (consultado 05 junio 2012).

ESTATINAS E INHIBIDORES DE PROTEASA EN PACIENTES VIH O CON HEPATITIS C

La FDA norteamericana ha informado del posible riesgo de daños musculares como resultado de interacción entre estatinas y los inhibidores de proteasa, utilizados en pacientes con VIH o con virus de hepatitis C.

La agencia estadounidense FDA ha informado¹ a los profesionales sanitarios de las potenciales interacciones de **estatinas** con los medicamentos del grupo de inhibidores de proteasa, que se utilizan en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el virus de hepatitis C (VHC).

La FDA de los EE.UU. ha informado a los profesionales de la salud de los cambios en la información de la ficha técnica para la prescripción, en relación con interacciones entre los inhibidores de proteasa para tratar VIH o el VHC, con ciertas estatinas. Si se administran juntos los inhibidores de la proteasa y las estatinas pueden aumentarse los niveles plasmáticos de las estatinas y aumentarse el riesgo de miopatía. La forma más grave de miopatía, llamado rabdomiólisis, puede dañar los riñones y originar un fallo renal, que puede ser mortal, si no se pasa al paciente a hemodiálisis. Así fallecieron algunos pacientes tratados con cerivastatina, antes de su retirada mundial en agosto de 2011.

Recomendaciones

La FDA aconseja que los profesionales de la salud deben seguir las recomendaciones contenidas en la ficha técnica con la información para la prescripción, cuando prescriben inhibidores de proteasa para el VIH o el VHC, junto con las estatinas (**atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina**). Se pueden incrementar los niveles plasmáticos de las estatinas e incrementarse el riesgo de miopatías.

Referencias

1. **FDA Drug Safety Communication**, US FDA, 1 March 2012. Disponible en la URL: www.fda.gov (consultado 05 junio 2012).

IMPORTANTE:

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

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

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

¿Cómo notificar? No olvide notificar cualquier **sospecha de RA** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

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

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

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

9º ACCIÓN CENTRADA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS; SERVICIO DE DISPENSACIÓN DE BIFOSFONATOS (V)

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

2º escenario

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

Nos pregunta si puede tomar un comprimido de RISEDRONATO que tiene de la caja del mes anterior, y que olvidó..

¿Qué harías?

Revisemos la información básica necesaria que conviene actualizar para poder resolver el 2º escenario propuesto...

3. Sobre el tratamiento de la osteoporosis.

La osteoporosis es una enfermedad cada vez más extendida que afecta fundamentalmente a las personas mayores, especialmente a mujeres. **El mejor tratamiento para esta enfermedad es la prevención.** La ingesta de cantidades adecuadas de calcio y la práctica de ejercicio físico durante la adolescencia y la juventud pueden incrementar la masa ósea, permitiendo en años posteriores reducir el riesgo de fracturas. Asimismo, el consumo de calcio y vitamina D durante la madurez es esencial para la salud del hueso.

A pesar de los avances realizados en los últimos años, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en la actualidad distan de ser satisfactorios. Dos circunstancias que contribuyen a ello:

- Los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos que los destinados a promover la reminerali-

zación. Esto significa que los tratamientos deben ser preventivos, empezando antes de que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible.

- La dificultad de identificar factores de riesgo. Los datos epidemiológicos indican que el riesgo relativo de fractura aumenta en 2-3 veces por cada desviación estándar que disminuya la densidad ósea respecto a la media. Y los equipos precisos de medición (DEXA) no están muy extendidos. Tampoco se realizan medidas sistemáticas de la población, pues no está claro que esté justificada la inversión económica que esto supondría.

3.1 Objetivos del tratamiento en pacientes que sufren OSTEOPOROSIS:

- Controlar el dolor asociado con la enfermedad.
- Retardar o detener el proceso de pérdida ósea.
- Prevenir fracturas con medicamentos que fortalezcan el hueso.
- Minimizar el riesgo de caídas que podrían causar fracturas.

3.2 Tipos de tratamiento frente a la OSTEOPOROSIS:

Tratamiento no farmacológico: preventivo y/o adyuvante.

Principalmente se basa en evitar los factores de riesgo de la osteoporosis y promover hábitos de vida saludables en estos pacientes. En el caso concreto del farmacéutico, desarrollará una promoción activa de la salud a través de la Educación Sanitaria, entregando material impreso ad hoc (Figura 1) además de la verbal a todo paciente que lo requiera, haciendo hincapié, entre otros, en:

- Seguir una dieta equilibrada, rica sobre todo en calcio y vitamina D.
- Evitar el consumo de tabaco y el exceso de alcohol.

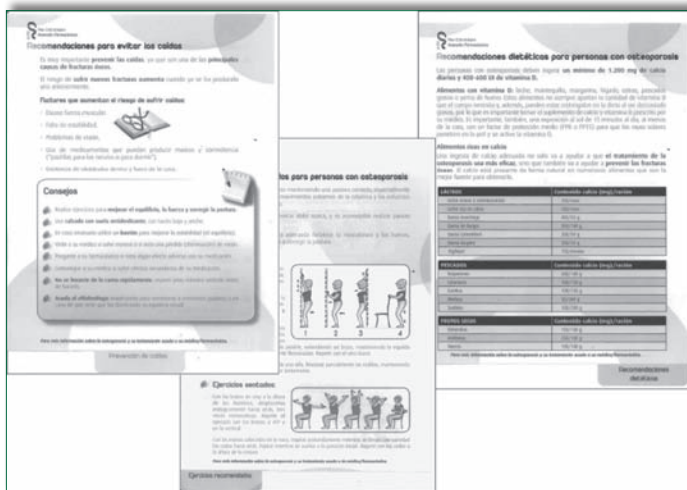


Figura 1: 9ª PEAF- Información al paciente con osteoporosis asociado a recomendaciones dietéticas, ejercicio físico y consejos para evitar caídas.

- Hacer ejercicio físico moderado y adecuado a la edad de cada paciente.
- Prevenir las caídas para evitar así el riesgo de fractura en estos pacientes.

Tratamiento farmacológico: preventivo y/o de mantenimiento.

Una vez diagnosticada, la osteoporosis debe ser tratada a fin de retrasar la progresión de la enfermedad y evitar que los pacientes puedan sufrir incapacidades crónicas persistentes.

En la actualidad, existen tres estrategias de actuación farmacoterapéutica en la osteoporosis:

- El tratamiento basado en **medicamentos antirresortivos**.
- El tratamiento basado en **medicamentos osteoformadores**.
- El tratamiento basado en **medicamentos de acción dual**.

En la mayoría de los casos estos medicamentos se combinan con suplementos de calcio y vitamina D para mejorar los resultados obtenidos.

Contamos con varios grupos terapéuticos:

- Grupo A12AX: sales de calcio y vitamina D3 (oral).
- **Medicamentos antirresortivos** .
 - Grupo M05BA: Bifosfonatos y M05BB: combinaciones.
 - Orales: alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato.

- Intravenosos: zolendronato, ibandronato.
- Grupo H05BA: calcitonina (intranasal).
- Grupo GO3: reemplazo hormonal.
 - Terapia hormonal sustitutiva (THS).
 - Andrógenos derivados de 3-OXO androsteno: testosterona.
 - Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM).
 - Raloxifeno.
 - Bazedoxifeno.
- Fitorestrógenos.
- Grupo M05BX: anticuerpos monoclonales: denosumab.
- Medicamentos osteoformadores.
 - Hormona paratiroidea (PTH 1-84).
 - Teriparatida (PTH 1-34).
- Medicamentos de acción dual.
 - Ranelato de estroncio.

Para nuestro caso necesitamos actualizar los conocimientos SOBRE:

Grupo terapéutico A12AX: Calcio y vitamina D

NATECAL D-

- Información básica relacionada con el correcto proceso de uso:

- Las recomendaciones de ingesta diaria de calcio y vitamina D3 (colecalfiferol) varían en función del país y de la edad.
 - En los individuos mayores de 50 años, que tienen alto riesgo de padecer osteoporosis, la cantidad diaria recomendada es de 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. En general, el aporte de calcio y, sobre todo, de vitamina D a través de la dieta es insuficiente, por lo que los expertos siempre recomiendan pautar un suplemento de calcio + vitamina D a estos pacientes. Las dosis en cada toma no debe ir más de 500-600 mg de calcio.
- Se recomienda administrar estos medicamentos preferentemente **después de las comidas**, ya que ciertos alimentos (aquellos ricos en glucosa, lactosa o galactosa) mejoran la absorción del ion calcio.
 - De igual manera, el carbonato cálcico es un poderoso antiácido que puede producir hiperacidez de rebote en aquellos pacientes que toman este suplemento en ayunas. Algunos autores recomiendan administrar de **1 a 2 horas después de los**

alimentos, para evitar que el calcio interfiera la absorción de otros cationes contenidos en alimentos. Se debe evitar ingerir antes ciertos alimentos ricos en fibra o en otros compuestos como el ácido oxálico (espinacas) o el fítico (cereales), que interfieren con la absorción del calcio.

Si se administra el suplemento una vez al día, se deberá hacer preferentemente por la noche, ya que los niveles de hormona paratiroidea (PTH) siguen un ritmo circadiano y es por la noche cuando más bajos están, disminuyendo, por tanto, la degradación del hueso y favoreciéndose la incorporación del calcio al mismo.

- Se presentan en diferentes formulaciones, en función de las cuales debemos tener en cuenta las distintas precauciones de uso:
 - **Comprimidos masticables:** masticar bien los comprimidos e ingerirlos luego con un vaso de agua. No ingerir nunca los comprimidos sin masticar. También se pueden dejar disolver en la boca o en medio vaso de agua.
 - **Comprimidos bucodispersables:** dejar disolver el comprimido en la boca, ingiriendo a continuación mínimo vaso de agua.
 - **Sobres:** verter el contenido de un sobre en un vaso, añadir gran cantidad de agua y beber inmediatamente.
- **Información básica relacionada con la percepción de seguridad del tratamiento:**

Las principales Interacciones son por la asociación con:

 - Bifosfonatos: distanciar las tomas.
 - Digoxina.
 - Fenitoína.
 - Inductores del citocromo P450: como barbitúricos, carbamazepina, rifampicina, tabaco, consumo de alcohol crónico. Posible reducción de los efectos de la vitamina D.
 - Ketoconazol: puede inhibir la transformación del colesteciferol en sus metabolitos activos.
 - Laxantes del tipo de la parafina: pueden disminuir la absorción del colesteciferol. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.
 - Levotiroxina: disminución de su actividad.
 - Medicamentos con calcio o magnesio: pueden producir hipercalcemia o hipermagnesemia.

Las principales reacciones adversas:

- Digestivas: estreñimiento, flatulencia. En casos de hipercalcemia elevada: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sequedad de boca.
- Neurológicas/psicológicas: cefalea, irritabilidad.
- Genitourinarias: poliuria.
- Hidroelectrolíticas: hipercalcemia, deshidratación.
- Generales: polidipsia, astenia.

Grupo terapéutico M05BA: Bifosfonatos (BP)

- **Información básica relacionada con el correcto proceso de uso:**
 - Los bifosfonatos orales (alendronato, risedronato, ibandronato y etidronato) son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y se sitúan como primera línea de tratamiento en la mayoría de las guías clínicas.
 - Son análogos de los pirofosfatos naturales del hueso y se unen a los cristales de hidroxiapatita de la superficie ósea.
 - Un inconveniente general de los bifosfonatos es que se absorben mal por vía oral por lo que es necesario acceder a las recomendaciones para la correcta administración de los BP (Figura 2).
- **Información básica relacionada con la percepción de efectividad y seguridad del tratamiento:**
 - Han demostrado un buen perfil de seguridad a los 5 años de tratamiento y sus

RECOMENDACIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

- No masticar ni disolver el comprimido en la boca.
- Tomar con un vaso de agua (aproximadamente 200 ml).
- Después de tomar el comprimido esperar 30-45 minutos (60 minutos para ibandronato):
 - Antes de acostarse.
 - Antes de ingerir la primera comida o bebida, salvo que sea agua.
 - Antes de tomar otros medicamentos, incluyendo antiácidos, calcio y otros suplementos o vitaminas.
- No acostarse hasta después de haber ingerido la primera comida del día.

En caso de no seguir estas instrucciones, puede aumentar el riesgo de que se produzcan problemas esofágicos.

Figura 2

beneficios superan ampliamente los riesgos. Los BP orales requieren una administración con precaución para evitar las posibles interacciones y efectos secundarios esofágicos que caracterizan a este grupo terapéutico.

- Los efectos adversos más comunes son habitualmente leves, aunque algunas personas han experimentado excepcionalmente alteraciones digestivas graves. Datos recientes han mostrado un posible **aumento de fracturas atípicas de fémur, osteonecrosis de mandíbula (ONM) y dolor osteomuscular**.

Se ha comunicado ONM, normalmente asociada a intervenciones dentales (implantes) extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente BP administrados por vía intravenosa. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides.

Se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo cuando se evalúe el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Mayor potencia del BP: Los **nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes** que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- Dosis acumulada de exposición a BP: hay que tener en cuenta que los BP se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse.
- Intervenciones dentales de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en algunos casos la intervención puede realizarse como consecuencia de una ONM preexistente.

RISEDRONATO

Está indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis

inducida por glucocorticoides, la osteoporosis del varón y la enfermedad de Paget.

- **Información básica relacionada con el correcto proceso de uso (Figura 3):**
- **Información básica relacionada con la percepción de efectividad y seguridad del tratamiento:**
 - Efectividad: ha demostrado su actividad en dos grandes ensayos clínicos, mostrando un aumento significativo de la DMO y disminución del riesgo de padecer fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera con un efecto mantenido, una vez pasado un año de la retirada del tratamiento.
 - Seguridad: además de los principales efectos adversos del Grupo pueden aparecer los relacionados con:
 - Neurológicos: cefalea, mareo.
 - Oculares: iritis, uveítis, úlcera corneal, sequedad de ojos.
 - Generales: síntomas gripales, edema maleolar, calambres musculares.
 - Alergias: erupciones exantemáticas.

Grupo terapéutico BO3BB: Acido fólico y derivados

ÁCIDO FÓLICO.

- **Información básica relacionada con el correcto proceso de uso:**

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

- ¿Sabe para qué lo va a usar?
 - Trastornos por déficit o aporte insuficiente de ácido fólico, principalmente: anemia megalobástica, defectos del tubo neuronal, enfermedad celíaca, dieta inadecuada; síndrome de malabsorción.
- ¿Sabe cuánto ha de usar?
 - Las dosis varían entre 2,5-20 mg/24 h.
 - Anemia megaloblástica: inicialmente, 10-20 mg/24 h, durante 4 meses; mantenimiento, 2,5-10 mg/24 h. Excepcionalmente se ha utilizado 15 mg/24 h.
 - La instrucción del médico es 10 mg/24 h.**

- ¿Sabe durante cuánto tiempo lo va a usar?
La duración del tratamiento depende del diagnóstico. En este caso la prescripción del médico es de 30 días.
- ¿Sabe cómo lo va a usar?
El Ácido fólico puede tomarse en una sola toma sin verse afectada su absor-

ción intestinal por la presencia de alimentos.

Más información en Bot PLUS 2012, Guía Farmacoterapéutica y Guías de Servicios de Atención Farmacéutica centradas en el paciente polimedicados con osteoporosis.

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis recomendada	Administración
Risedronato	Risedronato EFG Actonel® Acrel® Miosen® Semanal EFG	Comprimidos de 5 mg, 35 mg (semanal) y 75 mg (mensual)	<u>Diario:</u> un comprimido de 5 mg una vez al día. <u>Semanal:</u> un comprimido de 35 mg una vez a la semana. <u>Mensual:</u> un comprimido de 75 mg administrado durante 2 días consecutivos, por vía oral, al mes.	Se debe tomar antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera comida, de otros medicamentos o de las bebidas (que no sean agua) del día. El comprimido debe tragarse entero y no debe chuparse ni masticarse. Debe tomarse en una posición erguida (de pie o sentado) con un vaso de agua (> 120 ml). <u>Diario:</u> una vez al día. <u>Semanal:</u> una vez a la semana. Debe tomarse el mismo día cada semana. <u>Dosis omitidas:</u> tomar un comprimido el día que lo recuerden y volver a tomar un comprimido una vez por semana el día que se tome normalmente el comprimido. No deben tomarse dos comprimidos en el mismo día. <u>Mensual:</u> un comprimido durante 2 días consecutivos al mes. El primer comprimido debe tomarse el mismo día de cada mes, seguido del segundo comprimido al día siguiente. <u>Dosis omitidas:</u> tomar un comprimido de 75 mg en la mañana del día siguiente en el momento en que lo recuerden, a no ser que las próximas dosis programadas del siguiente mes estén dentro de los 7 días siguientes. A continuación, se debe tomar un comprimido durante 2 días consecutivos al mes, como estaba planificado originalmente. Si las dosis planificadas del próximo mes están dentro de los 7 días, esperar hasta la dosis planificada del siguiente mes y continuar el tratamiento como estaba planificado originariamente. No deben tomarse tres comprimidos la misma semana.

Figura 3

INFORMACIÓN DE INTERÉS

- La Acción FINALIZA **el 31 de julio de 2012**.
- El Ministerio de Sanidad, Servios Sociales e Igualdad ha declarado esta Acción "Actividad de interés sanitario".
- **La Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias** de la Comunidad de Madrid, a través de la Agencia Lain Entralgo para la formación, investigación y estudios sanitarios ha otorgado:
 - o **9,2 créditos** a la actividad formativa relacionada con el Servicio de Dispensación de Bifosfonatos.
 - o **9,2 créditos** a la actividad formativa relacionada con el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes polimedicados con osteoporosis
- Para optar a tal acreditación son dos los requisitos indispensables:
 - Superar cada uno de los cuestionarios de evaluación correspondientes a cada Servicio, **antes del 31 de julio 2012**; superando un mínimo de 11 de las 15 preguntas (el 70% del total). **Se ha anulado una pregunta del cuestionario del Servicio de Dispensación de bifosfonatos por lo que hay que superar 10 de las 14 preguntas restantes.**
 - Registrar y remitir desde Bot PLUS un número mínimo de casos, **antes del 31 de julio 2012**:
 - o 5 relacionados con el Servicio de Dispensación de bifosfonatos
 - o 1 relacionado con el Servicio de SFT a paciente polimedicado con osteoporosis

TALLERES COLEGIALES ORGANIZADOS EN COLABORACIÓN CON EL CONSEJO GENERAL

- 4 de junio COF La Rioja
- 11 y 12 de junio COF Vizcaya
- 12 de junio COF Cantabria
- 14 de junio COF Ávila
- 19 de junio COF Córdoba
- 21 y 22 de junio COF Orense

Además los Colegios a nivel provincial están convocando otras sesiones formativas específicas para reforzar los aspectos teóricos y prácticos de los Servicios de AF correspondientes a esta 9º Acción del Plan Estratégico centrada en pacientes con osteoporosis, en colaboración con Cinfa.

Para más información puedes contactar con tu Colegio.

Picaduras de insectos y otros artrópodos

CONCEPTO

Las picaduras provocadas por ciertos insectos y otros artrópodos son un problema importante, tanto por su frecuencia como por las complicaciones asociadas; sin embargo, frecuentemente es minusvalorado. La gravedad del cuadro clínico depende de la naturaleza del artrópodo (y, por tanto, de la sustancia inoculada), del grado de sensibilización del paciente a los antígenos específicos, de la localización de la picadura, de la aparición de infecciones secundarias que podría transmitir el artrópodo, y con frecuencia, del tratamiento insuficiente o inadecuado.

En cualquier caso, las manifestaciones más comunes son la inflamación local (dermatitis) y el picor. Este último es una sensación subjetiva, un síntoma, que incita a rascar o frotar la piel afectada, lo que puede complicar la reacción inflamatoria (el rascado produce la liberación local de prostaglandinas, con un potente efecto proinflamatorio).

Aunque popularmente se incluye dentro de los insectos a cualquier animal más o menos pequeño con patas articuladas y esqueleto exterior, en realidad la clasificación es a la inversa: los **artrópodos** incluyen a los **insectos** (*hexápodos*, artrópodos con seis patas)

Dentro de los insectos, los más habitualmente implicados en picaduras a los seres humanos son los *himenópteros* (abejas, avispas, etc.) y los *dípteros* (mosquitos, tábanos, etc.). Juntos a los insectos, otros artrópodos causantes de picaduras en humanos son los **miriápodos** (escolopendra) y los **arácnidos** (garrapata, arañas, escorpiones, etc.).

Básicamente, las reacciones pueden ser locales o generales (sistémicas). Las **reacciones locales** se manifiestan en el lugar de la picadura, generalmente en forma de pápulas eritematosas que se acompañan de picor y dolor; la mayoría son leves. En ocasiones, la reacción cutánea puede ser extensa (pueden llegar a medir más de 10 cm de diámetro y suelen tardar de 5 a 10 días en resolverse), debido a una cierta sensibilidad del paciente; afortunadamente, son casi siempre autolimitadas y pocas veces crean problemas graves. En las personas que han tenido una reacción local extensa a una picadura es frecuente que vuelvan

a reaccionar de la misma manera y hasta el 10% podría tener una reacción sistémica.

Por su parte, las **reacciones generales** o **sistémicas** pueden ser alérgicas, tóxicas o tardías. Las **alérgicas** pueden producirse a cualquier edad y son más frecuentes en personas atópicas; están mediadas por anticuerpos IgE y suelen producirse a los pocos minutos de la picadura. Cursan con un cuadro generalizado de urticaria y puede haber síntomas respiratorios (disnea y sibilancias) y cardiovasculares (palpitaciones, hipotensión y shock), que agravan el pronóstico. Una sola picadura es suficiente para producir reacciones graves.

Por su parte, las **reacciones tóxicas** se producen como consecuencia de múltiples picaduras y suelen cursar con náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, cefalea y vértigo. Puede haber hipotensión, síncope y convulsiones. Son más graves en niños. Finalmente, las **reacciones tardías** aparecen días o semanas después de la picadura y son muy poco frecuentes. Los síntomas pueden incluir vasculitis, enfermedad del suero (urticaria, artralgias, fiebre, astenia y adenopatías) y alteraciones de la coagulación. También puede haber nefritis, neuritis y encefalitis.

Todos los insectos que pican son capaces de producir reacciones anafilácticas; sin embargo, las reacciones por picadura de mosquitos (dípteros) raramente corresponden a una reacción alérgica mediada por IgE específica.

Entre los **himenópteros**, los de mayor interés son la **abeja**, el **abejorro**, la **avispa**, el **avispón** y algunas **hormigas**. El veneno que inyectan puede contener histamina, serotonina, hialuronidasa, cininas y ácido fórmico, entre otros. La mayoría de estos insectos provocan una reacción local muy limitada en forma de pinchazo doloroso, quemazón, picor, eritema y posterior desarrollo de una pápula, resolviéndose el cuadro espontáneamente en pocas horas.

Una sola picadura no suele ocasionar mayores problemas, pero hay que prever la posibilidad de graves complicaciones por obstrucción respiratoria en picaduras bucofaringeas. En caso de multiplicadas (200-400) pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea, coma, convulsiones, shock y hemólisis. En algunas personas puede presentarse una reacción de hipersensibilidad inmediata de tipo local, con formación de grandes edemas, o gene-

ral, en la que una crisis broncospástica, un edema de glotis o un shock anafiláctico pueden causar la muerte en pocos minutos.

Las reacciones sistémicas se suelen clasificar según su gravedad en:

- *Leves*: reacciones cutáneas sistémicas que implican urticaria, angioedema o ambas, distantes del lugar de picadura del insecto, sin implicar a otros órganos o sistemas.
- *Moderadas*: generalmente incluyen signos y síntomas de una reacción cutánea, tanto como molestias en la garganta o en el pecho, síntomas leves de obstrucción de vías aéreas, ligero mareo, o hipotensión leve.
- *Graves*: implica dificultad respiratoria marcada, sensación de inestabilidad severa y marcada hipotensión o inconsciencia, o ambos, además de los síntomas de una reacción sistémica cutánea.

Los síntomas más frecuentes en las reacciones sistémicas por alergia a veneno de himenópteros son urticaria (60%), angioedema (30%), edema de vías altas (10%) respiratorias (> 60%), presíncope (40%), síncope (12%) y digestivos (17%).

Las reacciones alérgicas a picaduras causan morbilidad, deterioro de la calidad de vida y algunas veces son fatales. Hay que tener en cuenta que muchas ocurren en individuos sin reacciones anormales previas a picaduras. Aunque la mortalidad afecta mayormente a los mayores de 40 años, también puede afectar a niños.

Entre los **dípteros**, los más importantes son el **mosquito** y el **tábano**, los cuales inyectan un fluido irritante que produce una reacción local en forma de dolor e inflamación.

Por su parte, entre los miriápodos susceptibles de provocar con cierta frecuencia picaduras a los seres humanos, el más relevante es la escolopendra, muy parecida al ciempiés, pero que, a diferencia de éste, puede morder e inocular un veneno que produce intenso dolor, eritema y edema local, que remiten espontáneamente en 48 horas.

Dentro de los **arácnidos**, la **garrapata** es más temible por las enfermedades que puede transmitir (fiebre botonosa mediterránea, enfermedad de Lyme, etc.) que por su fijación a la piel, en la que sólo puede producir, por inoculación de un veneno, un edema eritematoso durante 3-4 días, que puede evolucionar hacia una escara necrótica con adenopatías regionales. Se han descrito también neuropatías periféricas tóxicas.

Por su parte, entre las **arañas** causantes potenciales de picaduras en España se puede citar a la **viuda negra**, término con que se conoce a varias subespecies de *Latrodectus mactans*, entre las que se encuentra la *tredecimguttatus*, única presente en España. Poseen una de las neurotoxinas más potentes que se conocen, produciendo la liberación de neurotransmisores, en particular la acetilcolina. La picadura de esta araña, frecuente en los campos de cultivo, produce un eritema urticariforme muy doloroso, con edema local que puede evolucionar hacia la escara necrótica y adenopatías regionales. En casos graves aparecen signos muscarínicos (bradicardia, miosis, sialorrea, sudación), fasciculaciones, intensas contracturas musculares, hipertensión arterial, blefaroconjuntivitis, mal estado general, agitación y convulsiones.

La **araña parda** o **araña violín** (*Loxosceles rufescens*) dispone de un veneno con hialuronidasa y otras enzimas. Su picadura produce una pápula dolorosa y pruriginosa que suele evolucionar hacia la escara necrótica. Excepcionalmente puede acompañarse de náuseas, vómitos, hipertermia, mialgias, hemólisis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal.

Las **tarántulas** también están presentes en España. Aunque inyectan veneno, sus efectos no se corresponden con el temor que su nombre suele sugerir, de modo que las manifestaciones clínicas son superponibles a las que produce un himenóptero y sin que se hayan descrito reacciones sistémicas.

Por último, las picaduras por **escorpiones** más frecuentes en España son las producidas por el género *Buthus* y la especie *B. occitanus* (escorpión común) o, más raramente, el género *Androctonus*. Su veneno contiene serotonina, hialuronidasa, cininas y una toxina que bloquea el cierre de los canales rápidos del sodio. El cuadro clínico asocia dolor intenso y edema y eritema locales, que suelen ceder en 48 horas, aunque en algunos casos evoluciona hacia la necrosis local. En España no son frecuentes las manifestaciones sistémicas: vómitos, diarrea, sudación, sialorrea, broncorrea, trastornos de la conducción, excitabilidad y repolarización cardíaca, hipotensión y edema pulmonar.

EPIDEMIOLOGÍA

Las picaduras de artrópodos son muy comunes. La mayoría de las ellas, afortunadamente no revisiten ninguna gravedad y se traducen en reaccio-

nes locales de escasa relevancia y duración. Son mucho más relevantes las reacciones alérgicas, circunscritas básicamente en España a los himenópteros (en especial, abejas y avispas). En este sentido, se estima que la frecuencia de muerte causada por picadura de himenópteros está entre 0,09 y 0,45 por millón de habitantes y año.

El tipo de himenóptero implicado tiene gran variabilidad local. En el norte y centro de Europa, predominan las reacciones alérgicas por picadura de abeja y la de avispas del género *Vespula*. Las especies del género *Polistes* predominan en el sur. En España, *Vespula germánica* y *Polistes dominulus* son las especies de véspidos más frecuentes.

La probabilidad de desarrollar reacciones alérgicas aumenta con el número total de picaduras que recibe una persona. Después de una reacción local gigante o extensa, menos de un 5% de los individuos desarrollarán una reacción sistémica, y después de una reacción sistémica leve, sólo de un 15 a 30%; mientras que, después de una reacción sistémica grave, probablemente más del 50% presentarán una reacción sistémica otra vez. Parece que la pérdida espontánea de sensibilidad no sólo es más frecuente en los casos leves que en las reacciones graves, sobre todo en los niños y más en alergia a la picadura de véspidos que a la de abejas. Los apicultores tienen un alto riesgo de presentar alergia al veneno de abeja. En este sentido, se ha estimado la prevalencia en un rango del 15 al 43% en este grupo, en comparación con un 0,8 a un 5% en la población general. Dentro de la población de apicultores, el grado de sensibilización está inversamente relacionado con el número de picaduras por año.

ETIOLOGÍA

El origen del prurito característico que se desencadena tras la picadura de insectos y artrópodos – en el caso de que la reacción no vaya a más – se encuentra en las capas superficiales de la piel, como la consecuencia de una combinación de varios factores tales como disminución del umbral para la secreción de neuropeptidos en la dermis y disminución de su catabolismo, daños en el estrato córneo y reparación lenta del mismo afectando la función de barrera. El reflejo de rascar probablemente supone la evolución de un mecanismo de defensa para eliminar agentes dañinos de la superficie del cuerpo. En algunos animales

este reflejo es producido únicamente por la médula espinal mientras que en los humanos se requiere la intervención del cerebro.

Las sensaciones de picor y dolor son productos de la estimulación de fibras nerviosas libres localizadas en la unión dermoepidérmica. Estos receptores cutáneos responden a múltiples estímulos, mecánicos, químicos o térmicos, y se dividen en fibras C no mielinizadas y las fibras A delta mielinizadas. Estos estímulos son transmitidos a través de la parte anterolateral del cordón espinal, pero aún se desconoce qué estructuras del SNC controlan la sensación de picor. De hecho, algunos científicos consideran que el prurito se debe a una débil activación de las fibras C, mientras que otros estiman que el dolor y el prurito son sensaciones distintas que discurren por distintas vías nerviosas, basándose en que los opioides – que son potentes analgésicos – producen a veces prurito. Por otra parte, se han identificado fibras capaces de conducir las sensaciones pruríticas producidas por la histamina: son las denominadas fibras *CMi* (fibras C mecano-insensibles), que constituyen un 5% de las fibras C, sin actividad espontánea y que conducen las sensaciones pruritogénicas pero no el dolor.

La hipótesis del *procesamiento central* sugiere que los receptores activados – ya sea por un estímulo de picor o dolor – transmiten el impulso a diferentes partes del SNC. De esta manera, una población de receptores estimularía áreas *productoras de picor*, mientras otras conectarían con áreas *productoras de dolor*. Otros creen que el estímulo de fibras aferentes mielinizadas de mayor tamaño inhibe a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Esto explica cómo el rascar, la vibración, el estímulo térmico o la estimulación repetitiva a bajo nivel activarían estas fibras aferentes inhibiendo y aliviando la sensación del picor.

Entre los mediadores farmacológicos, la histamina contribuye significativamente a la sensación de picor y dolor. Se ha demostrado que son los receptores H1 y no los H2 los responsables del picor inducido por histamina. Por otra parte, las prostaglandinas, importantes en las respuestas inflamatorias de la piel, actúan sinérgicamente con otros mediadores para producir picor, lo que podría explicar el beneficio observado en algunos pacientes con ácido acetilsalicílico (un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas), en cuadros de dermatitis prurítica.

Por su parte, los venenos de los himenópteros contienen alérgenos proteicos, así como sustancias no alérgicas, tales como: toxinas, aminas vasoactivas, acetilcolina, y cininas. Los géneros

Vespula, *Dolichovespula* y *Vespa* tienen una alta reactividad cruzada. Con el género *Polistes*, la reactividad cruzada completa existe en menos de la mitad de pacientes con alergia a veneno *Vespula*. Las abejas y hormiga *Solenopsis* muestran una reactividad cruzada infrecuente y limitada.

Entre los múltiples alérgenos del veneno de himenópteros, el alérgeno mayor de la abeja es la fosfolipasa A2 (*Api m1*) y el de los vespídeos es el antígeno 5 (*Ves v5*). El veneno de *Solenopsis* es una única suspensión de alcaloides conteniendo varios alérgenos.

La sensibilización a veneno ocurre en más del 30% de adultos en las semanas posteriores a la picadura, aunque dicha sensibilización desaparece en un 30 a 50% de los casos después de 5 a 10 años, siempre que no intervenga una nueva exposición a picaduras.

TRATAMIENTO

Las reacciones locales a las picaduras de artrópodos pueden ser tratadas mediante la aplicación también tópica de algunos medicamentos. En general, las manifestaciones más comunes consisten en dolor, inflamación y/o picor en la zona próxima a la picadura. Entre las medidas generales se incluye la de enfriar el área afectada con compresas frescas (no es recomendable que estén excesivamente frías). Entre los medicamentos que no requieren prescripción médica, los agentes más empleados en la resolución del picor están los anestésicos locales. Los más empleados son la benzocaína y la lidocaína, menos alérgicas que los anestésicos locales de tipo éster (propanocaína). Los llamados agentes contrairritantes producen una leve irritación local que es capaz de amortiguar otras más intensas. Entre ellos, cabe citar amoníaco, mentol, alcanfor o crotamitón. Los esteroides tópicos, como la hidrocortisona, pueden resultar útiles.

El tratamiento específico de las **picaduras por himenópteros** consiste en el lavado y la desinfección de la piel; en las picaduras de abejas hay que extraer el aguijón con unas pinzas. Si existe una reacción sistémica moderada, con urticaria generalizada, con o sin angioedema se debe tratar con un antihistamínico vía parenteral y, dependiendo de la gravedad, un corticoide im o iv. Si existe angioedema, se asociará al antihistamínico un corticoide oral en pauta corta (de 3 a 7 días). Y, si el angioedema es en la zona cervical, oral o lingual,

se recomienda usar adrenalina, así como en los casos en que se asocie a síntomas gastrointestinales. En los casos en que la asistencia médica puede tardar por estar lejos o imposibilidad de transporte rápido, se puede utilizar adrenalina autoinyectable de forma intramuscular.

El tratamiento urgente a reacciones sistémicas graves requiere la administración de adrenalina autoinyectable, que puede ser repetida cada 10 a 20 minutos si es preciso si los síntomas no desaparecen de forma significativa. Según los síntomas, se recomienda añadir un corticoide IV. (metilprednisolona), sobre todo si hay edema laríngeo y, para prevenir manifestaciones tardías, se seguirá una pauta corta una vez estabilizado durante varios días. Si existe broncoespasmo, se debe recurrir a un betaadrenérgico inhalado y oxigenoterapia. Si hay hipotensión, se debe llevar a cabo la reposición de líquidos. Se administran antihistamínicos IV o IM para aliviar los síntomas cutáneos.

Existen extractos para el tratamiento con veneno de *Apis*, *Vespula*, *Polistes* y *Bombus*. Consiste en la administración subcutánea de dosis crecientes de veneno del insecto responsable de la reacción, hasta 100 mcg en el caso de vespídeos o abejas. Existe una fase de iniciación en que, paulatinamente, se aumentan las dosis de veneno recibidas, comenzando por una dosis de 0,01 a 0,1 mcg. Existen varias pautas de diferente duración:

- Ultrarrápida (Ultrarush): 6 horas.
- Rápida (rush): 4 días.
- Rápida (cluster): 4 semanas.
- Clásica (convencional): 3 meses.

Las pautas más rápidas son más seguras que las lentas, con menos efectos secundarios y menos reacciones sistémicas con la administración de la vacuna. La fase de mantenimiento consiste en administrar 100 mcg de veneno cada 4-6 semanas, que suele durar de 3 a 5 años, según el seguimiento clínico con pruebas cutáneas y serológicas. En casos de reacción sistémica severa, pueden precisar prolongar la duración de la inmunoterapia.

En el caso de picaduras por **dípteros** (tábanos y mosquitos), **miriápodos** (escolopendra), **arañas pardas** y **tarántulas**, el tratamiento es exclusivamente sintomático.

El tratamiento de las picaduras de **garrapatas** consiste en la eliminación de la garrapata instilando sobre ella éter y extrayéndola en sentido perpendicular a la piel con una pinza. A continuación se efectúa desinfección local y se valora el

uso de doxiciclina para prevenir las enfermedades transmisibles. En cuanto al tratamiento de las picaduras de **escorpiones** se basa en la desinfección local y la terapéutica sintomática, incluyendo la infiltración subcutánea con anestésico local cuando el dolor es intenso. La picadura de algunos escorpiones importados desde otros países, en particular africanos, es potencialmente mortal, existiendo para algunas especies sueros específicos.

Finalmente, en el caso de picadura por una **viuda negra**, se han utilizado diversas medidas para combatir los espasmos musculares (morfina, gluconato cálcico, metocarbamol, diazepam, etc.). No hay que olvidar la desinfección local, la profilaxis antitetánica y la terapéutica sintomática. Existe un suero heterólogo antilatrodéctico, pero no está disponible comercialmente en España.

VALORACIÓN POR EL FARMACÉUTICO

Nunca debe subestimarse una picadura de insecto, ya que su efecto depende mucho de la persona: si está sensibilizada, puede producir incluso un shock anafiláctico. Las picaduras tienen una morfología muy variada, que va desde una pápula urticada a verdaderas ampollas.

El comienzo, extensión y duración son elementos cruciales en la valoración. En caso de que el paciente se frote la piel para aliviar el picor, se produce un engrosamiento del área con aumento en las líneas cutáneas (liquenificación). Si la reacción es de carácter local y limitada en extensión (no más de 5 cm de diámetro), puede recomendarse el empleo de agentes tópicos (aunque deben evitarse los antihistamínicos en esta vía). También la aplicación de compresas frescas (no es recomendable el hielo aplicado directamente), para aliviar el picor y limitar la reacción inflamatoria.

En cualquier otro caso – reacción local pero extensa, o reacciones generalizadas de edema, picor, dolor, etc. – se necesario remitir al paciente al médico. Obviamente, en los cuadros de hipotensión, angioedema o síncope requiere el envío inmediato a un servicio de urgencias o, según la disponibilidad, de ambulancia.

Cuando las condiciones impidan el acceso rápido a dichos servicios y no exista otra alternativa efectiva, puede requerirse la administración de adrenalina IM, eventualmente repetida cada 10 a 20 minutos si los síntomas se mantienen. Según los síntomas, puede recomendarse un

corticoide (metilprednisolona), sobre todo si hay edema laríngeo.

Es importante que desde la oficina de farmacia se alerte a la población, en especial en el ámbito rural, sobre las medidas preventivas básicas a adoptar, en especial por aquellas personas que tengan antecedentes de reacciones alérgicas a picaduras de insectos o de otros artrópodos. También es conveniente informar sobre el tipo de artrópodos que es fácil encontrar en cada zona.

En este sentido, es importante advertir que las abejas y avispas sólo pican cuando se sienten amenazadas o como defensa de sus nidos. La mayoría de las picaduras se producen entre los meses de mayo a septiembre, sobre todo los meses de julio y agosto, durante los cuales tienen mucha actividad.

Cuando pica la avispa conserva el aguijón, pudiendo picar repetidas veces; cuando lo hace la abeja, el aguijón queda anclado en la piel y después muere. Con la picadura de la avispa también se libera una feromona que puede atraer a otros miembros de la colonia, por lo que se aconseja alejarse del lugar del accidente. Por este motivo:

- No acercarse a panales de abejas ni a nidos de avispas.
- Si la abeja o avispa se coloca encima de una persona no intentar ahuyentarla ni matarla, se debe permanecer quieto o hacer movimientos muy lentos hasta que se vaya.
- Si durante el verano se toma alguna bebida azucarada, se debe asegurar que no hay ningún insecto en el borde del vaso.
- Sacudir la ropa dejada en el suelo antes de volver a ponérsela.
- Evitar andar por huertas o prados con muchas flores.
- Evitar andar descalzo fuera de la casa.
- Mantener los cubos de basura bien cerrados.
- No son aconsejables ropas de colores brillantes ni estampados floreados. Los colores más seguros son el verde, el marrón y el caqui.
- No utilizar cosméticos, perfumes, jabones o cualquier otro producto de olor intenso cuando se salga al campo.
- En los trabajos al aire libre, sobre todo en jardinería, deben usarse pantalones, manga larga y guantes.
- No podar ni segar durante la época de actividad.
- Las colisiones con los insectos voladores pueden producir picaduras, por tanto no es recomendable correr, ir en coche descapotable,

moto, bicicleta o a caballo en lugares donde haya muchas flores o estén próximos a colmenas o nidos de avispas.

- En los interiores de las viviendas u hoteles es conveniente tener redes metálicas en las ventanas para atrapar insectos y sistemas in-

secticidas. Esto mismo puede ser aconsejable para el coche, en el caso de las personas con antecedentes de alergia. Las personas alérgicas al veneno de himenópteros, es aconsejable que lleven siempre una placa o pulsera de alerta médica.

MEDICAMENTOS DE USO TÓPICO CON INDICACIÓN PARA PICADURAS DE INSECTOS, SIN RECETA

Amoníaco	Antihistamínico	Anestésico local	Corticosteroide	Otros principios activos	EFP (Componente principal): Indicaciones
X					After bite (Amoníaco 3,5%) : Alivio del prurito ocasionado por picaduras de insectos y plantas.
X					Calmapica (Amoníaco 1,75%) : Alivio del prurito ocasionado por picaduras de insectos y plantas.
X					Goipic (Amoníaco 3,5%) : Alivio del prurito ocasionado por picaduras de insectos y plantas.
	X				Azaron (Tripelenamina 2%) : Alivio temporal del dolor y escozor o picazón debido a picaduras de insectos o por el contacto con medusas u ortigas e irritaciones leves de la piel.
	X			Calamina 8% Alcanfor 0,1%	Caladryl (Difenhidramina 1%) : Alivio temporal del dolor y escozor o picazón debido a picaduras de insectos o por el contacto con medusas u ortigas e irritaciones leves de la piel.
	X				Fenergan (Prometazina 2%) : Todas las formas de prurito, especialmente de origen alérgico, dermatosis alérgica y de contacto, picaduras de insectos.
	X				Fenistil (Dimetindeno 0,1%) : Todas las formas de prurito, especialmente de origen alérgico, dermatosis alérgica y de contacto, picaduras de insectos.
	X				Neosayomol (Difenhidramina 2%) : Alivio sintomático del prurito de origen alérgico, picaduras de insectos, contacto con medusas u ortigas, etc.
	X			Alantoína 0,5%	Polaramine tópico (Dexclorfeniramina 0,2%) : Alivio temporal de las molestias debidas a irritación dérmica menor, prurito, quemadura solar, picaduras de insectos.
		X			Balsabit (Pranocaína 1%) : Prurito: alivio local y temporal del prurito por picaduras de insectos, quemaduras leves, quemadura solar y prurito anal.
		X			Denutraxan (Pranocaína 1%) : tratamiento alivio local y temporal del prurito por picaduras de insectos, quemaduras leves, quemaduras solares y prurito anal.
		X			Dermovagisil (Lidocaína 2%) : Tratamiento anestésico tópico en alteraciones locales de la piel: picaduras de insectos, quemaduras leves, irritación producida por plantas, etc.
	X				Lanacane (Benzocaína 3%) : Alivio local sintomático del dolor y del picor de la piel en quemaduras solares y superficiales leves, del picor de las zonas externas vaginal y rectal y del picor de la piel producido por picaduras de insectos o plantas (ej: ortigas) o al rascar zonas localizadas de la piel seca.
	X			Hexaclorofeno 0,1%)	Solarcaine (Benzocaína 0,5%) : Quemaduras superficiales, rozaduras, dermatitis, picaduras de insectos.
	X	X			Detraïne (Propanocaína 1,5% + Hidrocortisona 0,25%) : Dermatopatías inflamatorias de origen alérgico. Picaduras de insectos. Lesiones cutáneas dolorosas. Prurito: anal, escrotal. Eritemas de diversa localización.
		X			Calmiox (Hidrocortisona 0,5%) : Alivio temporal sintomático del picor de la piel por irritación de la misma, dermatitis por contacto con jabones, detergentes, metales, picaduras de insectos y ortigas
		X		Zinc, óxido 15% Benzetonio, cloruro 0,15%	Halibut (Hidrocortisona 0,5%) : Dermatopatías de tipo inflamatorio. Cicatrices con reacción queloides. Eczemas alérgicos de contacto (jabones, detergentes, metales). Picaduras de insectos y ortigas.
		X			Hidrocisdin (Hidrocortisona 0,5%) : Prurito. Alivio temporal sintomático del picor de la piel por irritación de la misma, dermatitis por contacto con jabones, detergentes, metales, picaduras de insectos y ortigas.
				Mentol 1%	Prulit : Tratamiento inmediato en: contusión, torceduras, esguince, agujetas, etc., prurito cutáneo, picaduras de insectos.

Actualidad farmacoterapéutica



TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

DIABETES

Antidiabéticos y riesgo de 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.

Con el fin de estudiar el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en individuos con diabetes mellitus tratados con metformina o con otros medicamentos antidiabéticos, un grupo de investigadores del Departamento de Medicina Interna del Clinical Center Saarbrücken (Saarbrücken, Alemania) y de la Unidad de Farmacoepidemiología del Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Basilea (Suiza), ha desarrollado un estudio de tipo caso-control, empleando para ello la *General Practice Research Database (GPRD)*, del Reino Unido. 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. Se comparó de la utilización previa de metformina o de otros agentes antidiabéticos entre casos y controles y el cálculo de las tasas de riesgo. Los resultados mostraron que, en comparación con los no usuarios a largo plazo, los usuarios de 60 o más prescripciones de metformina presentaron un 71% mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (OR ajustada = 1,71; IC_{95%} = 1,12-2,60), aunque no se observó ninguna tendencia coherente con el aumento de número de prescripciones. Por su parte, el uso prolongado de otros

fármacos antidiabéticos como las sulfonilureas (OR = 1,01; IC_{95%} = 0,72-1,42), las tiazolidinodionas (OR = 0,87; IC_{95%} = 0,31-2,40), o la insulina (OR = 1,01; IC_{95%} = 0,58-1,73) no se relacionó con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

- **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.

Pioglitazona y cáncer de vejiga

En un estudio de cohortes sobre pacientes diabéticos realizado en Francia, la utilización de pioglitazona se asoció con un leve pero significativo incremento del riesgo de cáncer de vejiga.

Desde hace algún tiempo, se venía sospechando la posible relación entre el cáncer de vejiga y el uso crónico a la pioglitazona, una tiazolidinodiona utilizada en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Por este motivo, un grupo de investigadores de la *Caisse Nationale de l'Assurance Maladie*, de Francia, procedió a realizar un estudio de cohorte a partir de los datos del sistema francés de información nacional de seguro de salud (*Système d'Information Nationale Inter-Regimes de l'Assurance Maladie; SNIIRAM*) relacionados con la base de datos del alta hospitalaria francesa (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; PMSI*). La cohorte incluyó a pacientes con edades comprendidas entre los 40 y los 79 años que habían recibido un hipoglucemiante en el año 2006, realizándose un seguimiento durante un máximo de 42 meses. La exposición a la pioglitazona definió como una variable dependiente del tiempo consisten en la prescripción de al menos dos recetas en un período de 6 meses. La cohorte incluyó a 1.491.060 pacientes diabéticos, 155.535 de los cuales recibieron pioglitazona.

Los autores encontraron 175 casos de cáncer de vejiga entre los pacientes que habían

utilizado pioglitazona y 1.841 entre los pacientes no expuestos, lo que implica unas tasas de incidencia de 49,4 y 42,8 por cada 100.000 personas-año, respectivamente. De acuerdo con ello, la pioglitazona parece asociarse con un incremento leve pero significativo del 22% en la incidencia de cáncer de vejiga (HR ajustado 1,22; IC_{95%}=1,05-1,43). Asimismo, se observó una relación dosis-efecto, con un riesgo significativamente mayor con las altas dosis acumulativas (≥ 28.000 mg, HR ajustado 1,75; IC_{95%}=1,22-2,50) y con la duración de la exposición (≥ 24 meses, HR ajustado 1,36; IC_{95%}=1,04-1,79).

- **Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H.** Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]



SISTEMA NERVIOSO

DEPRESIÓN

Recuperación y recurrencia

La eficacia de la prevención de la recurrencia de los cuadros depresivos parece estar en función del grado y de la duración de la recuperación de los episodios previos, especialmente para los pacientes mantenían la medicación antidepressiva. Un estudio de prevención de recurrencias con venlafaxina alerta al respecto.

Frente a los que ocurre con el término *remisión* de un episodio de trastorno depresivo mayor (TDM), para lo cual existe un acuerdo general en la literatura científica, no hay consenso sobre la definición óptima de *recuperación* de TDM. La importancia de estas definiciones es grande, en tanto que sobre ellas pivotan las variables clínicas de eficacia utilizadas en los ensayos clínicos en los que participan pacientes afectados por depresión.

Tras una amplia revisión de las definiciones de *recuperación* que se han utilizado en numerosos ensayos clínicos revisados por investigadores de la Emory University School of Medicine, de Atlanta (Estados Unidos), han podido confirmar la inconsistencia de los umbrales de gravedad de los síntomas y de la duración de bienestar. Por este motivo, y para comprobar los efectos de la duración y el grado de recuperación de un episodio de trastorno depresivo mayor en el riesgo de recurrencia, y el impacto del mantenimiento del tratamiento antidepressivo en la recurrencia, dichos investigadores analizaron 258 pacientes de un ensayo aleatorizado y doblemente ciego de pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor recurrente. Todos los pacientes habían respondido a un tratamiento de 8 meses y medio de venlafaxina de liberación prolongada y posteriormente fueron asignados aleatoriamente a recibir venlafaxina de liberación prolongada o placebo durante 2 fases consecutivas de mantenimiento de 12 meses.

Emplearon cuatro definiciones de recuperación diferentes para evaluar las tasas de recuperación y el tiempo hasta la recurrencia: (1) de 17 ítems de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D (17)) con una puntuación total ≤ 3 y con duración ≥ 120 días, (2) de la HAM-D (17) ≤ 3 con una duración ≥ 56 días, (3) de la HAM-D (17) ≤ 7 , con una duración ≥ 120 días, y (4) de la HAM-D (17) ≤ 7 , con una duración ≥ 56 días.

Los autores comprobaron que aquellas definiciones de recuperación con menor gravedad de los síntomas y la prolongación de los umbrales de duración se relacionaban con bajas tasas de recurrencia. En este sentido, los pacientes tratados con placebo fueron más propensos a tener una recaída que los pacientes con venlafaxina de liberación prolongada, con un riesgo medio que va desde 2,5 entre los pacientes que se recuperaron de los criterios más relajado (definición 4), a 5,3 entre los pacientes que se recuperaron de los criterios más estrictos (definición 1).

- **Dunlop BW, Holland P, Bao W, Ninan PT, Keller MB.** Recovery and subsequent recurrence in patients with recurrent major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2012; **46(6)**:708-15.

Antidepresivos y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca

Aunque existe una cierta evidencia de que los síntomas depresivos se asocian con mortalidad a largo plazo, sin embargo parece que el uso de antidepresivos y de ansiolíticos, como las benzodiazepinas, puede considerarse como seguro con relación a la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque se requieren estudios más precisos considerando cada antidepresivo por separado.

Considerando que muchos de los fármacos antidepresivos presentan dentro de su perfil toxicológico efectos cardiovasculares significativos, existe un cierto grado de incertidumbre sobre el posible papel de estos fármacos en la mortalidad asociada a los pacientes depresivos con insuficiencia cardíaca. Por este motivo, un grupo de investigadores de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona (Barcelona, España) y del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Autónoma de Barcelona, han llevado a cabo un estudio prospectivo sobre un amplio grupo de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca ($n = 1017$), durante una mediana de seguimiento de 5,4 años (3-8 años). Para ello, utilizaron una versión abreviada de la escala de depresión geriátrica en la evaluación de los síntomas depresivos y ajustaron las tasas de supervivencia durante el período de es-

tudio (agosto de 2001 hasta diciembre de 2010) y la tasa de riesgo (HR) para la mortalidad a diversas variables demográficas y clínicas.

Los resultados obtenidos mostraron que síntomas depresivos en 302 pacientes (29,7%) al inicio del estudio y 222 (21,8%) durante el seguimiento, 304 pacientes (29,9%) recibieron al menos una prescripción de antidepresivos, sobre todo (92,8%) de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); un total de 441 pacientes (43,4%) fallecieron. Tras procesar estadísticamente los resultados, la depresión fue asociada con un aumento del 39% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR: 1,39; $IC_{95\%} = 1,15-1,68$), tras ajustar varios por factores demográficos y clínicos de confusión. El uso de cualquier antidepresivo no se asoció independientemente con la mortalidad (HR: 0,89; $IC_{95\%} = 0,71-1,13$), e incluso las benzodiazepinas mostraron un cierto papel protector (HR: 0,70; $IC_{95\%} = 0,57-0,87$). Sin embargo, en el caso específico de la fluoxetina sí se asoció con una mayor mortalidad (HR: 1,66; $IC_{95\%} = 1,13-2,44$), pero con de la duración de su tratamiento.

- **Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, Urrutia A, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, de Antonio M, Bayes-Genis A.** Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol.* 2012 Apr 14. [Epub ahead of print]

PACIENTES HUÉRFANOS

José Antonio Sánchez-Brunete Santos,
Martín Muñoz Méndez^a

Se denominan enfermedades raras a aquéllas que tienen una prevalencia particularmente baja. La Unión Europea considera que una enfermedad es rara cuando no afecta a más de cinco personas de cada diez mil¹; si bien esta tasa parece baja se estima que en España hay más de **tres millones** de personas que padecen alguna de las alrededor de 8.000 enfermedades raras catalogadas².

Uno de los principales problemas que tienen estos millones de pacientes es la dificultad de acceso a un tratamiento específico para su enfermedad, ó bien porque es desconocido, ó bien por la complejidad de encontrar el fármaco disponible. Esta situación afecta tanto a las personas que padecen una enfermedad rara como a aquéllas que sufren otras enfermedades que, sin entrar dentro de esta categoría, son también infrecuentes.

En muchas de estas ocasiones el tratamiento deseable incluye la utilización de un *medicamento huérfano*, definido como aquél que se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica, en cualquiera de los supuestos siguientes³:

Si la afección no afecta a más de cinco personas por cada diez mil (enfermedad rara)

Ó si resulta improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento

genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria.

La calificación de huérfano deriva de los términos anglosajones *"orphan drug"* (medicamento huérfano) y *"orphan disease"* (enfermedad huérfana), que surgieron para distinguir a las enfermedades y medicamentos que no han sido adoptados por la industria farmacéutica a causa de su escaso atractivo económico para el sector privado.

Puede llamar la atención que el término huérfano se use para el medicamento –que no tiene quien lo elabore industrialmente– y para la patología –que no tiene con qué tratarse industrialmente–, pero casi nunca para el paciente, aquél que no tiene con qué curarse.

El contexto que actualmente vivimos dificulta por un lado la aparición de nuevos medicamentos huérfanos destinados a pacientes poco numerosos o de dudosa rentabilidad; por otro lado facilita la retirada del mercado de medicamentos no destinados a grandes grupos de pacientes, también por motivos económicos. Esta realidad supone que, por ambas vías, crezca el número de "pacientes huérfanos".

Ante esta limitación de nuestro sistema sanitario, pensamos que es el momento de apoyar las herramientas que el propio sistema tiene para estas situaciones, como la Formulación Magistral. Al igual que la especialidad farmacéutica es el instrumento que permite un acceso al medicamento rápido y homogéneo, la fórmula magistral es el complemento para salvar los huecos que la especialidad farmacéutica no llega a cubrir. El tratamiento de "pacientes huérfanos" o la suplencia de especialidades con problemas de desabastecimiento son algunos de estos huecos, entre otros varios.

Día a día encontramos muchos ejemplos, cada uno de ellos con poca prevalencia pero que sumados suponen muchos miles de casos con posibilidad de resolverse por medio de la Formulación Magistral. En el Grupo de Trabajo de Formulación Magistral estamos con-

^a Miembro de la Junta Directiva y presidente, respectivamente, de la AEF (Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas).

¹ **Comisión Europea.** Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones sobre las enfermedades raras: un reto para Europa. 2008.

² **Gobierno de España:** http://www.lamoncloa.gob.es/ServiciosdePrensa/NotasPrensa/MinisterioSanidadServiciosSocialesIgualdad/2012/ntpr20120301_EnferRaras.htm

³ **Parlamento Europeo.** Reglamento nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos

feccionando las listas de casos en los que se puede paliar la falta de especialidades mediante la formulación; damos aquí algunos de ellos:

- **Tratamiento de la Enfermedad de Wilson** (trastorno autosómico recesivo, caracterizado por la acumulación tóxica de cobre)⁴:
 - Zinc elemento (como acetato o sulfato)... cápsulas de 50 miligramos.
- **Tratamiento de las úlceras recurrentes en la enfermedad de déficit de prolidasa**⁵:
 - Glicina... 5%
 - Prolina... 5% (en ungüento hidrófilo)
- **Tratamiento de las mastocitosis** (acumulación de mastocitos en la piel, con o sin afectación de otros órganos o sistemas).

- Cromoglicato disódico... cápsulas de 35-200 miligramos⁶.
- Cromoglicato disódico... crema acuosa al 0,21% ⁷.
-

Sirvan estos breves ejemplos como muestra de las muchas situaciones en las que la Formulación Magistral supone una alternativa válida para el tratamiento de los miles de pacientes que en este artículo hemos denominado huérfanos: por estar diagnosticados de enfermedades raras o poco frecuentes, por retiradas del mercado de Especialidades autorizadas debidas a motivos económicos, ó por situaciones de desabastecimiento, entre otras causas.

Cuanto menos pacientes huérfanos de tratamiento tengamos, mejor irá el sistema y si la solución la tenemos en casa, en laboratorios de Oficina de Farmacia, no debemos pasar por alto esta opción.

⁴ **Asociación Española de Familiares y Enfermos de Wilson**: <http://www.enfermedaddewilson.org/pagina.php?id=2>

⁵ **Ortega García MP, Cánoves Escolano MA, Blasco Segura P, García Melgares ML**. Tratamiento efectivo con un ungüento de glicina y prolina en un caso de úlceras recurrentes por déficit de prolidasa. *Farm Hosp* 2006; 30(5): 304-8.

⁶ **Welch EA, Alper JC, Bogaars H, Farrell DS**. Treatment of bullous mastocytosis with disodium cromoglycate. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 9(3): 349-53.

⁷ **Vañó-Galván S**. Mastocitosis pediátricas. *Tesis doctoral*; Universidad de Alcalá; Alcalá de Henares, 2010.

Estudios de farmacoeconomía

Ángel Sanz Granda

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

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

EFICIENCIA DE DABIGATRAN EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN ATRIAL EN UK

La fibrilación atrial (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, con una prevalencia del 1,4% en UK y aumentando. El problema se debe a que los pacientes que la padecen presentan un aumento de hasta cinco veces de presentar un ictus en comparación con los que no presentan FA. Una vez que se observa el ictus, el manejo de estos pacientes se hace más complejo y costoso, además de reducir considerablemente el bienestar de éstos. Adicionalmente, la FA se asocia con un aumento del riesgo de embolismo sistémico no craneal. Por todo ello, un objetivo principal en el manejo de la FA es evitar los eventos tromboembólicos mediante la administración de antitrombóticos, como los antagonistas de vitamina K (warfarina). No obstante, si bien éstos reducen el riesgo de ictus hasta el 64%, su manejo es complejo debido a estrecho rango terapéutico o incidencia de interacciones problemáticas.

Dabigatran (DAB) es un nuevo anticoagulante oral útil en la prevención de ictus y embolismo sistémico (ES) en pacientes con FA. Al ser un inhibidor reversible y directo de la trombina, con una farmacocinética estable y amplio rango terapéutico, no precisa del estrecho control de laboratorio requerido para warfarina (WAR). El ensayo RE-LY (*Randomised Evaluation of long-term anticoagulation Therapy*) mostró que la administración de 150 mg c/12 horas fue superior a la de WAR en la prevención de ictus y ES (RR: 0,65; IC95: 0,52; 0,81), con riesgo similar de hemorragia mayor (RR: 0,93; IC95: 0,81; 1,07). Además, las complicaciones más importantes, hemorragia intracraneal o ictus hemorrágico, fueron menos frecuentes con DAB. Sin embargo, el coste de DAB es mucho mayor que el de WAR por lo que se hace imprescindible evaluar la eficiencia de DAB respecto de las alternativas utilizadas en la práctica habitual (WAR, aspirina o no tratamiento).

Para ello, se diseñó un modelo de Markov que simulara la evolución de los pacientes con FA tra-

tados con DAB (150 mg c/12 h hasta la edad de 80 años y 110 mg c/12 h, posteriormente) o WAR (en dosis suficiente para mantener el INR dentro de rango terapéutico) o no instaurar tratamiento alguno. Dicho modelo incluye los resultados clínicos relevantes, estratificados por historia previa de ictus y nivel de discapacidad. Los eventos que posiblemente pueden observarse, incluyeron ictus isquémico y hemorrágico, embolismo sistémico, ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, hemorragia mayor intra o extracraneal y menor y muerte. Asimismo, tras el ictus o la hemorragia intracraneal puede haber o no un estado de discapacidad.

Los ciclos se establecieron como trimestrales, con un horizonte temporal de toda la vida (limitado a 100 años), asumiendo que el paciente que no presentaba ninguna situación por la que fuera preciso cesar la administración del tratamiento, permanecía constantemente adherido al mismo. Asimismo, los que recibían WAR como tratamiento, se asumió que mantenían un nivel de control del INR de forma constante –el 64% de los pacientes obtenían dicho control–; además, se asumió que el efecto del tratamiento permanecía constante a lo largo del tiempo. Los pacientes entraban al modelo con un diagnóstico de FA, presentando asimismo, como mínimo, un factor de riesgo de ictus o ES, definido por CHADS₂, con un valor medio de 2,1.

Tras un tratamiento 'secuencial', en donde a los menores de 80 años se les administra 2 dosis diarias de 150 mg mientras que a los que superan dicha edad, las dosis son de 110 mg, se determinó la frecuencia de eventos, la esperanza de vida –simple y ajustada a calidad– y los costes. Igualmente se efectuó con las demás alternativas terapéuticas. Así, comparado con WAR, los pacientes tratados con DAB experimentaron bastantes menos hemorragias intracraneales (0,43 vs 0,99) y algo menos de ictus hemorrágicos (3,74 vs 3,97); sin embargo, se observaron algunas más hemorragias mayores extracraneales (3,88 vs 3,57) e infartos de miocardio (1,27 vs 1,06, todos los valores medidos por 100 paciente-años). En el subgrupo de mayores de 80 años, las diferencias respecto de ictus isquémico fueron menores mientras que respecto de hemorragia intracraneal fueron mayores.

Las diferencias respecto de la incidencia de

TABLA 1

	Dabigatran	Warfarina	Diferencias
Edad <80 años			
Costes (£)	19.645	18.474	1.171
Resultados (AVAC)	8,06	7,82	0,24
RCEI (£/AVAC)	4.831		
Edad ≥80 años			
Costes (£)	4,11	4,04	9.919
Resultados (AVAC)	10.424		
RCEI (£/AVAC)	7.090		

eventos se traduce en variaciones de la calidad de vida relacionada con la salud, estimada mediante los años de vida ajustados a calidad. Asimismo, dicha característica influyó en el coste global del paciente, que fue mayor con DAB, debido en parte, a los costes de adquisición del fármaco y principalmente a los del manejo de los eventos asociados.

Los análisis de sensibilidad de tipo determinístico confirmaron los resultados obtenidos, observándose como parámetros clave del modelo el grado de control del INR a lo largo del tiempo y el RR e incidencia de procesos isquémicos (ictus isquémico) y hemorrágicos (ictus hemorrágico y hemorragia intracraneal), así como el coste del tratamiento a largo plazo y el horizonte temporal analizado. El análisis probabilístico indicó que, para los menores de 80 años, había un 98% de probabilidad de coste efectividad con DAB si el umbral de eficiencia era de 20.000 £/AVAC y del 63%, si los pacientes inician el tratamiento a los 80 años.

Los autores¹ concluyen que el tratamiento con dabigatran redujo el riesgo de ictus y hemorragia intracraneal en comparación con warfarina, aspirina o no administración de tratamiento farmacológico; por lo tanto, esta evaluación soportaría la utilización de dabigatran como tratamiento eficiente de primera línea en la prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular en UK.

¹ Kansal A, Sorensen S, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb J et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2012; 98: 573-8.

COSTE EFECTIVIDAD DE TRATAMIENTOS ANTIPSICÓTICOS EN LA REDUCCIÓN DE RECAÍDAS EN LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una forma grave de enfermedad mental, causante de un gran detrimento de la calidad de vida, no sólo del paciente sino también de sus cuidadores. Según la OMS, esta patología afecta a unos 24 millones de personas en el mundo, con una incidencia mediana entre 15 y 20 casos anuales por 100.000 habitantes, alcanzando las mayores cifras en el rango de 15 a 35 años.

El tratamiento clásico se ha efectuado mediante los antipsicóticos convencionales, como clorpromacina y haloperidol. Posteriormente se han utilizado nuevos antipsicóticos, como sertindol, risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpride, ziprasidona, aripiprazol y paliperidona, a la vista de la gran incidencia de efectos adversos, especialmente efectos extrapiramidales. A pesar de todo, el 20-30% de los pacientes tratados con los nuevos fármacos presentan una respuesta inadecuada, mostrando una incidencia del 15-20% de recaídas cada año, siendo la falta de cumplimiento terapéutico una de las principales causas de ello.

Como viene siendo habitual, los nuevos antipsicóticos presentan un mayor coste de adquisición por lo que es preciso evaluar si el coste incremental que presentan se justifica o no por el beneficio incremental que generan. Para ello se procedió a realizar un análisis coste utilidad² de los antip-

² García-Ruiz A, Pérez-Costillas L, Montesinos A, Alcalde J, Oyagüez I, Casado M. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health Economic Review*. 2012; 2: 8.

TABLA 2

	AVAC	Coste	RCEI vs HAL
Haloperidol	0,723	4.593	
Amisulprida	0,733	5.792	91.548
Aripiprazol	0,738	6.386	94.558
Olanzapina	0,747	5.208	23.621
Paliperidona	0,757	4.043	Dominante
Risperidona	0,734	4.353	Dominante

sicóticos utilizados en España (amisulprida, AMI; aripiprazol, ARI; olanzapina, OLA; paliperidona de liberación extendida, PAL y risperidona genérica, RIS, respecto del clásico haloperidol, HAL en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.

Para ello se diseñó un modelo de decisión, en donde se comenzaba con una cohorte de pacientes con la enfermedad en remisión, a los que se administraba cada uno de los tratamientos mencionados. El paciente podía cesar el tratamiento si recaía o se producían efectos secundarios intolerables, cambiando entonces a una segunda línea de tratamiento. Si cesaba el tratamiento por cualquier otra razón, no se administraba ningún otro, permaneciendo así hasta que se producía una nueva recaída. El tratamiento de segunda línea fue mediante haloperidol; en el caso de que dicho fármaco fuera la primera línea, la segunda lo constituía olanzapina. El modelo evaluó el impacto de la ausencia de efectividad mediante la tasa de recaídas, tasa de cese de tratamiento por efectos secundarios o por otras causas. Los efectos secundarios que se tuvieron en cuenta fueron los síntomas extrapiramidales, la ganancia de peso de al menos un 7%, la intolerancia a la glucosa o la diabetes.

Las probabilidades asociadas a cada evento se tomaron de un metaanálisis publicado por el NICE británico. El horizonte temporal fue de un año, por lo que no se incluyó ninguna tasa de descuento. La perspectiva utilizada fue la del financiador del sistema de salud español. Asimismo, para el cálculo de los años de vida ajustados a calidad (AVAC) de los diferentes estados, se ajustó el tiempo en cada uno de ellos por las utilidades reveladas por los pacientes para cada uno de ellos.

Los costes incluidos en el modelo fueron los de adquisición de los fármacos, así como los de las consultas médicas, ingresos hospitalarios y cuida-

dos comunitarios y los debidos al manejo de los efectos adversos de tipo metabólico, originados por el tratamiento.

Los resultados muestran que PAL y RIS presentaron un coste global inferior al de HAL, así como un mejor resultado, expresado en AVAC, por lo que fueron estrategias dominantes. Olanzapina presentó un mejor resultado junto con un mayor coste, pero su ratio coste efectividad incremental (RCEI) se situó por debajo del límite habitualmente aceptado de 30.000 euros pro AVAC adicional (Tabla 2).

Los autores concluyen que, a la luz de los resultados obtenidos, paliperidona y risperidona se muestran como tratamientos antipsicóticos dominantes, respecto del tratamiento con haloperidol.

ANÁLISIS COSTE-BENEFICIO DEL CRIBADO DE CÁNCER DE ESÓFAGO

El cáncer de esófago es una forma relativamente frecuente de neoplasia, presentando la octava mayor prevalencia y la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo. En China, país en donde se ha efectuado este estudio, existen varias áreas, consideradas de alto riesgo para el cáncer de esófago en donde su mortalidad es el triple que en las zonas medias del país. Para analizar diversas medidas de control en las zonas de alto riesgo, se han realizado diversos estudios que utilizan los exámenes endoscópicos como forma de cribado de casos potenciales. Así, mediante la detección precoz y la instauración más rápida del tratamiento, se ha conseguido aumentar la tasa de supervivencia a 5 años hasta el 86%.

Se ha realizado un programa nacional de cribado, en base a los argumentos constatados, pero no se dispone de evaluaciones económicas

TABLA 3

Estrategia	Años de vida salvados	Coste	Beneficio	VAN	RBC
No cribado		46.354.958			
Una vez-40 a	6.797	38.007.700	90.820.285	52.812.585	2,39
Una vez-45 a	7.658	36.792.906	96.452.865	59.659.959	2,62
Una vez-50 a	6.841	36.117.125	91.108.128	54.991.003	2,52
Tres veces-40 a	12.403	41.665.346	127.494.203	85.828.857	3,06
Tres veces-45 a	10.702	40.775.616	116.366.423	75.590.807	2,85
Seis veces-40 a	15.384	48.042.566	146.995.621	98.953.055	3,06

que analicen el beneficio neto en el largo plazo; tampoco se conoce qué estrategia de cribado sería más adecuada en zonas de alto o bajo riesgo. Por todo ello, el presente estudio³ evalúa diversas estrategias de cribado del cáncer de esófago en zonas de alto riesgo en China, para ofrecer elementos de juicio a los decisores acerca de la idoneidad del programa actual.

Los investigadores diseñaron un modelo de Markov que simulaba la evolución de una cohorte de pacientes a los que se aplicaban diferentes estrategias de cribado del cáncer. El paciente entraba en el modelo y transitaba entre los estados de no cáncer, displasia media, moderada o grave –carcinoma in situ- o carcinoma intramucosa o submucosa, o invasivo, y muerte. Las doce estrategias analizadas de cribado diferían en cuanto a la edad de su ejecución (40, 45 ó 50 años), la frecuencia del cribado (1, 2, 3 ó 6 veces en la vida) y el intervalo de seguimiento para la displasia media y moderada.

El resultado principal fue la incidencia de de cáncer de esófago, de modo que el objetivo era determinar qué estrategia de cribado aumentaba la tasa de detección y tratamiento precoces, así como la supervivencia a 5 años.

Los pacientes entraban en el modelo en diversos estados de salud, en base a la proporción de cada estadio de cáncer de la población de 40 a 44 años. El grado de adherencia al cribado se estimó en el 67%. Asimismo, la sensibilidad y especificidad del cribado –que se realizaba mediante un procedimiento de endoscopia fue del 90 y 96%

³ Yang J, Wei W, Niu J, Liu Z, Yang C, Qiao Y. Cost benefit analysis of esophageal cancer endoscopic screening in high risk areas of China. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(20): 2493-501.

respectivamente. Los costes incorporados al análisis comprendían tanto los de tipo directo (medicamentos, material desechable, equipamiento e instalaciones y personal) como los de tipo indirecto (transportes, pérdidas de productividad).

Los resultados del modelo ofrecían el coste total de la cohorte (coste del cribado más el de los tratamientos precisos) y la supervivencia en años, estimando a partir de ello el valor actual neto y el ratio beneficio coste para cada estrategia. El beneficio del cribado consistió en el coste del tratamiento evitado y el incremento de la productividad obtenidos al detectar precozmente el cáncer. Así, el beneficio se estimó como el producto de la renta per cápita por los años de vida de la cohorte de cribado menos la de no cribado, adicionado del coste del tratamiento del grupo sin cribado. El valor actual neto (VAN) fue la diferencia entre el beneficio y el coste total del cribado, mientras que el ratio beneficio coste (RBC) fue el cociente del beneficio entre el coste total; de este modo, si $VAN > 0$ y $RBC > 1$, se consideró eficiente.

Comparado con el no cribado, las estrategias con cribado salvaron más años de vida. Las que presentaban una mayor frecuencia de cribado fueron más coste beneficio que las de menor frecuencia (Tabla 3).

Los resultados mostraron que el cribado endoscópico para la detección del cáncer de esófago presenta unos parámetros eficientes en el análisis coste beneficio. La estrategia con cribado sólo una vez y realizado a los 50 años es la menos costosa pero la menos efectiva, también. Si el objetivo es salvar el mayor número de vidas, la estrategia de tres cribados a partir de los 40 años y con un intervalo de 10 años sería la más deseada.

Actualidad socioeconómica del medicamento

INTERNACIONAL: LA OMS DENUNCIA LA ACTITUD DE LA INDUSTRIA TABAQUERA

En el pasado Día Mundial Sin Tabaco, la OMS ha hecho un llamamiento a los gobiernos para que ejerzan una vigilancia especial contra los ataques cada vez más agresivos de la industria tabaquera, dirigidos a socavar las políticas para proteger a las personas de los daños causados por el tabaco.

En los últimos años, las empresas tabaqueras multinacionales han emprendido una serie de acciones legales contra los gobiernos que han estado a la vanguardia de la guerra contra el tabaco, según la directora general de la OMS, Margaret Chan, que insta a respaldar a estos gobiernos, que cumplen con el deber de proteger a sus ciudadanos.

El número de países que se afanan por cumplir plenamente sus obligaciones con respecto al *Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco* (CMCT de la OMS), aprobado en 2003 no deja de aumentar, pero la industria tabaquera se afana por socavar el CMCT de la OMS recurriendo incluso las demandas legales contra los gobiernos: por ejemplo, en estos momentos los gobiernos de Australia, Noruega y Uruguay se enfrentan con sendas demandas legales interpuestas por la industria tabacalera en los tribunales nacionales respectivos.

La OMS ha publicado un documento con el fin de sugerir a los países distintas formas de combatir la actitud de la industria tabaquera, consistente en maniobras para sabotear los procesos políticos y legislativos, mediante:

La exageración de la importancia económica de la industria del tabaco

La manipulación de la opinión pública con el fin de crearse una apariencia de respetabilidad.

La falsificación del apoyo mediante grupos "prestannombres".

La puesta en duda de los resultados de investigaciones científicas, que demuestran los peligros del tabaco.

La intimidación a los gobiernos mediante los pleitos judiciales o la amenaza de demandas.

Para el director de la iniciativa *Liberarse del Tabaco* de la OMS, "los líderes nacionales deben resistir estas tácticas y aprovechar toda la fuerza

del Convenio Marco para defender el terreno arduamente ganado en la lucha por proteger la salud de la población contra el azote del tabaco". Con arreglo al apartado 3 del artículo 5, los países deberían aplicar, entre otras, las siguientes medidas: limitar las interacciones con la industria tabaquera y hacer públicas todas las reuniones que mantengan con esta; no aceptar las alianzas y los acuerdos sin fuerza jurídica con la citada industria; rechazar fondos y otras formas de apoyo de la industria, así como el respaldo y la participación de esta en iniciativas dirigidas a los jóvenes. Además, los países no deberían conceder estímulos, privilegios ni beneficios a la industria del tabaco, tales como subvenciones o exenciones de impuestos.

INTERNACIONAL: EL LAVADO DE SEMEN PODRÍA NO SER NECESARIO EN PERSONAS SEROPOSITIVAS

Según las directrices establecidas por el borrador de un documento redactado por el *Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica* (NICE), del Reino Unido, no se requeriría el lavado de semen como medida preventiva de la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes (en las que un miembro vive con VIH y el otro no) bajo determinadas circunstancias. Estas parejas constituyen un grupo poblacional en el que las recomendaciones relativas a las prácticas sexuales suelen moverse entre la evidencia científica existente y el precavido planteamiento conservador tan común en el ámbito de la medicina.

Las presentes recomendaciones del NICE se centran en parejas serodiscordantes en las que el miembro infectado es un hombre con estricta adhesión al tratamiento antirretroviral y viremia indetectable. Otro requisito es que no existan otras infecciones de transmisión sexual en el seno de la pareja. En estos casos, el NICE afirma que si la pareja desea tener un hijo, podría mantener relaciones sexuales no protegidas durante el período de ovulación de la mujer sin necesidad de recurrir al método del lavado de semen: El lavado de semen parte de la premisa de que el virus se encuentra en el fluido seminal y no en el espermatozoide propiamente dicho. La técnica consiste en separar el

espermatozoide del fluido seminal. El esperma es entonces utilizado para la inseminación de la mujer cuando está ovulando y es más susceptible de quedarse embarazada por inseminación intrauterina.

La recomendación se basa en que, dada la extremadamente baja probabilidad de transmisión del virus en estos casos, el lavado de semen apenas alteraría de forma significativa el riesgo, por lo que no tendría sentido recomendarlo.

INTERNACIONAL: LA EXTERNALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Desde 2008, ha habido un aumento constante en la proporción de los presupuestos de investigación y desarrollo de medicamentos (I+D) que se ha externalizado; pero la externalización de los estudios de fase II ha sido mucho más rápida que la de ninguna otra fase de estudio.

Dadas las condiciones de reclutamiento de pacientes, los requisitos para la implementación de los estudios y la necesidad de tener un sistema global de coordinación, se espera que la externalización siga incrementando. El estudio titulado *Clinical Operations: Benchmarking Per-Patient Trial Costs, Staffing and Adaptive Design*, documentó que como media, en 2011, las compañías externalizaron un 63% de los presupuestos para estudios de fase II, mientras que en el 2008 solo habían externalizado el 36%. La externalización de los estudios de fase I creció de 35 a 58%, los de fase III de 46 a 55%, y los de Fase IV de 43 a 51% en el mismo periodo.

El autor del estudio, Ryan McGuire, cree que las compañías están ahora menos preparadas para gestionar y ejecutar los detalles cada vez más complejos de los ensayos clínicos, que hace unos años, en los que las empresas contaban con personal para realizar la investigación de principio a fin sin ayuda externa.

En informe menciona que los costos más importantes del desarrollo de los ensayos clínicos se relacionan con: reclutamiento de pacientes (32%), honorarios de contratistas (25%), reclutamiento de centros de investigación (14%), CTMS y otras tecnologías (12%), retención de los centros de investigación (8%), manejo y validación de las bases de datos (7%), y retención de pacientes (2%).

– *Cutting Edge*, 10 de enero, 2012

FRANCIA: EL CONTROL DE LA PUBLICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ES OPACA E INEFICAZ

En Francia, la *Agencia Francesa de Seguridad de Productos Sanitarios (Afssaps)* controla los anuncios de productos sanitarios. El control de los anuncios dirigidos a los profesionales de la salud se realiza tras su publicación, y en cambio la revisión de los anuncios para la población general se realiza antes de su publicación. Con frecuencia las autoridades francesas exigen a las compañías farmacéuticas que modifiquen los anuncios dirigidos a los profesionales sanitarios, pero resulta imposible saber qué anuncios se han visto afectados.

La Afssaps tiene tres tipos de actuaciones a su disposición cuando los anuncios de medicamentos dirigidos a profesionales sanitarios no se ajustan a la normativa en vigor: puede solicitar que se modifique el anuncio; simplemente prohibirlo; o prohibirlo y exigir que la compañía afectada publique la información corregida.

Las prohibiciones interpuestas a anuncios concretos se publican en el *Boletín Oficial del Estado Francés* desde 1990; sin embargo, el Boletín no menciona las ocasiones en que se exige que las compañías modifiquen sus anuncios. Por ejemplo, el informe de 2008 de la Afssaps menciona 298 decisiones sobre 1.159 archivos diferentes, lo que representa el 13% de todos los archivos enviados por las compañías en 2008. El informe cita algunos ejemplos pero no especifica los productos afectados. Esto significa que los profesionales sanitarios no tienen forma alguna de saber si han estado expuestos a publicidad engañosa.

Los anuncios de fármacos dirigidos al consumidor sobre medicamentos de venta sin receta o que no son reembolsados por el sistema de salud, con la excepción de las vacunas y los productos para dejar de fumar, tienen que recibir la aprobación de la Afssaps antes de ser publicados. En 2008, la Afssaps examinó 1.164 solicitudes de “visados” de publicidad, 240 de las cuales (20%) fueron aprobadas sin cambios; 882 (75%) fueron aprobadas pero con modificaciones; y 31 (3%) fueron rechazadas (se llegó a juicio en el 2% de los casos). Pero ante la gran cantidad de anuncios directos al consumidor y sus contenidos, estos controles previos a la publicación obviamente no previenen la trivialización del uso de los medicamentos.

La ley francesa estipula que “la información sobre la salud o la enfermedad en humanos, siem-

pre que no haga referencia directa o indirecta a un fármaco" está exenta de controles oficiales sobre la publicidad directa al consumidor. Por lo tanto, dejada la puerta abierta a anuncios sobre medicamentos "ligeramente disfrazados".

- *Rev Prescrire*, 2011; 31(327):68

ESTADOS UNIDOS: INDUSTRIA, MÉDICOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Carl Elliott, es médico y filósofo, y trabaja en el Centro de Bioética de la Universidad de Minnesota. En 2010 publicó el libro: *White coat, black hat: adventures on the dark side of medicine (Bata blanca y sombrero negro: aventuras en el lado oscuro de la medicina)*. En él, Elliott describe como la industria farmacéutica, con la ayuda de intermediarios tales como firmas privadas de investigación, compañías de educación médica o de escritores fantasmas, y algunos grupos de defensa de los pacientes, invierte miles de millones de dólares en la profesión médica: en prestigiosos profesores de medicina para promover los medicamentos y en médicos comunes para que los prescriban. Lo que distingue a este libro de otros publicados sobre este tema, es que Elliott pone énfasis en los médicos que se venden y no solamente en las compañías que los compran. La pregunta es si los médicos sirven deliberadamente los intereses de la industria o si simplemente son seducidos. Según Elliott pueden ser las dos cosas. Los médicos, como otros profesionales, son sensibles a los halagos, y creen firmemente en su objetividad y buenas intenciones; y también se sienten con derechos.

Por ejemplo, en el capítulo dedicado a los "escritores fantasmas", Elliot explica como la industria contrata a centros de educación y compañías de comunicaciones para que escriban artículos que luego se publicarán en las revistas más prestigiosas bajo la firma de profesores de escuelas (facultades) de Medicina. Según Elliott, el uso de escritores fantasmas es tan común que prácticamente se ha convertido en norma. Estos artículos pueden servir para ensalzar medicamentos, sugerir usos fuera de prospecto, o simplemente llamar la atención de síndromes y enfermedades dudosas (por ejemplo el síndrome de ansiedad social). La industria farmacéutica financia la mayoría de revis-

tas médicas, y por lo tanto los editores no tienen incentivos para hacer que se cumplan los estándares de autoría que se han establecido.

En el capítulo dedicado a los "Los representantes médicos" analiza las estrategias que utilizan estos profesionales. Los representantes médicos aparentan estar ofreciendo información objetiva, y los médicos pretenden tomárselos en serio. Los representantes tienen que esforzarse en influir en los médicos mientras que los médicos tienen que pensar que no están siendo influenciados. A través de los años se ha podido documentar que los pequeños regalos y pagos influyen bastante en los médicos.

En otro capítulo: "Líderes fuertes", Elliot describe como la industria transforma a profesores de universidad de reconocido prestigio en sus mejores representantes médicos, que actúan a través de conversaciones con colegas, presentaciones formales, artículos, cursos de formación continuada, y hablando en nombre de la industria. Por ellos reciben una buena remuneración de las compañías. Según Elliot, una tercera parte de los gastos de promoción se invierten en estos líderes de opinión.

En otro capítulo se habla de las estrategias que utiliza la industria para ampliar su mercado, "simulando" estar educando u ofreciendo un servicio al público. Algunas de las compañías más grandes de publicidad en EE UU son también dueñas de CROs y de centros de educación médica. Una de las estrategias es convencer a los médicos y al público en general de que no se está dando suficiente importancia a un problema médico o que no se lo trata adecuadamente. Para esto escriben artículos y contratan con personajes públicos para que hablen de los problemas de salud que afectan sus vidas.

Según Elliott, prácticamente todos los grupos de defensa de los pacientes reciben contribuciones de la industria. En el último capítulo del libro: "Los estilistas", Elliott dice que las compañías han empezado a contratar a estilistas como consultores, y cree que lo hacen para mejorar su imagen. No está claro que los estilistas contratados tengan el poder para impedir los comportamientos poco éticos.

Las conclusiones que se pueden extraer del libro son: las publicaciones en revistas médicas pueden ser de confianza pero quizás no; los profesores de universidad pueden ser altruistas, pero quizás no; los médicos prescriben en base al conocimiento científico, pero quizás no. En palabras de Elliott "Hemos construido un sistema en que el engaño no solamente se tolera sino que se premia".

Moringa oleifera

María Emilia Carretero-Accame

La incidencia de la red internet en el ámbito de la salud es cada día mayor, en la mayoría de las ocasiones sin que exista un adecuado control sanitario, lo que puede ocasionar no pocos riesgos para los ciudadanos tanto sanos como enfermos.

Recientemente, se han publicado varias noticias relacionadas con las propiedades saludables de una planta originaria de la India, *Moringa oleifera*, no utilizada en España con anterioridad pero cuyo mercado *on line* parece bastante desarrollado, aunque en los organismos europeos y americanos relacionados con la alimentación y la salud humana y animal no aparezcan referencias sobre sus pretendidas propiedades beneficiosas, ni sobre ensayos toxicológicos que avalen su consumo seguro.

Se publicita bajo la denominación de "El Árbol de la Vida" indicando que, de acuerdo con diferentes usos tradicionales en diferentes países asiáticos, "purifica el agua, nutre al hambriento; reconstruye huesos frágiles, enriquece la sangre anémica y permite a la madre mal nutrida alimentar al lactante..." entre otras muchas pretendidas propiedades saludables como antidiabético, antihipertensivo, hipocolesterolemiante, afrodisíaco, etc.

Pero, ¿Qué hay de verdad en todo esto?

Es cierto que en algunas medicinas tradicionales de los países de donde es originaria esta especie vegetal, se han empleado algunas de sus partes,



en ocasiones toda ella, para el tratamiento de afecciones dérmicas, enfermedades respiratorias, infecciones dentales y de oídos, hipertensión, diabetes, cáncer, purificación de agua y por su potente poder nutricional.

Además, las hojas son consideradas una fuente de macro y micronutrientes para países tropicales y subtropicales, razón por la cual desde algunas ONGs animan a su cultivo como solución económica para zonas desfavorecidas comentando que: "posee cuatro veces mas vitamina A que las zanahorias, siete veces mas de vitamina C que las naranjas, cuatro veces mas de calcio que la leche, tres veces mas de potasio que los plátanos" ... etc.

También desde algunos portales de internet se anima a su producción agrícola por su "fuerte potencial de comercialización para diferentes aplicaciones" pues "Pueden comerse sus hojas, sus flores, sus frutos, su corteza y sus raíces" indicando que sus propiedades han sido confirmadas tras largos años de investigaciones y de experimentos en diferentes países africanos, asiáticos y panameños" (<http://mundobiologia.portalmundos.com/moringa-oleifera-propiedades/>). En páginas web, algunas pertenecientes a empresas de nuestro país, aparece como la planta forrajera ideal para la alimentación del ganado, aunque en el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente no figure información sobre esta especie vegetal.

En el intento de aclarar la posición de la *Moringa oleifera* en el mundo de la alimentación y de la farmacia, se comentará a continuación la información científica publicada hasta este año sobre esta especie vegetal.

Moringa oleifera Lam. (sin. *Moringa pterygosperma* Gaertn.) es una especie arbórea perteneciente a la familia Moringaceae cultivada en la actualidad en zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo (principalmente Asia y África, pero también en América) por su elevado valor nutricional. En muchos países, principalmente en la India, Pakistán, Filipinas, Hawái y algunos países africanos, diferentes partes del árbol (hojas, flores y frutos maduros e inmaduros) se consumen en alimentación. La familia incluye un único género, formado por 13 o 14 especies.

Se conoce con distintos nombres vulgares dependiendo de la zona: *horse-radish tree* (*horsera-*



dish) en alusión al sabor (*radish* = rábano) de sus raíces o *drumstick tree*, por la forma de sus vainas; en el valle del Nilo recibe el nombre de *Shagara al Rauwaq* que significa, árbol para purificar, pero las denominaciones de *Miracle Tree*, *Tree of Life*, o *Mother's Best Friend* entre otras, nos indican la importancia de este árbol en los países en que se cultiva y emplea.

Se trata de un árbol perenne, originario del norte de la India (faldas del Himalaya), Arabia, Pakistán y posiblemente África, de unos 10 m de altura, con ramas y tallos quebradizos, hojas de color verde pálido, plumosas, tripinnadas; flores blanquecinas, olorosas; frutos en vainas colgantes triangulares, de color pardo cuando maduran, que contienen en su interior entre 5 y 20 semillas, pardo-oscuras, con tres alas apergaminadas. Se utilizan todos los órganos de la planta para diferentes aplicaciones dependiendo de la zona. En alimentación se emplean principalmente las semillas o las hojas y con fines medicinales, sobre todo las hojas. Las semillas desecadas, por su contenido en polipéptidos han sido empleadas como floculantes naturales en la purificación de aguas.

Efectivamente, además de su empleo en la alimentación de diversos países, este árbol ha gozado desde la antigüedad de un gran interés como especie medicinal tradicional, especialmente en el sur de Asia, utilizándose para numerosas enferme-

dades todos los órganos del árbol, raíces, cortezas, hojas, flores, frutos y semillas. Está incluida en la medicina Ayurvédica y en el sistema de medicina Unani y ya los antiguos egipcios extraían y utilizaban el aceite de sus semillas con fines medicinales y también en cosmética, solo o asociado con otros productos.

Se atribuyen a moringa propiedades beneficiosas a nivel cardiovascular, antipiréticas, antiinflamatorias, antiespasmódicas, diuréticas, antihipertensivas, hipoglucemiantes, hipocolesterolemiantes, protector hepático y renal, antibacteriana, antifúngica, entre otras. En medicina tradicional en África, se ha utilizado para tratar dolores reumáticos y articulares. En la Tabla 1 se recogen algunas de sus aplicaciones en medicinas tradicionales en Asia y África.

A pesar de estas múltiples, en ocasiones contradictorias, aplicaciones, la FDA (*Food and Drug Administration*) americana, la EFSA (*European Food Safety Authority*) y la EMA (*European Medicines Agency*) no refieren su empleo ni como alimento ni como medicamento. En concreto, las raíces figuran dentro de una base de datos de plantas tóxicas por sus propiedades abortivas y antifertilidad¹

La composición química de moringa es muy compleja, se han aislado glucosinolatos e isotiocianatos, flavonoides (rutina, glucósido de quercetina, ramnoglucósido de kenferol, etc.), ácidos fenólicos y derivados (ác. cafeilquinico), procianidinas, fitosteroles, saponinas, aminoácidos esenciales (metionina, cistina, triptófano y lisina), carotenos, vitaminas (A, D y C), sales minerales y lípidos. En las cortezas se ha detectado la presencia de alcaloides (moringina y moringinina).

La presencia en las hojas de importantes concentraciones de aminoácidos esenciales, vitaminas y minerales, le confieren un elevado poder nutritivo que justifica su empleo en alimentación.

Las semillas se utilizan como fuente de un aceite (*beni* o *moringa oil*) constituido mayoritariamente por ácido oleico (65,8%) y que contiene además ácido mirístico (7,3%), palmítico (4,2%), esteárico (10,8%), behénico (8,9%) y lignocérico (3,0%). Contiene además fitosteroles (campesterol, estigmasterol, beta-sitosterol, Δ^5 -avenasterol y clerosterol) y tocoferoles.

Sobre la validación científica de sus actividades se han publicado numerosos trabajos, si bien la mayoría lo han sido en los últimos años. De los

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/plantox/textResults.cfm>

TABLA 1: USOS DE MORINGA OLEIFERA EN MEDICINA TRADICIONAL (MODIFICADO DE ANWAR ET AL. 2007 Y KAPOOR 2001).

Parte de la planta	Usos medicinales
Raíces	Antilitiásico. Rubefaciente y vesicante. Carminativo. Estimulante en parálisis. Tónico cardíaco y circulatorio. Laxante en caso de estreñimiento. Antiinflamatorio en reumatismo, dolores articulares, de espalda o de riñón. Antifertilidad y abortivo. Raíces frescas de plantas jóvenes: para el tratamiento de fiebres intermitentes, epilepsia, inflamaciones crónicas, gota, dispepsia y aumento del tamaño de hígado y bazo.
Hojas	Para el escorbuto y procesos catarrales. Anemia. Para incrementar la producción de leche materna (en Filipinas). Purgante. El zumo como emético y para el control de la glucemia e inflamaciones glandulares. Con sal para tratar la flatulencia en niños. En forma de cataplasma para heridas, úlceras e inflamaciones; hemorroides; irritación de garganta; bronquitis; infecciones de ojos y oídos. Aplicadas en las sienes para el dolor de cabeza y fiebre.
Corteza de los tallos	<i>Para favorecer la diuresis y también como antiescorbútico. En pacientes asmáticos, catarras y trastornos similares como estimulante cardíaco. Rubefaciente, vesicante y para el tratamiento de afecciones oculares.</i>
Exudado de los tallos	<i>Dolor de cabeza</i>
Vainas frescas de los frutos	Antihelmíntico. Para alteraciones del hígado y bazo. En dolores articulares.
Flores	Hervidas en leche como afrodisíaco.
Semillas	El aceite como laxante y en aplicación tópica para inflamaciones crónicas y gota.

248 trabajos indexados en Pub-Med con la palabra clave *Moringa oleifera*, 90 lo han sido durante los años 2010, 2011 y 2012.

Hay que señalar también que entre todos los ensayos publicados, una parte importante se refieren al empleo de la planta como purificadora del agua y alguno también al uso de la biomasa para la preparación de biodiesel.

Actividad antioxidante

Diversos ensayos evalúan la capacidad antioxidante, captadora de radicales libres y protección frente al estrés oxidativo de moringa. Las hojas con un elevado contenido de compuestos polifenólicos presentan en ensayos *in vitro* una potente actividad antioxidante, lo mismo que las raíces y cortezas del tallo que contienen procianidinas. También los frutos y semillas presentan estas propiedades. Su elevado poder antioxidante hace que sea empleada como conservante para evitar la oxidación de las grasas de los alimentos.

Actividad hipoglucemiante

Una revisión aparecida este año recoge los ensayos publicados hasta el momento sobre la acti-

vidad hipoglucemiante de las hojas de *M. oleifera*, que, como se ha comentado, se emplean en medicina tradicional para tratar la diabetes.

De los cinco estudios revisados, dos son de experimentación animal y tres se llevaron a cabo con pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Exceptuando uno publicado en 1993, los demás se efectuaron entre 2007 y 2011. De los ensayos en humanos se puede deducir que las hojas de moringa presentan un efecto hipoglucemiante, disminuyendo la hemoglobina glicosilada y los niveles de glucosa postprandial, induciendo mejor tolerancia a la glucosa. Pero hay que señalar que en el estudio más reciente, además de no precisar la dosis utilizada, los pacientes (n=60) no fueron distribuidos aleatoriamente entre los grupos control y tratado. Se incluyeron en el grupo experimental a aquellos pacientes que tenían, al inicio del ensayo, valores mayores de los parámetros evaluados.

Un trabajo aparecido posteriormente a la revisión citada (2012), ha demostrado que el extracto metanólico de los frutos de moringa presenta un efecto protector frente a la diabetes inducida por estreptozotocina en ratas. La progresión de la enfermedad se reduce de forma significativa, así como la glucosa sérica y el óxido nítrico, con un aumento de los niveles de insulina sérica y pro-

teínas. El tratamiento con el extracto incrementa además los niveles antioxidantes en el tejido pancreático y consigue revertir el daño histológico en las células beta pancreáticas.

Actividad hipolipemiente

La misma revisión comentada anteriormente ha evaluado los ensayos sobre la eficacia de hojas de moringa en las alteraciones de los niveles y composición de lípidos plasmáticos. También incluyen cinco trabajos, en este caso, tres de experimentación animal y dos en humanos. En los primeros, sobre conejo y rata, la administración de moringa origina una disminución de los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol, siendo contradictorios los resultados sobre HDL-colesterol; en algún caso el efecto protector de la formación de placa carotídea fue de potencia similar a la conseguida con simvastatina. En los dos ensayos en humanos, no randomizados ni doble ciego, se administra una dosis de 4,6 g/día durante 50 días y 8 g/día durante 40 días, respectivamente, resultando una disminución del colesterol total y un aumento del HDL-C en el primer caso y una disminución del colesterol total, LDL-C, VLDL-C y TG en el segundo.

Actividad anticancerígena

Se ha estudiado también su posible actividad anticancerígena o quimiopreventiva en ensayos *in vivo* e *in vitro*.

Los extractos etanólicos de la planta entera han demostrado poseer efectos citotóxicos frente a cultivos celulares de diferentes tipos de cáncer (epidermoide humano o nasofaríngeo) y leucemia linfocítica en ratón. Igualmente las vainas podrían ser útiles como agentes quimiopreventivos ya que disminuyen los tumores de colon en un modelo experimental de carcinogénesis inducida en ratón. Se ha comprobado también su posible actividad en cáncer de ovario. Se ha demostrado que el bencil-isotiocianato y el fenetil-isotiocianato *in vitro*, inducen apoptosis en células cancerígenas de ovario. En general, es conocido que los isotiocianatos poseen actividad antitumoral (cáncer de pulmón, mama, piel, etc.).

Actividad antiinflamatoria

Tradicionalmente se ha atribuido a moringa actividad en afecciones relacionadas con el dolor y la inflamación. Algunas publicaciones han investigado la presencia en diversos órganos de la planta, de com-

puestos dotados de dicha actividad. Así por ejemplo, se han aislado de la raíz algunos compuestos con actividad antiinflamatoria. De los frutos se han separado heterósidos fenólicos (dos (ramnosil)-bencil-isotiocianatos, un ramnosil-bencil-tiocarbamato y derivados acetilados) que han demostrado una potente actividad inhibidora de NO. Dichos compuestos reducen la expresión de iNOS mediada por LPS, sin mostrar citotoxicidad. Parece ser que es precisa la presencia del grupo isotiocianato y la acetilación del anillo ramnopiranosido para esta actividad.

También las hojas son capaces de modular la inmunidad celular y humoral en ratas y ratones. Se ha comprobado una interesante actividad antiinflamatoria de los extractos de hojas en modelos de inflamación inducida químicamente en estos animales.

Actividad antimicrobiana

El zumo obtenido de las hojas y las cortezas han demostrado poseer actividad antibacteriana y antituberculosa. La corteza de las raíces actividad antiviral, antiinflamatoria y analgésica.

Se ha comprobado además que las semillas de *Moringa* poseen actividad antibacteriana frente a bacterias gram + y gram -, este efecto se puede atribuir, al menos en parte, a la presencia de isotiocianatos. Lo mismo ocurre con las hojas, sus extractos acuoso y metanólico inhiben el crecimiento de bacterias gram + y gram -, como *Staphylococcus aureus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterococcus faecalis* y *Aeromonas caviae*.

Otras actividades

Se ha comprobado un efecto protector renal de un extracto de hojas de moringa frente a la nefrotoxicidad inducida por gentamicina en conejo. Esto se debe probablemente a la inhibición de los procesos de peroxidación lipídica.

Por otra parte, las flores presentan actividad hepatoprotectora, debido en gran parte a la presencia de quercetol. También las hojas han mostrado este efecto protector hepático frente a la toxicidad inducida experimentalmente.

Seguridad

Aunque como se ha podido comprobar *M. oleifera* se utiliza ampliamente en alimentación y como planta medicinal tradicional, no hay demasiados datos sobre su seguridad. En los últimos tiempos se están realizando algunos estudios

sobre la toxicidad de las diferentes partes de la planta utilizadas. Así, extractos de las hojas y frutos de la planta, han mostrado ser seguros a dosis de 100 mg/kg en ratón. Por otra parte, el extracto acuoso de las hojas ha resultado ser relativamente seguro en ratas cuando se administra por vía oral, siendo la DL50 en ratón de 1585 mg/kg y no observándose cambios en la calidad del esperma, ni en los parámetros hematológicos y bioquímicos, con respecto al control. No hubo diferencias significativas en el peso aunque los animales tratados reducen la ingesta de alimentos cuando reciben entre 250 y 1500 mg/kg del extracto.

En otro ensayo, el extracto acuoso de las hojas administrado a la dosis de 400 y 800 mg/kg no originó toxicidad. Sin embargo el estudio de toxicidad subaguda con 400 mg/kg causa una pequeña (10%) pero significativa alteración en los valores de hematocrito y glóbulos blancos (incremento en ambos casos); con 800 mg/kg disminuye el hematocrito y se incrementan los glóbulos blancos y con 1600 mg/kg, aumentan ambos parámetros.

En los ensayos clínicos revisados no se refleja la incidencia de efectos adversos, si bien el número

de pacientes tratados es pequeño y los ensayos no son todo lo rigurosos que sería deseable.

Conclusión

A la vista de todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que si bien se han publicado, principalmente en los dos o tres últimos años, numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*, sobre la actividad de los diversos órganos de *M. oleifera*, así como algunos ensayos clínicos (no randomizados ni doble ciego), es preciso que se lleven a cabo nuevos trabajos preliminares subclínicos y se evalúe su seguridad como paso previo a los ensayos clínicos.

Aunque potencialmente esta especie parece ofrecer un abanico de actividades interesantes, hay que incidir en la necesidad de la evaluación de eficacia y seguridad en humanos antes de su recomendación para fines terapéuticos. No parece adecuado que, amparándose en la denominación de "natural", se ofrezcan *on line* preparados supuestamente elaborados con esta especie vegetal sin que fabricantes y distribuidores sean debidamente controlados por las autoridades sanitarias competentes.

Bibliografía

- **Anwar F, Latif S, Ashraf M, Gilani AH.** *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res* 2007, **21**(1): 17-25.
- **Atawodi SE, Atawodi JC, Idakwo GA, et al.** Evaluation of the polyphenol content and antioxidant properties of methanol extracts of the leaves, stem, and root barks of *Moringa oleifera* Lam. *J Med Food* 2010, **13**(3): 710-6.
- **Awodele O, Oreagba IA, Odoma S, et al.** Toxicological evaluation of the aqueous leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. (Moringaceae). *J Ethnopharmacol* 2012, **139**(2): 330-6.
- **Bose CK.** Possible role of *Moringa oleifera* Lam. root in epithelial ovarian cancer. *MedGenMed* 2007, **9**(1): 26.
- **Broin M, Santaella C, Cuine S, et al.** Flocculent activity of a recombinant protein from *Moringa oleifera* Lam. seeds. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002, **60**(1-2): 114-119.
- **Budda S, Butryee C, Tuntipopipat S, et al.** Suppressive effects of *Moringa oleifera* Lam pod against mouse colon carcinogenesis induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011, **12**(12): 3221-8.
- **Cheenpracha S, Park EJ, Yoshida WY et al.** Potential anti-inflammatory phenolic glycosides from the medicinal plant *Moringa oleifera* fruits. *Bioorg Med Chem* 2010, **18**(17): 6598-602.
- **Eilert U, Wolters B, Nadrstedt A.** The antibiotic principle of seeds of *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala*. *Planta Med* 1981, **42**(1): 55-61.
- **Gupta R, Mathur M, Bajaj VK, et al.** Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *J Diabetes* 2012, **4**(2): 164-71.
- **Kapoor LD.** Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants. CRC Press. Boca Raton, 2001.
- **Luqman S, Srivastava S, Kumar R, et al.** Experimental assessment of *Moringa oleifera* leaf and fruit for its antistress, antioxidant, and scavenging potential using *in vitro* and *in vivo* assays. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine* 2012, doi:10.1155/2012/519084.
- **Mbikay M.** Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Front Pharmacol* 2012, **3**: 24. doi: 10.3389/fphar.2012.00024.
- **Moyo B, Oyedemi S, Masika PJ, Muchenje V.** Polyphenolic content and antioxidant properties of *Moringa oleifera* leaf extracts and enzymatic activity of liver from goats supplemented with *Moringa oleifera* leaves/sunflower seed cake. *Meat Sci* 2012, **91**(4): 441-7.
- **Ndiaye M, Dieye AM, Mariko F, et al.** Contribution to the study of the anti-inflammatory activity of *Moringa oleifera* (Moringaceae). *Dakar Med* 2002, **47**(2): 210-2.
- **Ouédraogo M, Lamien-Sanou A, Ramdé N, et al.** Protective effect of *Moringa oleifera* leaves against gentamicin-induced nephrotoxicity in rabbits. *Exp Toxicol Pathol* 2011, doi:10.1016/j.etp.2011.11.006
- **Peixoto JR, Silva GC, Costa RA, et al.** *In vitro* antibacterial effect of aqueous and ethanolic *Moringa oleifera* leaf extract. *Asian Pacific J Tropical Med* 2011, **4**(3): 201-4.
- **Singh BN, Singh BR, Singh RL, et al.** Oxidative DNA damage protective activity, antioxidant and anti-quorum sensing potentials of *Moringa oleifera*. *Food Chem Toxicol* 2009, **47**(6): 1109-16.

Plan Nacional de Formación Continuada

CUESTIONES PARA RECORDAR

Existen **antineoplásicos que interfieren con los factores reguladores celulares** fisiológicos, por ejemplo, factores de crecimiento (que están implicados en los procesos de diferenciación celular), hormonas, retinoides (que recordemos poseen importantes efectos morfogenéticos durante la embriogénesis), o elementos implicados en el control funcional de los microtúbulos. Veamos algunos ejemplos de ello.

Tanto los propios factores de crecimiento, como sus receptores pueden constituir atractivas dianas terapéuticas.

La angiogénesis, necesaria para el crecimiento tumoral, es un proceso dependiente de la unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), a su receptor. **Bevacizumab** es un **anticuerpo monoclonal que se une al VEGF e impide su unión al receptor** en las células endoteliales inhibiendo su proliferación y la formación de nuevos vasos. Se encuentran en fase de ensayos clínicos varios **anticuerpos frente al receptor del VEGF**, que conducirían al mismo objetivo.

Los receptores de los factores de crecimiento (normalmente asociados a tirosina cinasas), se encuentran sobreexpresados en diferentes tipos tumorales y constituyen unas atractivas dianas terapéuticas que pueden ser atacadas mediante dos estrategias: bloqueando la unión de los factores de crecimiento con su receptor con anticuerpos monoclonales específicos, o impidiendo el proceso de transducción, mediante el empleo de inhibidores específicos de tirosina cinasas que, en última instancia, inhiben la proliferación, la angiogénesis y la progresión a metástasis tumoral en diferentes líneas celulares cancerosas.

Entre los **anticuerpos monoclonales que bloquean los receptores del factor de crecimiento epidérmico** (EGFR), encontramos al **trastuzumab** (indicado en el tratamiento del cáncer de mama) o **cetuximab** y **panitumumab** (indicados en el tratamiento del cáncer de colon). Al impedir la unión del factor de crecimiento, se impide la transmisión de las señales necesarias para el crecimiento y proliferación celulares.

Los **inhibidores de tirosinacinasas** son un amplio grupo de fármacos (**imatinib, dasatinib, nilotinib, pazopanib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, sunitinib, y sorafenib**), que al bloquear la fosforilación, indispensable en el proceso de transducción, impiden la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células malignas. Se emplean en diferentes cánceres hematológicos.

Entre los **inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos** (mTOR), **temserolimús** y **everolimús**, se emplean en el tratamiento de distintas situaciones de carcinoma renal. Su acción antitumoral deriva de la

unión de estos fármacos a una proteína citosólica específica, la FKPB-12, con la que forman un complejo capaz de inhibir la activación mTOR, una serina/treonina cinasa crítica para muchas funciones celulares, tales como la proliferación y la supervivencia, y la transcripción y síntesis de proteínas, todo lo cual tiene una clara repercusión sobre la progresión del ciclo celular y, específicamente, produce la detención del ciclo celular en la fase G1, debido a la interrupción selectiva de la traducción de algunas de las proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Igualmente, el bloqueo de la mTOR supone la inhibición de la regulación de los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2 alfa), que facilitan la capacidad tumoral para adaptarse a entornos tisulares hipóxicos, y la angiogénesis, a través del VEGF.

Los receptores de retinoides son receptores nucleares implicados en la activación de la transcripción de distintos genes. Entre los **fármacos activos sobre los receptores de retinoides** encontramos el **bexaroteno** actúa uniéndose selectivamente a los receptores RXR, siendo capaz de inhibir el crecimiento de líneas celulares tumorales de origen hematopoyético y escamoso. Se desconoce el mecanismo de acción exacto de tretinoína y su isómero posicional alitretinoína (ac. 9-cis-retinoico). La **tretinoína** produce inducción de la diferenciación y la maduración inicial de promielocitos derivados del clon de la leucemia y una inhibición de la proliferación en las líneas celulares hematopoyéticas transformadas, incluidas las líneas celulares de la leucemia mieloide humana. La **alitretinoína** es eficaz en el tratamiento local de lesiones cutáneas de sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, inhibiendo el crecimiento tumoral.

Los microtúbulos son elementos celulares esenciales para el proceso de mitosis y los procesos de migración celular. Hay distintos **fármacos que interfieren la funcionalidad de los microtúbulos**, ejerciendo así un efecto antitumoral, antiangiogénico y antimetastásico. Entre los fármacos que afectan a la funcionalidad de los microtúbulos encontramos los **alcaloides de la Vinca rosea** (**vinblastina** y **vincristina**) y sus derivados sintéticos (**vindesina, vinorelbina** y **vinflunina**) se unen de forma selectiva a dos puntos diferentes del dímero de la tubulina, de forma rápida aunque reversible. Con ello, impiden la polimerización de novo de la tubulina. Pero, además, los microtúbulos formados con anterioridad pierden su estructura, con lo que se produce el deterioro de los protofilamentos y se inicia un proceso muy rápido de despolimerización que induce la rotura del uso mitótico y la agregación anómala de los cromosomas, que conducirá en último extremo a la muerte celular. Los

taxanos (cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel) se unen a un punto diferente de la tubulina, inhiben la despolimerización e inducen una polimerización anómala de las tubulinas, dando lugar a microtúbulos con un mayor número de puntos de crecimiento, más cortos y menos tubulares, con aspecto de cinta aplanada. El resultado es la formación de auténticos nudos entre los microtúbulos formados, hasta el punto de hacerlos afuncionales. Con

ello se impide la división celular y el resto de las actividades en las que están implicados. Por último, la **eribulina** inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos sin afectar a la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos. Esto da lugar al bloqueo del ciclo celular M, la disrupción de los husos mitóticos y, en última instancia, la apoptosis celular después del bloqueo mitótico prolongado.

	TELÉFONOS	HORARIO
Información e inscripciones (Centro de atención telefónica) cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
Línea Directa del PNFC ⁽¹⁾ pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
Secretaría Técnica Administrativa ⁽²⁾ secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h V: 9:00-14:00

DIRECCIONES DE INTERÉS	
Cuestionarios / Sugerencias	CGCOF / PNFC C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 MADRID
Sección de Formación en Portalfarma	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
Plataforma de formación on line	http://formacion.portalfarma.com

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Distribución	Envío de cuestionarios
Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (8 cursos)			
<i>Curso 2.- Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos (2ª Ed)</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 01/2012	7/2012
<i>Curso 3.- Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos</i>	Cerrado	Disponible <i>on line</i> 01/2012	7/2012
<i>Curso 3.- Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos (2ª Ed)</i>	Cursos <i>on line</i> hasta el 13/7/12	Disponible <i>on line</i> 07/2012	1/2013
<i>Curso 4.- Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso</i>		Disponible <i>on line</i> 07/2012	1/2013

CURSOS Y ACREDITACIÓN DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA		(*) Créditos asignados
PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA Y FARMACOTERAPIA		
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS INFECCIOSOS Y PARASITARIOS SISTÉMICOS		13,8
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS NEOPLÁSICOS E INMUNOLÓGICOS		13,8
Curso: TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		13,8

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

EVENTO	FECHA	INFORMACIÓN	LOCALIDAD	DIRECCIÓN POSTAL	DIRECCIÓN TELEMÁTICA
6TH EUROPEAN CONGRESS OF PHARMACOLOGY Europharma2012	17-20 de julio de 2012		Granada		Tel: +34 93 510 10 05 Fax: +34 93 510 10 09 ephar2012@viajesiberia.com
II FÓRUM LATINO AMERICANO DE BIOSSIMILARES E III FÓRUM NACIONAL DE BIOSSIMILARES <i>http://www.congresos-medicos.com/congreso/ii-forum-latino-americano-de-biossimilares-e-iii-forum-nacional-de-biossimilares-2220</i>	3-4 de agosto de 2012	Edumed	Sao Paulo Brasil		
XIV CONGRESO MUNDIAL DEL DOLOR <i>www.iasp-pain.org/milan</i>	27-31 agosto de 2012		Milán Italia		Tel: +1 206-283-0311, ext. 232 Fax: +1 206-283-9403 terry.onustack@iasp-pain.org
57 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA <i>www.sefh57congreso.com www.provalentia.com</i>	2-5 de octubre de 2012	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH)	Bilbao		Tel: 963734690 Email: inscripciones@provalentia.com
THE FIP CENTENNIAL <i>www.fip.org/amsterdam2012/</i>	3-8 de octubre de 2012	FIP	Ámsterdam Holanda		Tel: +31 (0) 20 549 12 12 Fax: +31 (0) 20 646 44 69
CPHI WORLDWIDE 2012 FERIA INTERNACIONAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS <i>www.cphi.com/</i>	9-11 de octubre de 2012		Madrid		
EXPOPHARM 2012 MUNICH: FERIA INTERNACIONAL DE FARMACIA <i>www.messe-muenchen.de/index.php?cms-action:navigate=id:16629277 lng:de tag:online&pagepart=vd</i>	10-13 de octubre de 2012		Munich Alemania		
10TH INTERNATIONAL NANOMEDICINE AND DRUG DELIVERY SYMPOSIUM (NANODDS'12) <i>http://nanodds2012.com</i>	28-30 de octubre de 2012		Atlantic City New Jersey Estados Unidos		minko@rci.rutgers.edu
PHARMINTECH 2013 BOLONIA: FERIA DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA 2013 <i>www.pharmintech.it/</i>	17-19 de abril de 2013		Bolonia Italia		



Nombre*:
 Apellidos*:
 CIF/NIF:
 Dirección:
 Localidad:
 Provincia: CP:
 Tfnos.: /
 Correo electrónico:
 *Razón social en caso de CB o SCP.

COLECCIÓN CONSEJO PLUS 2012, se comercializa en dos versiones

COLECCIÓN CONSEJO CLÁSICA, incluye: BOT Plus (1 CD y actualizaciones por Internet), BOT Plus Web, Catálogo de medicamentos, Catálogo de productos de salud y Panorama Actual del Medicamento (revista impresa y digital).

COLECCIÓN CONSEJO DIGITAL, incluye: BOT Plus (1 CD y actualizaciones por Internet), BOT Plus Web y Panorama Actual del Medicamento (revista impresa y digital).

Marque con una X la/s casilla/s de los productos que desee recibir e indique el número de ejemplares.

SUSCRIPCIÓN ANUAL

Unidades PVP (IVA incluido)

<input type="checkbox"/> COLECCIÓN CONSEJO CLÁSICA	()	495 €
<input type="checkbox"/> COLECCIÓN CONSEJO DIGITAL	()	399 €
<input type="checkbox"/> BOT Plus (1 CD y actualizaciones por Internet + 1 licencia BOT Plus Web)	()	350 €
<input type="checkbox"/> BOT Plus WEB (1 licencia, sólo acceso on line)	()	288 €
<input type="checkbox"/> CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS	()	142 €
<input type="checkbox"/> CATÁLOGO DE PRODUCTOS DE SALUD	()	153 €
<input type="checkbox"/> PANORAMA ACTUAL DEL MEDICAMENTO (revista impresa y digital)	()	55 €

* **IMPORTANTE:** Si desea recibir los CD mensuales de actualización de BOT Plus, solicítelo enviando un correo electrónico a la cuenta: cac@redfarma.org

FORMA DE PAGO (por favor, indique la forma que desee)

Pago mediante **TRANSFERENCIA** a la cuenta 0125-0001-35-4200577559. Enviar el justificante de pago del banco, junto con este boletín de pedido, por correo electrónico al Departamento Financiero del Consejo: contabilidadcgcof@redfarma.org, o al número de fax: 91 432 81 00

TARJETA DE CRÉDITO N.º: Cad.: Mes Año

Código de validación de la tarjeta (3 últimos dígitos de la secuencia numérica en el dorso de las tarjetas)

→ También puede acceder al boletín de pedido en www.portalfarma.com

Lugar: Fecha: Firma:

Envíe este boletín al **CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS**
 c/ Villanueva, 11, 7.ª planta. 28001 Madrid • Tel.: 902 460 902 • 91 431 26 89 • Fax: 91 432 81 00

Una puerta abierta a la innovación y a la funcionalidad

con más servicios y prestaciones

La apuesta del **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** por la **innovación** y el **desarrollo**

mejoras técnicas

- **En el sistema de actualizaciones: ahora, más rápidas y configurables por el usuario.** BOT Plus 2.0 se actualiza cada 1-4 días por Internet, se puede comprobar de forma automática y visualizar en la pantalla inicial.
- **En compatibilidad:** con los sistemas operativos actuales (Window 7, Windows Server 2008).
- **En las mejoras para su uso en red:** multipuesto sin necesidad de instalación en los clientes.
- **En su adecuación** a la pantalla del usuario (ordenadores, tabletas, etc.).
- **En su rapidez de ejecución:** se ha mejorado la velocidad de las consultas, así como la exportación e impresión de listados.
- **En las actualizaciones configurables:** el usuario puede elegir cuándo y cómo actualizar.

ampliación de contenidos

- Sistema de **consulta de cambios de precios.** Consulta anticipada de los cambios de precios previstos.
- Sistema de **mensajes de advertencias:** mayor potencialidad, nueva estructura y más contenidos, con advertencias de tipo farmacológico y administrativo, también con mensajes para el paciente.
- **Pictogramas de advertencia:** de gran ayuda en el momento de aconsejar al paciente, o los relacionados con fotosensibilidad, conducción, farmacovigilancia, embarazo y dopaje.
- Actualización inmediata de los **precios de financiación**, tanto en el ámbito nacional como autonómico.
- **Búsquedas libres:** se añaden nuevos campos sobre los que buscar (fecha de inclusión en el SNS, PVP sin IVA, código ATC completo de principios activos).
- **Con capacidad para**
 - Realizar el **seguimiento de cambios** de código nacional y nombre de los medicamentos. BOT Plus 2.0 relaciona el código o nombre actual con el anterior.
 - **Control de la dosificación** con dosis máximas y mínimas diarias.
- Sistema documental con todas las **fichas técnicas permanentemente actualizadas.**
- Exhaustiva base de datos de **interacciones.**
- **Evolución de los servicios de Atención Farmacéutica**, con alta capacidad de explotación y exportación de los resultados.

Colección Consejo Digital: BOT Plus 2.0,
BOT Plus Web y la revista PAM
(en formato impreso y digital)

Colección Consejo Clásica: BOT Plus 2.0,
BOT Plus Web, Catálogo de Medicamentos,
Catálogo de Productos de Salud y la revista PAM
(en formato impreso y digital)



Atención al Colegiado
902 460 902
914 312 689



Para más información
www.portalfarma.com