

Actualidad en
Farmacología
y Terapéutica

AFT VOL.3 N°2

JUNIO 2005

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Casos farmacoterápicos

Nuevos medicamentos

Farmacovigilancia

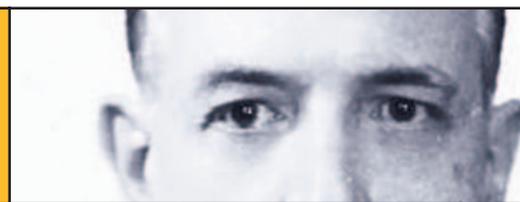
Fronteras en terapéutica

Ensayos clínicos comentados

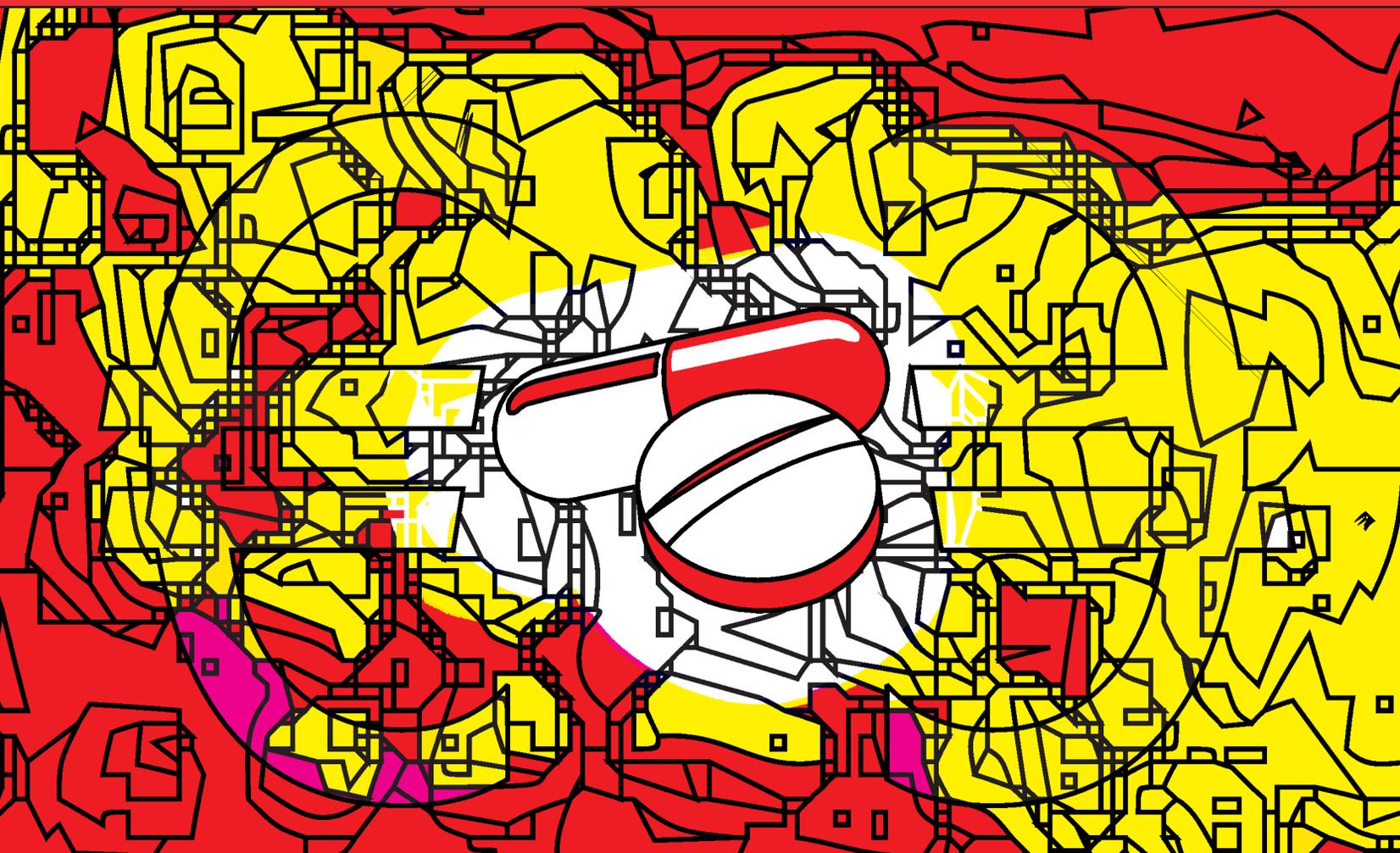
I+D+i de fármacos

Historia de la farmacología española

Don Rafael Méndez Martínez



Innovación terapéutica y financiación pública de medicamentos



Integramos la investigación básica y aplicada
al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
T. 914 973 121
F. 914 973 120
c.e. ith@uam.es

ith Instituto
Teófilo Hernando
I+D+i de fármacos



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García (Madrid)

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan (Madrid)

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos (Madrid)

Manuela García López (Madrid)

CONSEJO DE REDACCIÓN

José Aznar López (Barcelona)

Rosario Calvo Dúo (Bilbao)

Alfonso Carvajal García-Pando (Valladolid)

Julio Cortijo Gimeno (Valencia)

Santiago Cuéllar Rodríguez (Madrid)

José Pedro de la Cruz Cortés (Málaga)

Jesús Frías Iniesta (Madrid)

Amadeu Gavaldà Monedero (Barcelona)

Jesús Honorato Pérez (Pamplona)

Francesc Jané Carrencá (Barcelona)

Francisco Orallo Cambeiro

(Santiago de Compostela)

EDITA

Infarmex, S.L.

DISEÑO, MAQUETACIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES

Patricia Gómez Torres

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

Correo-e: patricia.gomez@uam.es

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento y, preferentemente, a los médicos de atención primaria.

AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas.

La suscripción a AFT es de 25 euros/año.

ISSN: 1698-4277

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Tirada: 5.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Telf./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Depto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Telf./Fax: 91 497 31 21/20

correo-e: ith@uam.es

http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com

www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón

Vicepresidente:

Francisco Zaragoza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

Carlos Félix Sánchez Ferrer

María Isabel Loza García

Antonio Quintana Loyola

Juan José Ballesta Payá

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)

Consejo de Patronato

Presidente:

Pedro Sánchez García

Vicepresidente:

Antonio García García

Secretario:

Manuela García López

Vocales:

José María Arnaiz Posa

Luis Gandía Juan

Luis Hernando Avendaño

María Hernando Avendaño

Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)

Consejo de Patronato

Presidente:

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón

Vicepresidente:

Francisco Zaragoza García

Secretario:

Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

Esteban Morcillo Sánchez

José Aznar López

Pedro Sánchez García

Luis Gómez Casajus

Francesc Taxonera Roca

COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca, Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), José A. González Correa (Málaga) Agustín Hidalgo Balsaera (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín, Joaquín Jordan (Albacete), Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis SanRomán (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroya Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid), Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona); Vicente Campillo Rodríguez (Murcia), José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibiología:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imitizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

SEF

Fundaciones

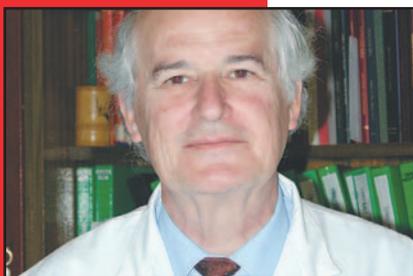
Comités médicos



VOL. 3 N°2

ÍNDICE

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**



84

83 Editorial del Presidente de la SEF
Novedades en la SEF

84 Editorial del Director
"Minicongresos de farmacología"

87 Editorial invitado
Jorge Fuellealba Arcos.
*Intervención quirúrgica versus farmacoterapia:
Coagulantes o terapias independientes.*

91 Farmacoterapia
*Innovación terapéutica
y financiación pública de medicamentos.*



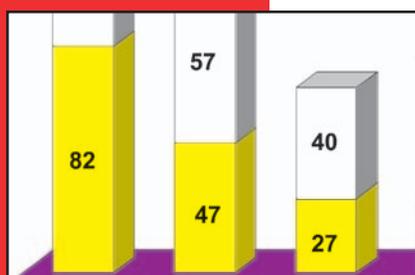
87

108 Nuevos medicamentos
*Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medica-
mentos aprobados en España recientemente.*

117 Farmacovigilancia
*Recogemos aquí ocho notas informativas del Comité
de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS.*

129 Casos farmacoterápicos

JUNIO 2005



91

131 **Ensayos clínicos comentados**
Eficacia de la duloxetina en la fibromialgia.

133 **I+D+i de fármacos**
*XI Esteve Foundation Symposium.
Nuevas oportunidades en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central.*



139

136 **Fronteras en terapéutica**
En esta sección recogemos noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, estarán al alcance del médico y sus pacientes.

139 **Historia de la farmacología española**
Don Rafael Méndez Martínez.



145

145 **La SEF informa**
*Congresos. 146
Listado de socios corporativos. 147
Cursos y másters. 147
XXVII Congreso de la SEF. Programa. 148*

151 **Normas para los autores de colaboraciones**

Envíenos sus datos y recibirá completamente **GRATIS** durante un año (4 números), y donde usted nos indique, la



Revista
**Actualidad en
 Farmacología
 y Terapéutica**

Recorte o fotocopie este cupón y envíe a: Revista AFT, Fundación Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, UAM. Avda. Arzobispo Morcillo 4. 28029 Madrid.



SUSCRIPCIÓN GRATUITA A LA REVISTA AFT	
Apellidos	Nombre
Domicilio	C.P.
Localidad	Provincia
N.I.F.	Teléfono
Correo-e	Teléfono trabajo
Hospital/Universidad	Servicio/Departamento
Especialidad	
Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: ith@uam.es	



Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón es Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Málaga. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico Universitario de Málaga. Presidente del Comité de Evaluación de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Presidente de la Sociedad Española de Farmacología.

Novedades de la SEF

Cuando este número de la revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica" llegue a vuestras manos, la inmensa mayoría de vosotros habréis iniciado las tan deseadas vacaciones veraniegas que harán posible un merecido descanso.

Durante este último trimestre nuestra Sociedad ha continuado manteniendo el ritmo acelerado que normalmente sigue.

Con respecto a las actividades desarrolladas por el grupo de trabajo "Formación e Información" que preside el Dr. Aznar, quiero comunicarles que se han desarrollado 2 cursos de formación continuada de los que podemos sentirnos plenamente satisfechos.

El primer curso se celebró en Madrid entre los días 18 al 21 de Abril en la Real Academia Nacional de Medicina, a la que agradecemos sinceramente el trato tan cordial y tan generoso que nos dispensó, especialmente su Presidente el Prof. Amador Schuller y el Secretario Prof. Jiménez Collado. Este curso estuvo dirigido por el Prof. Antonio García Ruiz, tuvo carácter intensivo, con una duración de 24 horas y fueron 10 el número de alumnos matriculados, habiendo sido acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con 5 créditos. La valoración final tuvo el calificativo de excelente.

Igualmente como actividad de la SEF y con el patrocinio de la Fundación Española de Farmacología ha tenido lugar en Barcelona y en la sede del Institut d'Estudis Catalans (IEC), entre los días 9 y 14 de Mayo, el XV Curso Avanzado de Receptores para Neurotransmisores que durante tantos años vienen dirigiendo con enorme acierto y maestría los Profs. García Sevilla y Pazos de las Universidades de las Islas Baleares y

Cantabria respectivamente. El número de alumnos matriculados ha sido de 30. Este curso igualmente ha sido acreditado por la Comisión del Sistema Nacional de Salud con 6,1 créditos.

A finales de este mes de Junio celebraremos una reunión de la Junta Directiva donde se adjudicarán 40 becas de 300 € cada una, a los jóvenes socios que participen en el XXVII Congreso de nuestra Sociedad que se celebrará en Gerona entre los días 27 y 30 de Septiembre. Igualmente se otorgaran 6 premios de 300 € cada uno a los mejores carteles que se presenten.

Estamos completamente convencidos, conociendo la gran personalidad del Dr. Pere Berga y de todo el Comité Organizador y Científico que le acompaña que el Congreso de Gerona será esplendoroso.

En la anteriormente citada reunión de la Junta Directiva se procederá a la designación del Premio Jóvenes Investigadores de la SEF y a la concesión del Premio de Farmacología patrocinado por Laboratorios Almirall, dotado con 9000 € y para el que se han presentado numerosos proyectos.

Con el deseo de hacerlo personalmente en Gerona, os saluda muy afectuosamente

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Presidente de la SEF



Antonio García García
es Catedrático del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando. UAM.

“Minicongresos” de farmacología

Hay en nuestra SEF una gran inquietud por la docencia de la Farmacología. Se constata en el hecho de que en el programa de nuestros congresos anuales aparece siempre un simposio sobre el tema pedagógico; este año, en el congreso de Gerona, estará presente de nuevo el tema de la enseñanza de la Farmacología.

En cada congreso se hace énfasis en diversos aspectos docentes. ¿Hay una sola Farmacología para todos los profesionales sanitarios? ¿Cuál es el enfoque peculiar en Medicina, Farmacia, Veterinaria, Enfermería? ¿Por qué no existe una asignatura de Farmacología en Biología o en Psicología? ¿Y si se implantaran en estas licenciaturas qué enfoque deberían tener? ¿Qué va a ocurrir con los programas de doctorado en el marco de la convergencia europea? La enseñanza de postgrado es una asignatura pendiente: ¿Por qué el médico se desvía tanto de los principios básicos de la prescripción, que le enseñamos en la Universidad, conforme pasan los años de su ejercicio profesional?

No hay respuestas fáciles para todas estas preguntas. Uno de los aspectos que debemos cuidar, y que está a nuestro alcance, es crear un ambiente propicio para que los estudiantes desarrollen durante su licenciatura una actitud crítica ante el cúmulo de información que nos empeñamos en proporcionales. No es fácil cambiar la idea del estudiante en el sentido de que lo único válido para lograr el aprobado, o incluso la matrícula de honor, es el apunte que recoge textualmente las palabras del profesor en su clase teórica. Una clase que en muchos programas ha quedado devaluada con la última reforma universitaria, no solo en contenidos (¡cincuenta lecciones teóricas en algunas Facultades de Medicina!) sino también en el peso relativo que tiene la Farmacología, en comparación

con otras muchas asignaturas del currículum. Por otra parte, la práctica de laboratorio tiende a extinguirse. El método científico es la mejor herramienta para desarrollar esa actitud crítica y la preparación de la mente para la toma de decisiones ante un determinado problema médico. ¿cuánto enseña un gato espinal acerca de la interacción entre fármaco y receptor! ¿Pero quién plantea hoy tal experimento en un ambiente cada vez más restrictivo para el uso de animales? ¿Y la belleza de la preparación de órgano aislado, corazón, vasos, intestino, frénico-diafragma? ¿O los modelos animales de enfermedades, cobayo sensibilizado como modelo de asma, rata hipertensa o diabética y un largo etcétera? A estas limitaciones crecientes para el uso de animales en el laboratorio hay que añadir la escasez de profesorado (las dotaciones se hacen según el número de horas lectivas), la falta de espacios, equipamientos e infraestructuras, o el número excesivo de alumnos.

Los defensores del ordenador (entre los que no me encuentro) abogan por la demostración interactiva con la máquina, que nunca podrá sustituir a la realidad. No es lo mismo escuchar al Orfeón Donostiarra cantando el Ave María de José María Usandizaga en el Auditorio Nacional que oírlo por la televisión; uno se emociona y vibra en el Auditorio y se queda frío (o dormido) ante el televisor. En mi Facultad hacemos reuniones periódicas de profesorado para hablar de temas relacionados con la educa-

ción médica. Cuando los profesores más jóvenes sugieren el uso del maniquí electrónico para practicar la auscultación cardiaca recuerdo que el profesor José María Segovia siempre decía que era mejor hacerlo en el paciente.

Pero lo mejor es, muchas veces, enemigo de lo bueno. Hay que ser prácticos y no cerrar la puerta a ninguna técnica o herramienta pedagógica. En la veintena de seminarios de Farmacología que organizamos para los alumnos de tercer curso, solemos utilizar el ordenador para una demostración farmacocinética y otra de presión arterial. Los profesores del Departamento nos hemos planteado grabar unos cuantos experimentos con el fin de hacer una especie de híbrido entre las clásicas prácticas de laboratorio, la demostración y el seminario de problemas. También hemos iniciado un experimento que consiste en que los propios alumnos (una veintena por grupo) preparen ellos mismos el seminario (en grupos de 2-3) y lo impartan a sus compañeros. Con este modelo, el debate y la participación suele ser más activa, aunque el profesor siempre tiene que estar atento para fomentar la discusión. ¿Pero cómo hacer que prevalezca la curiosidad, el debate, la inquietud por hacerse preguntas y buscar respuestas? Estas preguntas son objeto de análisis y estudio desde hace muchos años y las respuestas son pocas.

En los años 60 el profesor Pedro Sánchez García hizo un postdoctorado con el profesor Robert F. Furchgott en la Universidad del Estado de Nueva York. En los años 70 yo hice ese postdoctorado en el mismo Departamento neoyorquino, junto a Furchgott y Sada Kirkepar, aconsejado y recomendado por don Pedro, mi mentor de tesis doctoral, maestro y amigo durante casi 40 años. En aquella época colaboré e impartí varias prácticas de Farmacología a los alumnos de Medicina de la Universidad neoyorquina, a saber, la presión arterial en perro anestesiado, interacción de fármacos en la aurícula aislada de cobayo, eliminación urinaria (en los propios alumnos) de un ácido y una base débil entre otras. Además de esta actividad de laboratorio, que era obligatoria, los alumnos desarrollaban con carácter voluntario lo que allí se denominaban proyectos especiales. Consistían en una estancia veraniega de 2 meses en un laboratorio, aprendiendo una técnica determinada y desarrollando un proyecto puntual de investigación, o en la revisión de la literatura científica de un problema farmacoterápico determinado, con el asesoramiento de un profesor. Los alumnos debían redactar un informe que, junto con la evalu-

ación del profesor, servía para modular la nota final de Farmacología.

En el año 1977 se nos ocurrió al profesor Sánchez García y a mí que aquella experiencia de los proyectos especiales neoyorquinos podría trasladarse a la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Pero nosotros, para hacerla más atractiva para los alumnos, pensamos que el experimento no debía terminar con un frío informe escrito; pensamos que el alumno se sentiría más motivado si exponía los resultados de investigación ante una numerosa audiencia, la de sus compañeros.

Así pues, en mayo de 1978 dimos vida al "Primer Minicongreso de Farmacología" de los alumnos de Medicina de la UAM. En este Minicongreso, de carácter voluntario, participaron 100 alumnos (el 50% de los alumnos de tercer curso), que presentaron una treintena de comunicaciones a lo largo de un día. Fue una experiencia tan grata, para alumnos y profesores, que decidimos incorporarla como una actividad práctica esencial en nuestro programa de enseñanza de la Farmacología.

Los días 10 y 11 de mayo pasados celebramos el Minicongreso número 28 de Farmacología. Se inscribieron nada menos que 400 alumnos, los 220 de la UAM (ahora el Minicongreso es obligatorio para ellos) y el resto de otras Universidades, por ejemplo Salamanca, Córdoba o Complutense. Se presentaron un centenar de comunicaciones sobre los temas más diversos, cáncer, respiratorio, sistema nervioso, aparato cardiovascular, digestivo, sangre,...

Como en toda actividad académica conviene saber si el esfuerzo compensa el resultado. A priori la orientación de los trabajos a grupos de 3-5 alumnos parece una labor ingente. Hasta hace unos años éramos los profesores los que orientábamos a varios grupos de alumnos. Sin embargo se nos ocurrió que esta experiencia sería también formativa para nuestros becarios que hacen sus tesis doctorales, para nuestros doctores con contratos de investigación, o para nuestros residentes de Farmacología Clínica. Así, pues, ahora somos los profesores los que asesoramos a estos jóvenes futuros farmacólogos y ellos orientan a los grupos de alumnos en la búsqueda y consulta bibliográfica, la selección de historias clínicas, el experimento de laboratorio, o la realización de una encuesta a alumnos, pacientes, médicos o farmacéuticos, sobre un problema farmacológico determinado, casi siempre con una clara proyección clínica.

En mayo de 1978 dimos vida al "Primer Manuscrito de Farmacología" de los alumnos de medicina de la UAM

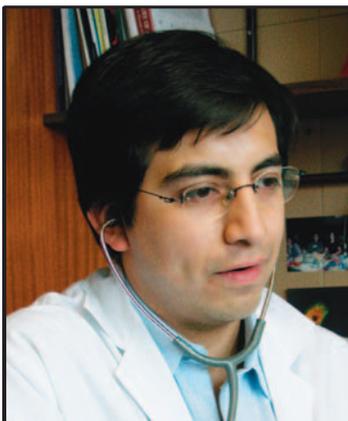
El esfuerzo es grande, pero compensa. Solo con ver cómo se acicalan los alumnos para su presentación, la enorme creatividad que demuestran en las imágenes que presentan, la claridad expositiva y el vivo coloquio que surge de la audiencia (sus compañeros estudiantes) ya justifica de sobra el esfuerzo. Hay otro aspecto importante que cabe destacar y es el fomento de la relación alumno-profesor, no solo durante la preparación de los temas a lo largo del curso, sino también en los debates, durante los cafés y descansos entre sesiones, o en la cena de clausura del Minicongreso. He estado de paciente en varios hospitales madrileños y algunos de mis antiguos alumnos han sido mis médicos. Cuando rememoramos su estancia en la Facultad siempre me recuerdan el Minicongreso como una experiencia única. ¿No compensa esto el esfuerzo realizado?

Otra prueba que demuestra que la idea del Minicongreso constituye una actividad pedagógica atractiva es su exportación a otros departamentos y universidades. Por ejemplo, el Departamento de Medicina Preventiva de mi Facultad organiza un congreso de estudiantes de sexto curso sobre esta temática. En el periodo 1982-1987 estuve en la Universidad de Alicante y allí trasladé la idea del Minicongreso que primero se dedicó a la Farmacología y luego evolucionó hacia el Congreso Anual de Estudiantes de Medicina. El próximo octubre celebran el número 22, coincidiendo con el 25 aniversario de aquella Facultad (hoy perteneciente a la Universidad Miguel Hernández). Es un congreso con gran arraigo, en el que participan alumnos de otras universidades, españolas y extranjeras. Se implementaron experiencias similares, con distintos enfoques, en las Facultades de Medicina del País Vasco y La Laguna, y en la de Veterinaria de Lugo y Complutense de Madrid.

Mirando hacia atrás uno piensa que no hay verdades absolutas y que todo es opinable. Una de las facetas más opinables es la educación. La educación en la Universidad, desde la antigua Grecia que tanto nos enseñó, debe girar en torno al desarrollo de la capacidad de pensar y razonar. El oficio médico se basa en la solución de un problema, el de la enfermedad del paciente, que pasa por el razonamiento y la crítica, la hipótesis y el experimento, es decir, el método científico. Todas las herramientas y métodos pedagógicos son aprovechables y sustituibles. Pero las máquinas nunca podrán sustituir al maestro que en el aula o dando un paseo con sus discípulos, les muestra el camino que deben seguir para convertirse en sabios. Como hacían Platón, Aristóteles y San Agustín; como se hará siempre.

Antonio G. García
Director

Los "Minicongresos" de estudiantes se celebran ya en varias universidades españolas y extranjeras



Jorge Fuentealba
Arcos
Laboratorio de
Neurofisiología,
Departamento de
Fisiología,
Facultad de Cs.
Biológicas,
Universidad de
Concepción,
Chile.Navarra

Intervención quirúrgica versus farmacoterapia: Coagulantes o terapias independientes

Desde hace ya varios años, hemos venido presenciado una larga discusión en relación con la manera de abordar la terapéutica y el manejo de los pacientes que han sufrido de una hemorragia gastroesofágica de origen varicoso. Hoy en día, las intervenciones quirúrgicas como primera elección de tratamiento o la utilización de fármacos, principalmente beta-bloqueantes, como terapia profiláctica, son temas de un amplio debate clínico en el abordaje de este cuadro.

Una de las principales complicaciones de una disfunción hepática de origen cirrótica, es la elevada tensión sanguínea a nivel portal, y la consecuente posibilidad de un cuadro hemorrágico. Dentro de este contexto, este tipo de hemorragia, como consecuencia de un cuadro cirrótico, representa entre un 10 y un 30% del total de hemorragias digestivas altas; y de ellas, entre un 25 y un 35% de los casos tienen su origen en varices esofágicas de estos pacientes cirróticos; de ellos el 80-90% presentan cuadros recurrentes. Más del 30% de los pacientes que sobreviven a la primera hemorragia varicosa presentan cuadros recurrentes de sangrado; por ello, la probabilidad de sobrevivir un año a una de estas hemorragias es baja. El tratamiento terapéutico de estos pacientes debe ir encaminado a: primero, prevenir y evitar el cuadro de sangrado (profilaxis primaria); segundo, controlar una hemorragia activa, y tercero, prevenir su recurrencia (profilaxis secundaria).

Desde finales del siglo pasado y hoy en día, contamos con un importante número de alternativas terapéuticas para el tratamiento de las varices esofágicas. En las crisis agudas de sangrado está indicada la intervención quirúrgica, así como un seguimiento continuo y personalizado, ya que esta en juego la vida del paciente. El propósito fundamental del tratamiento farmacológico debe centrarse fundamentalmente en la profilaxis primaria y la farmacoterapia coadyuvante durante la intervención quirúrgica de urgencia.

En la profilaxis primaria, la intervención quirúrgica de urgencia ha dejado paso al uso de fármacos que modulan las constantes hemodinámicas y otorgan mayor seguridad, eficacia y estabilidad en la prevención del sangrado gastroesofágico por varices. De manera paralela, en la profilaxis secundaria, las intervenciones apuntan a la estabilización de estas constantes hemodinámicas en las urgencias de sangrado, para intentar minimizar intervenciones de grado mayor como resucitación, trasplantes o intubación endotraqueal. De ser así, Patch y colaboradores sugieren que la terapia endoscópica es la primera elección (Patch y col., 2000).

Dentro de las herramientas farmacológicas con que contamos hoy en día para el manejo de las varices y sangrado gastroesofágico, podemos mencionar a los bloqueantes 2-adrenérgicos, la espironolactona, la pentoxifilina, la vasopresina, la somatostatina y sus derivados, los beta-bloqueantes y los nitratos. A grandes rasgos, el objetivo de éstos fármacos, es disminuir la resistencia vascular (vasodilatación) y el flujo venoso portal (vasoconstricción).

El propranolol y el nadolol, son dos beta-bloqueantes que modulan y reducen el flujo sanguíneo esplácnico y portal, además disminuyen el flujo gastroesofágico colateral, lo que disminuye el riesgo de distensión y rotura venosa. Su utilidad se basa en el efecto bloqueante de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 , así como la activación refleja de los receptores adrenérgi-

cos. Además, el nadolol asocia a sus efectos inótrópos y cronótrópos negativos, una inhibición de la secreción de renina que puede estabilizar la volemia, reforzando la disminución de la presión portal; paralelamente, si consideramos sus parámetros farmacocinéticos, como por ejemplo su larga vida media plasmática y la ausencia de metabolismo hepático, nos proporcionan un buen perfil farmacodinámico para abordar el manejo de estos cuadros clínicos. La desventaja principal subyace en la alta variabilidad interindividual de la respuesta farmacológica lograda, a la frecuente presencia de bradicardia y disnea, y a la necesidad de que el equipo médico y en especial el médico deba controlar las constantes hemodinámicas con el objetivo de hacer las modificaciones necesarias a las pautas terapéuticas a fin de conseguir las dosis útiles y la reducción de los efectos secundarios.

Los nitratos poseen un mecanismo de acción complementario y sinérgico a la acción de los beta-bloqueantes (hipotensión portal principalmente). Su biodisponibilidad es elevadísima (100%), no presentan efecto de primer paso hepático y comparten algunos efectos secundarios con los beta-bloqueantes. Sin embargo, sus efectos son pasajeros y se amortiguan con el tiempo. Así, la asociación de nitratos y beta-bloqueantes no selectivos (1,2) produce claras ventajas en comparación con los otros grupos farmacológicos disponibles, en lo que se refiere a vías de administración, vida media, reacciones adversas y tolerabilidad. Por ello, la asociación de beta-bloqueantes-nitratos es de fácil administración y seguimiento, lo que conlleva una baja incidencia de reacciones adversas (Merkel y col., 1997). Ello está convirtiendo a esta medicación en una alternativa eficaz para la profilaxis primaria y el apoyo de la profilaxis secundaria.

Podríamos resumir los resultados de varios estudios en los que se evalúa la eficacia relativa en función del riesgo de sangrados recurrentes; en ellos, se observa que la eficacia del shunt quirúrgico (SQ), el shunt porto-sistémico intrahepático transyugular (SPIT) y la asociación entre los beta-bloqueantes y ligadura endoscópica (LE) es similar. Sin embargo, la asociación entre beta-bloqueantes y nitratos presenta un riesgo semejante a la LE y menor que la escleroterapia (Sharara y Rockey, 2001). De ello se deduce que la asociación beta-bloqueantes-nitratos constituye una alternativa de carácter no invasivo con una mayor seguridad y un requerimiento de recursos especializados menor, con respecto a la ligadura de los vasos sangrantes.

Tras una hemorragia aguda producida por varices esofágicas, los pacientes poseen un riesgo elevado de recurrencia y muerte. Por ello, la prevención secundaria de nuevos episodios hemorrágicos reviste la máxima importancia. Villanueva y col (2001) publicaron un interesante estudio que han realizado en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se comparó la eficacia de la ligadura endoscópica con la asociación de nadolol (un bloqueante de los receptores adrenérgicos 1 y 2) y mononitrato de isosorbide (un vasodilatador). En el estudio se incluyeron 144 pacientes cirróticos, los cuales fueron ingresados tras sufrir una hemorragia por varices esofágicas. Asignaron la mitad de ellos al tratamiento con ligadura endoscópica y la otra mitad a nadolol (media de 96 mg/día) y mononitrato de isosorbide (media 66 mg/día).

Cuando revisamos con detención los resultados, observamos que los pacientes medicados sufrieron considerablemente menos episodios de sangrado por varices que los tratados quirúrgicamente, durante el período de seguimiento de 2 años (24 de los 72 pacientes medicados sufrieron nuevos episodios de sangrado, y 35 en el grupo de ligadura). Se constataron complicaciones graves en 2 pacientes medicados (bradicardia y disnea) y en 9 de los pacientes quirúrgicos (7 con úlceras esofágicas sangrantes y 2 con neumonía por aspiración). Murieron 30 pacientes del grupo de intervención quirúrgica y 23 de grupo de medicados (la probabilidad de supervivencia a un año fue del 94% para los pacientes con nadolol/mononitrato de isosorbide y 78% para los que sufrieron ligadura). Los autores concluyen que la asociación de nadolol/mononitrato de isosorbide es más eficaz que la ligadura endoscópica, para la prevención en la recurrencia de hemorragias, además, el tratamiento farmacológico se asocia con una menor incidencia de complicaciones graves.

Cuando analizamos los criterios de coste-efectividad entre la cirugía y la medicación, nos encontramos que en general, estos estudios comparan las técnicas quirúrgicas entre sí, y las ventajas entre un procedimiento y otro radican en la factibilidad de ser aplicada en el centro y de la disponibilidad de los medios necesarios, del grado de complejidad de las intervenciones y de manera importante del cuadro diagnóstico de cada paciente. Sin embargo, se ha podido establecer que el tratamiento farmacológico con beta-bloqueantes y nitratos disminuye significativamente la incidencia de hemorragias recurrentes comparado con la LE. Esto, asociado a mayor eficacia frente a las técnicas invasi-

vas, a sus ventajas farmacocinéticas respecto de los demás grupos farmacológicos y a los antecedentes de mejora notable de las complicaciones derivadas del cuadro hemorrágico permiten establecer que la asociación nadolol/mononitrato de isosorbide constituye una eficaz herramienta terapéutica tanto en la profilaxis primaria como la secundaria, y como medicación coadyuvante.

Recientemente, los doctores Chalasani y Boyer (Chalasani y Boyer 2005), plantean que a pesar de las limitaciones que presenta el uso de beta-bloqueantes (principalmente en pacientes cirróticos), no es posible asegurar que una terapia de intervención quirúrgica, como la ligadura endoscópica, sea más o igualmente efectiva que el tratamiento con beta-bloqueantes, y se pregunta si la asociación de la farmacoterapia con beta-bloqueantes y la cirugía serían igualmente efectivas que la farmacoterapia sola; su conclusión nos vuelve a la discusión de este trabajo que a su juicio se requieren más estudios para poder plantear la posibilidad de que las técnicas invasivas tengan una efectividad similar a los fármacos.

La evaluación del uso durante décadas de agentes con mecanismos de acción múltiples como carvedilol, (bloqueo beta y vasodilatación), tampoco son capaces de mostrar una eficacia mayor que el tratamiento clásico y de primera elección, sugiriendo la necesidad de evaluar a largo plazo la utilización de este otro beta-bloqueante no selectivo (Hemstreet, 2004).

En resumen, sólo el desarrollo de novedosas técnicas quirúrgicas con un menor grado de invasividad podrán permitirnos reevaluar el uso de asociaciones de beta-bloqueantes con nitratos que seguirán constituyendo hoy en día la terapia de elección en la profilaxis primaria (Samonakis y col, 2004).

¿En que punto radica la cuestión o la necesidad de encontrar alternativas más efectivas y eficaces en el tratamiento de estas hemorragias? Pues todo se resume en los criterios farmacoeconómicos de coste-efectividad; si tenemos en cuenta que el tratamiento quirúrgico de un episodio de sangrado por varices tiene un costo relativo de 10.000 a 30.000 euros (incluidos costes directos e indirectos); si a ello le adicionamos los costes del diagnóstico, que requieren un equipamiento especializado, personal cualificado y técnicas invasivas, la cifra se elevará proporcionalmente. Ahora bien, si tenemos en cuenta los cuadros recurrentes, los costes crecerán exponencialmente. Por lo tanto, los ensayos clínicos y los metaanálisis realizados durante los últimos años dan una amplia ventaja al tratamiento farmacológico desde el punto de vista de los recursos necesarios para su administración y control, así como por la mayor calidad de vida del paciente durante el tiempo de supervivencia. En fin, que seguiremos contando con fármacos clásicos que trascienden a la vorágine de nuestro desarrollo científico para convertirse en una sólida alternativa para este cuadro clínico

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalasani, N and Boyer, TD; Primary prophylaxis against variceal bleeding: beta-blockers, endoscopic ligation, or both?. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:805-807.
2. Merkel, C Sacerdoti, D, Bolognesi, M et al; Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997, 26, 34-39.
3. Patch, D; Goulis, J; Gerunda, G; Merkel, C; Geenslade, L; Burroughs, AK; A Randomised controlled trial comparing wedge pressure guided medical therapy (MT) against variceal banding (VB) in the secondary prevention of variceal haemorrhage, *J Hepatol* 2000; 31,1239-45.
4. Villanueva, C; Miñana, J, Ortiz, J; Gallego, A; Soriano, G; Torras, X; Sáinz, S; Boadas, J; Cussó, X; Guarner, C and Balanzó, J; Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding, *N Engl J Med* 2001, 345, 647-655.
5. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Patch DW, Burroughs AK; Management of portal hypertension. *Postgrad Med J*. 2004;80(949):634-41.
6. Sharara, A I and Rockey D C; Gastroesophageal Variceal Hemorrhage, *N Engl J Med* 2001, 345, 669-681.

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA (Para la Secretaría de la SEF)

BANCO O CAJA DE AHORROS:

ENTIDAD	OFICINA	D.C	NÚM. CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	D.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA:	
D.N.I.			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Entregar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos socios Numerarios y/o de Honor.
- Ser aceptado provisionalmente por la Junta Directiva.
- Que su admisión sea ratificada por mayoría simple en la Asamblea Ordinaria.

Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

Socio Joven (hasta 30 años)..... 15 Euros

Remitir a:

Sociedad Española de Farmacología. C. Aragón 312 4º 5ª. 08009 Barcelona (socesfar@socesfar.com)

Innovación terapéutica y financiación pública de medicamentos

Antonio J. García Ruiz y Francisco L. Martos Crespo

El propósito de este artículo (resumen de un documento de trabajo preparado para el Centre de Recerca en Economia i Salut - CRES - de la Universitat Pompeu Fabra) es analizar desde una perspectiva social (y desde la óptica de la Economía de la Salud y bajo el prisma de la Medicina), las características y uso de las innovaciones terapéuticas, las repercusiones que tienen en nuestro sistema sanitario y las consideraciones que serían necesarias adoptar para lograr mayores eficiencias tanto terapéuticas como económicas. Para ello, y tras una breve justificación del tema, pasamos a la etiología y diagnóstico del problema (en el que analizamos desde cómo se mide el grado de innovación terapéutica -en nuestro país, y a nivel internacional - hasta cómo afecta el grado de innovación a los precios de los nuevos medicamentos para, intentar buscar el tratamiento ideal en este paciente.

INTRODUCCIÓN

La aplicación de agentes terapéuticos ha desempeñado siempre un papel de primer rango en los distintos períodos que han conformado la evolución de las ideas terapéuticas: *instintivo, teúrgico, empírico, dogmático y experimental* (1). Durante estos cinco períodos, hemos asistido de manera expectante a un abuso excesivo en la aplicación de recursos de índole medicamentosa, hasta el extremo de sufrir durísimos ataques por parte de las más prestigiosas figuras de su tiempo, y entre otros, Voltaire osó definir a la Terapéutica como *“el arte de atiborrar de medicamentos de los que no sabemos nada a pacientes de los que todavía sabemos menos”*.

Más recientemente, William Osler (2) (1849-1919) dijo que: *“el deseo de tomar medicinas es quizás la mayor característica que distingue al hombre de los animales”*. Con esta frase se hace patente y ostensible la *“necesidad”* que tenemos los humanos de tomar medicamentos en algún

momento de nuestras vidas. Sin embargo, algo ha cambiado desde 1913, fecha en la W. Osler dijo esa sentencia y es, de una parte el considerar al medicamento como un bien social, y de otra, la *“necesidad”* de que estos medicamentos sean evaluados y por tanto que sean cada vez mejores, más seguros, y en suma, que sean realmente innovadores.

El medicamento posee en sí mismo características de un bien de consumo (su utilidad está en satisfacer la demanda final de los consumidores), y de un bien de producción (su utilidad radica en producir otros bienes o contribuyen directamente a la producción de los mismos). De esta manera el medicamento, antes que un bien de mercado, es empleado como un instrumento para producir salud (*los medicamentos no son, en general, bienes públicos en el sentido económico estricto, pero sí son referencias en la producción de salud que puede recibir una especial consideración social si la población deseara que su consumo fuera protegido*).

**Antonio J. García Ruiz y
Francisco L. Martos
Crespo**

Departamento de
Farmacología y Terapéutica
Clínica.
Unidad de Farmacoeconomía
e Investigación de
Resultados en Salud
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga

Correspondencia
Antonio J. García Ruiz
Dpto. de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
correo-e: ajgr@uma.es

Desde la óptica de la Economía de la Salud se sabe bien la distorsión que puede producir el medicamento en términos de contribuir a la equidad, accesibilidad, calidad, eficacia y eficiencia en el sector salud. Además, tal vez no haya dentro de la asistencia sanitaria y su problemática, ningún otro procedimiento que tenga tanto impacto final, y sobre el que se han producido más medidas reguladoras e interventoras, como el medicamento. Por ello, es necesario que tanto las autoridades sanitarias, como los actores reales del sector (en el que se debería incluir a los pacientes) centren su atención en ello, desde la perspectiva de que el medicamento es un bien social, que sirve para garantizar el derecho a la salud individual y colectiva.

El medicamento, antes que un bien de mercado, es empleado como un instrumento para producir salud

Sin embargo, surgen dudas acerca de cómo los medicamentos o las intervenciones terapéuticas realmente inciden en la función de producción de salud, es decir ¿mejora nuestra salud y cuánto?, la utilidad marginal ¿es mayor con las innovaciones terapéuticas?, ¿compensa el precio que pagamos esa ganancia en salud?, ¿sería mejor invertir en cuidados de salud, o en medicamentos?.

PERO, ¿QUE ES UNA INNOVACIÓN TERAPÉUTICA?

En el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua (3) se entiende por innovación la "creación o modificación de un producto, y su introducción en un mercado". Se suele distinguir entre investigación -que persigue la generación de nuevos conocimientos básicos o aplicados- e innovación -generación de un bien o servicio de valor comercial y, en ausencia de mercado, apreciado por las personas. Según el Manual Frascati (4): "Constituyen actividades de innovación tecnológica todos los pasos científicos, tecnológicos, organizativos, financieros y comerciales, incluyendo la inversión en nuevo conocimiento, que conducen a la implantación de productos y procesos tecnológicamente nuevos o mejorados. La I+D es sólo una de esas actividades y puede tener lugar en diferentes fases del proceso de innovación. Puede actuar, no únicamente como la fuente original de ideas inventivas, sino también como medio para solucionar problemas que pueden presentarse en cualquier punto del recorrido que conduce a la innovación."Innovación en producto...innovación en proceso...

Pero, esta acepción a nivel terapéutico (con fármacos) debe entenderse como algo más amplio, y no exento de apreciaciones subjetivas por parte de los diversos actores que entran en juego en lo referente a la terapéutica farmacológica (pacientes, médicos, farmacéuticos,

enfermeros, industria farmacéutica y autoridades sanitarias). Así, por tanto, deberemos tomar diferentes perspectivas según cada uno de los implicados.

Desde el *punto de vista del paciente*, se asumía que una innovación terapéutica debía ser un medicamento nuevo, más caro, mejor, más seguro y que le cueste lo mismo "o sea nada". Hoy en día, algunas de estas consideraciones han cambiado, así consideran, que debe ser un medicamento que le aporte algún cambio sustancial en el tratamiento y/o control de su enfermedad. Estos cambios pueden ir desde una mejora en la posología, que hará aumentar el cumplimiento o adherencia a la medicación, hasta nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades en las que no existían anteriormente alternativas terapéuticas eficaces. En la actualidad los pacientes (asociaciones) exigen incluso mayor rapidez en el desarrollo y aprobación de medicamentos para las enfermedades graves (SIDA, Alzheimer, etc). En definitiva, la sociedad está planteando la terapéutica farmacológica como un bien de consumo y social, requerido por los ciudadanos, que cada vez son más participativos, están mejor informados y son más demandantes. En este último aspecto, hay que destacar el papel de los medios de comunicación en la difusión de los nuevos avances terapéuticos-farmacológicos a la sociedad, que pueden crear expectativas no siempre del todo ciertas e influir sobre el consumo/demanda (*es el denominado Fenómeno Utah: consiste en un cambio del receptor de la información científica en el mundo del medicamento, el cual no es ya, la comunidad científica o los médicos, sino los posibles consumidores del fármaco*) (5). *Con esta nueva estrategia se consigue que los pacientes y/o asociaciones presionen a las Autoridades Sanitarias para un rápido registro*).

Desde el enfoque del *profesional médico* se es, evidentemente, más exigente en cuanto a los criterios de lo que debe ser una innovación terapéutica, pero a la vez menos concretos, y nos basamos en la premisa de que la introducción de nuevos fármacos (innovación farmacológica) no siempre implica una verdadera innovación terapéutica. Entendiendo por innovación terapéutica aquella que reporta innovación clínica, es decir, algún beneficio (valor añadido) nuevo a los pacientes, pudiendo ésta ser valorada como: un aumento en la eficacia y/o en la seguridad (mejor relación beneficio/riesgo), un cambio en la vía de administración del medicamento más cómoda para el paciente, notables mejoras en el control de la enfermedad, aumento de la calidad de vida del paciente, etc.

Desde la *perspectiva de la industria farmacéutica* sigue considerándose como innovación terapéutica cualquier medicamento nuevo, sin más consideraciones, pues *“opinan”* que todos aportan algún beneficio extra a la *“salud”* de los individuos, por tanto, se basa en el juicio de la demanda (gente dispuesta a pagar).

Mientras que por parte de *las autoridades sanitarias* de nuestro país (Ministerio de Sanidad y Comunidades Autónomas) se emplean diferentes clasificaciones para intentar evaluar el grado de innovación terapéutica de los nuevos medicamentos con el fin de *mejorar la eficiencia y/o realizar un uso “más” racional de medicamentos*.

Pero desde *el punto de vista del medicamento* (farmacológico) se debería considerar innovador aquel fármaco nuevo indicado en una patología para la cual no existía tratamiento anterior, o bien aquel que aporta realmente ventajas sobre eficacia y/o seguridad superior a las terapias ya existentes para las mismas indicaciones y para grupos específicos de pacientes. Así lo refiere, también, el G10-medicamentos cuando dice que las medicinas innovadoras incluyen aquellos fármacos que son más eficaces, o causan menos o pocos efectos adversos, o son más fáciles para emplear que los existentes usados para el mismo objetivo, y se reafirma en decir *“aunque no todas las innovaciones comerciales tienen el mismo valor terapéutico”* (6).

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

El porcentaje que representa actualmente el gasto farmacéutico (21%) sobre otros componentes del gasto sanitario en nuestro país (7), y a nivel internacional, y sus expectativas de crecimiento por parte de los nuevos fármacos altamente innovadores (biotecnológicos) hace que la probabilidad de que los gastos de protección social aumenten en un futuro próximo sea bastante cierta, pero a la vez aumentará, también, las expectativas de los ciudadanos de cara a una mejor calidad de vida.

Pero la cuestión importante, a nuestro juicio, es saber si los beneficios de la innovación (cantidad y calidad de vida, valorada incluso en euros) supera a los costes de la innovación (siempre en euros, y si se quiere, incluyendo los costes financieros).

Por ello, hoy en día y cada vez más, se hace patente el requerimiento de evaluaciones económicas en todos los ámbitos sanitarios tal como se recoge en la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (8).

Entendemos que desde esta nueva ley se refuerza la teoría del *“por qué pagar más por menos”*, aunque esto hay que demostrarlo con cifras y hechos, y se abandona la idea del *“todo para todos”* o dilema del generoso terapéutico, no obstante esto es compatible si se hace real y verdaderamente un uso racional de medicamentos.

También con esta nueva Ley se podrá trabajar en términos más concretos, ya que el informe previo de la Agencia Española del Medicamento (AEM) podría modificar la tendencia existente hasta ahora en la que, según se reconoce, casi todos los fármacos autorizados por esta acaban siendo financiados por el sistema público (9). Para aprobar un medicamento, se le exige que posea eficacia, seguridad y calidad en términos absolutos y no relativos, es decir, hasta ahora no se le exige que sea mejor que los que haya en el mercado ni que lo demuestren. Este criterio, es el se sigue en toda la Unión Europea y en Estados Unidos, y la proporción de que un tercio de los fármacos aprobados no impliquen innovación terapéutica ha sido así por lo menos en los últimos 20 años, tanto en España como en otros países similares (9).

Es evidente, ni hará falta comentario desde el ámbito de la economía, que nuestra sociedad se basa en el estado del bienestar y para que ello continúe, dentro de un sistema con recursos limitados, creemos se hace necesario e incluso imprescindible evaluar, comparar y elegir qué opciones o alternativas se deben de asignar para no dejar fuera ni la equidad, ni la autonomía de los pacientes, ni el bienestar social.

Pero todo esto, a nivel de la terapéutica farmacológica, se vería dificultado con las características peculiares y distintivas que rodean al mercado del medicamento sobre todo en países, especialmente el nuestro, donde coexisten cobertura universal y *“casi gratuidad”* en las prestaciones farmacéuticas (copago exíguo, muy por debajo de países con estados del bienestar más desarrollados que el nuestro).

Otra particularidad que diferencia el uso de los medicamentos es el área asistencial donde se utilizan. Estas irán desde ámbitos de mayor incertidumbre en la efectividad de los tratamientos como es la Atención Primaria de Salud (puerta de acceso al sistema sanitario), hasta áreas donde existe un conocimiento *“más completo”* sobre el grado de efectividad de las terapias empleadas, como es el hospital.

La cuestión importante, a nuestro juicio, es saber si los beneficios de la innovación (cantidad y calidad de vida, valorada incluso en euros) supera a los costes de la innovación (siempre en euros, y si se quiere, incluyendo los costes financieros).

Nuestra sociedad se basa en el estado del bienestar y para que ello continúe, dentro de un sistema con recursos limitados, creemos se hace necesario e incluso imprescindible evaluar, comparar y elegir qué opciones o alternativas se deben de asignar para no dejar fuera ni la equidad, ni la autonomía de los pacientes, ni el bienestar social.

De otra parte, todos sabemos que el crecimiento del gasto farmacéutico ha sido una constante en toda Europa durante la última década, y en nuestro país sigue y sigue aumentando años tras año y nuestras autoridades suelen achacarlo, entre otras causas (envejecimiento de la población, aumento en el número de prescripciones, etc.), al uso de los nuevos medicamentos introducidos en el mercado, que son de precio más elevado. Pero también no es menos cierto, tal como dice J. Puig-Junoy (10), que *el valor que tenga un medicamento nuevo procederá de su capacidad para mejorar la salud, no solo de su contribución a la reducción o incremento de los costes de la atención sanitaria. De esta manera, el crecimiento del gasto sanitario y farmacéutico es compatible con una reducción del precio si aumenta el valor aportado más (en términos de salud) que el gasto.* Así, el Comité Económico y Social (CES) (11) de la Unión Europea opina acerca del uso de medicamentos *“que la política de los Estados miembros en materia de sanidad pública no debería negar el necesario apoyo terapéutico, especialmente cuando un uso correcto de los medicamentos no solo aporta una respuesta apropiada a numerosas enfermedades, sino que, además, constituye un motivo de ahorro en los casos en que se reduce los costes de otros sectores de la salud”.*

EL VALOR SOCIAL DEL MEDICAMENTO

Cuando se producen inventos valiosos como son las verdaderas innovaciones en terapéutica, estas generan externalidades positivas, es decir, los beneficios que producen recaen en el conjunto de la sociedad (12) y el mundo de los medicamentos esta lleno de buenos ejemplos de ello. Pero, el valor social de los medicamentos debe medirse con el coste oportunidad, teniendo en cuenta tanto los efectos deseados y buscados (beneficios sobre la salud de los individuos) como los efectos no deseados (problemas relacionados con los medicamentos donde se incluyen las reacciones adversas de los medicamentos, la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes o incumplimiento terapéutico, las interacciones entre medicamentos y el coste del tratamiento).

El impacto que tienen los medicamentos sobre la calidad de vida de los pacientes no siempre se percibe en toda su dimensión (a veces por falta real de efectividad del fármaco, otras por que no sabemos como medirlo), sin embargo, existen numerosos casos en que los medicamentos son los “culpables” de verdaderos saltos cuantitativos (vacunas, antibióticos, insulina, rehidratación, etc.) y cualitativos en la salud de los individuos (analgésicos, antihipertensivos, antiagregantes, etc.).

En cualquier caso, dado que hay otros componentes que son también claves y determinantes del estado de salud (nutrición y dieta, condiciones de vida, vivienda, clima, ambiente, educación, hábitos sociales, etc.) parece obvio suponer que el efecto de los medicamentos no se refleje de modo claro y meridiano sobre indicadores generales como es la tasa de mortalidad.

Ante estos hechos nos debemos preguntar ¿si los medicamentos sirven para curar o solo nos cuidan?, ¿qué esperamos de ellos?. Para responder a estas cuestiones, estamos obligados a realizar mayores esfuerzos en la medición del impacto real que tienen los medicamentos sobre los indicadores de salud, con el fin de ofrecer realidades y no esperanzas a la sociedad.

ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

¿CÓMO MEDIMOS EL GRADO DE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA?

Para medir el grado de innovación terapéutica de un nuevo fármaco se emplean guías de evaluación, más o menos complejas, que tratan de dilucidar acerca de la aportación terapéutica que supondrá la incorporación de los nuevos medicamentos a los hábitos de prescripción de los médicos.

Guías españolas

Su utilización es muy profusa en nuestro país, pues aparte de existir una elaborada y editada por el Ministerio de Sanidad y Consumo (13) y otra por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, existen en diversas Comunidades Autónomas algún organismo encargado de evaluar el grado de innovación mediante guías específicas (todas ellas modificadas y basadas en las recomendaciones de la Food and Drug Administration de 1991) (véase tabla 1).

En el año 2002 se registraron en nuestro país 40 nuevos principios activos (14) contenidos en 68 Especialidades Farmacéuticas (correspondientes a 45 marcas comerciales), que incluyen 79 formatos. Según la evaluación realizada, por el Ministerio de Sanidad y Consumo de todas ellas, solo el 17% supusieron importantes mejoras terapéuticas. Mientras que el 37,5% de los medicamentos comercializados en el año 2002 no presenta ningún valor añadido respecto a los medicamentos existentes hasta esa fecha (tabla 2).

Sin embargo, desde otras instituciones se están llevando a cabo proyectos que intentan mejorar esta clasificación, y hacerla más asequible al

Tabla 1 Clasificación según el potencial terapéutico del medicamento nuevo en España.	
Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia	
TIPO A*	Novedad terapéutica excepcional: el nuevo medicamento supone un tratamiento o diagnóstico eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o diagnosticada adecuadamente con algún medicamento existente.
TIPO A	Importante mejora terapéutica: el nuevo medicamento proporciona una mejora evidente, bien en cuanto a eficacia o seguridad, de una enfermedad para la que existía ya tratamiento disponible.
TIPO B	Modesta mejora terapéutica: el medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles en el mercado (menos reacciones adversas, mejor coste en el tratamiento, más cómodo para el paciente, útil en pacientes concretos, etc.)
TIPO C	Nula o muy pequeña mejora terapéutica: el nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica) pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. El nuevo medicamento es similar a uno o más fármacos ya disponibles en el mercado.
TIPO D	Sin clasificar: del nuevo medicamento existe poca bibliografía y hay poca experiencia de uso para poder establecer una conclusión significativa. El nuevo fármaco no es comparable con ningún otro o va dirigido a sectores muy especializados por lo que no va a tener repercusión en la prescripción de Atención Primaria.

lenguaje del médico y con criterios más clínicos, pasando la barrera de la eficacia y trasladarla al medio donde realmente se va a utilizar el medicamento (efectividad). Así, en el ámbito de la Atención Primaria, para evaluar la aportación terapéutica que supone la incorporación de los nuevos medicamentos a los hábitos de prescripción de los médicos, se utiliza un procedimiento realizado por el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Institut Català de la Salut (CANM) (14), que basa sus recomendaciones en el nivel de evidencia científica disponible en cada momento.

Otro buen ejemplo, es el proceso de evaluación al que se someten los nuevos medicamentos, antes de ser incluidos en las listas farmacoterapéuticas de algunos hospitales españoles. En la red de hospitales andaluces funciona la conocida Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos (GINF), desarrollada a partir de la Guía para la toma de decisiones en la incorporación y Adquisición de Nuevas Tecnologías a los Centros de Andalucía (15). En esta se evalúa al nuevo medicamento tanto desde la vertiente de eficacia/efectividad como farmacoeconómica (*¿Cree Ud. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro ámbito?; ¿el nuevo fármaco reemplazara completamente o parcialmente al tratamiento actual?; ¿se beneficiarían la mayoría de los pacientes o solo algunos subgrupos?*).

La novedad dentro de este proceso de valoración de medicamentos nuevos radica, especialmente, en la valoración económica que se realiza acerca del potencial beneficio (sobre los pacientes) y del impacto económico que sobre el hospital tendrá la adopción de la nueva terapia. Para ello, y fundamentándose en criterios actuales de medicina basada en la evidencia, deben calcularse el coste eficacia medio, coste eficacia incremental, análisis de sensibilidad y

Tabla 2 | Clasificación del potencial terapéutico según la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de los nuevos medicamentos comercializados durante el 2002 en España.

Grado de innovación		Nº de medicamentos
A*	Novedad terapéutica excepcional	3
A	Importante mejora terapéutica	4
B	Modesta mejora terapéutica	15
C	Nula o muy pequeña mejora terapéutica	15
D	Sin calificación	3

finalmente los resultados estimados (número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital durante un periodo determinado) e impacto global sobre la economía del hospital.

¿CÓMO SE EVALÚAN LOS NUEVOS MEDICAMENTOS A NIVEL INTERNACIONAL?

En otros países, al igual que en España, también existe una notable preocupación por el aumento del gasto farmacéutico y, al igual que ocurre en el nuestro, no todo medicamento aprobado para su comercialización supone una innovación terapéutica. Esta preocupación constante (farmacológica y/o económica) que existe sobre los nuevos medicamentos, hace que surjan a nivel internacional, numerosas propuestas de evaluación sobre el verdadero valor terapéutico de los nuevos medicamentos. Pero con la salvedad, respecto a nuestro país, de que en algunos de estos países son utilizadas para el reembolso y la fijación de precios de estos medicamentos (tabla 3).

En la pasada década, Australia, Nueva Zelanda y dos provincias de Canadá (British Columbia y Ontario) introdujeron la evaluación económica como una herramienta de apoyo para la introducción de nuevos medicamentos en el vademécum nacional. Esta política ha sido acogida actualmente por varios países europeos (aunque con cierta variabilidad) como son Dinamarca, Finlandia, Holanda y Noruega y otros (tabla 3).

A continuación, veremos en más profundidad la evaluación que sobre los nuevos medicamentos o nuevas terapias, se realiza en algunos

países donde está más desarrollado este procedimiento de evaluación de tecnologías sanitarias: Estados Unidos, Reino Unido y Australia.

Evaluación de nuevos medicamentos en EE.UU.

En Estados Unidos, el *Centre for Drug Evaluation and Research*, perteneciente a la *Food and Drug Administration*, clasifica a los nuevos medicamentos asignándoles distintos niveles de innovación desde una doble perspectiva (16):

Clase química: se refiere al principio activo del medicamento que forma una nueva clase o subgrupo terapéutico (IECAs, anti H2, beta bloqueantes, etc.). Actualmente se clasifican en 3 categorías: *New molecular Entity (NME)*: nuevo principio activo que nunca ha sido comercializado en el mercado de EE.UU.; *Incrementally Modified Drug (IMD)*: medicamentos que contienen ingredientes activos ya aprobados para su comercialización (o bien están relacionados con otros medicamentos ya aprobados) y han sido modificados por el fabricante; y, *Other Drug (Other)*: medicamento cuyo principio activo es idéntico a uno ya comercializado.

Potencial terapéutico: se refiere a la capacidad del nuevo medicamento, basado en la evidencia disponible, de proporcionar una mejora evidente, bien en cuanto a eficacia o seguridad, de una enfermedad para la que existía ya tratamiento disponible. Este apartado es imprescindible para categorizar a los nuevos medicamentos como "priority o standard drug".

Tabla 3 Requerimiento de evaluación económica de medicamentos para demostrar el valor terapéutico de los nuevos medicamentos.		
Tipo de requerimiento	1997	2002
Obligatorio	Australia, Canadá	Australia, Bélgica, Canadá, Finlandia, Irlanda, Países Bajos, Noruega, Portugal, Reino Unido, Estados Unidos (3 HMCo: Regence, Blue Cross Blue Shields, Foundation Health)
Deseable		Dinamarca, Francia
Voluntario	Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido, Estados Unidos	Alemania, Italia, España
Próximamente		Japón, Nueva Zelanda, Suecia, Estados Unidos (Academy of Manager Care Pharmacy)
Fuente: Hopkinson, Trueman and Schubert in PP&R, October 2000		

- **Priority Drug:** producto que ofrece una mejoría clínica sobre otros productos ya comercializados. Así, para adquirir el estatus de “priority drug”, el nuevo medicamento debe demostrar una significativa mejoría en uno de los 4 aspectos siguientes: aumento de eficacia en el diagnóstico, tratamiento, o prevención de una enfermedad; eliminación o reducción sustancial de una reacción adversa que suponga una restricción en el tratamiento; aumento en el cumplimiento terapéutico de los pacientes; pruebas de seguridad y eficacia para un nuevo subgrupo de pacientes.
- **Standard Drug:** medicamento que no ha demostrado significativa mejoría sobre otros ya comercializados.

La FDA a menudo ofrece “priority reviews” a medicamentos NMEs que son novedosos por usar un nuevo mecanismo de acción para tratar una cierta enfermedad y también para medicamentos que aun no siendo novedosos, ofrecen una superior seguridad o eficacia sobre otros medicamentos de la misma clase terapéutica.

Evaluación de nuevos medicamentos en el Reino Unido

En Inglaterra los médicos generalistas ingleses (primary care physicians) han podido prescribir o no los medicamentos autorizados por el National Health Service (NHS). Sin embargo, desde el 1 de enero de 2002, hubo un imperativo legal para el NHS de financiar aquellos medicamentos recomendados por el National Institute for Clinical Excellence (NICE). Esta es una organización independiente que forma parte del NHS, y es la responsable de proporcionar consejos sobre los tratamientos y cuidados de salud usados (o que serán usados) en Inglaterra y País de Gales. Las recomendaciones (guías) del NICE al NHS están basadas en gran parte en una revisión sistemática de evidencias clínicas y del coste efectividad de estas intervenciones (17).

Estas guías de recomendación, mostradas por el NICE, deben servir para animar a los clínicos y a los pacientes a tomar decisiones mejor informadas y más consecuentes (es decir, “per se” tienen un valor añadido). Las circunstancias más comunes sobre las cuales estas guías deberían tener un impacto significativo son:

- Procesos en los que existe una amenaza para la vida, o existen condiciones invalidantes para las cuales todavía no existe un tratamiento adecuado, y que cualquier nuevo

tratamiento puede despertar enormes expectativas (justificadas o no en base a la eficacia).

- Tratamientos en los que los resultados principales de estudio no se traducen en bienestar para el paciente, es decir, hay controversia o incertidumbre sobre la importancia clínica real de los efectos esperados.
- Tratamientos con los que existen serias dudas éticas sobre su aplicación.
- Tratamientos en los que existen incertidumbre sobre si son apropiados para la mayoría de pacientes y deberían ser financiados por el NHS.
- Existencia de tratamientos sobre los cuales hay controversia sobre cual sería la mejor práctica clínica a seguir.

En el informe final sobre las recomendaciones de un nuevo tratamiento o intervención sanitaria debe incluirse el coste que representa para el NHS la adopción del nuevo tratamiento o dispositivo médico, técnica diagnóstica o procedimiento quirúrgico, actividades preventivas, etc. Desde el NICE se recalca que no se anteponen los costes económicos a la eficacia clínica de una intervención o medicamento, sino que se pretende utilizar los recursos disponibles para obtener el máximo beneficio de salud en los pacientes (17).

Actualmente las recomendaciones y consejos se relacionan con 3 áreas de la asistencia sanitaria en el National Health Service: el uso de medicamentos y tratamientos (*technology appraisals*); el tratamiento apropiado y cuidado de pacientes con enfermedades específicas y sus condiciones (*clinical guidelines*); y por último, si los procedimientos o intervenciones usados para diagnóstico o tratamiento son bastante seguros o pueden realizarse bien rutinariamente (*interventional procedures*).

Evaluación de nuevos medicamentos en Australia

Australia, como la mayoría de los países, también se enfrenta al problema de aumento continuo en el gasto farmacéutico. Esto hizo que fuese uno de los primeros países en incluir las evaluaciones farmacoeconómicas para el registro y financiación de medicamentos. Esta estrategia política, se basa en la idea fundamental de (18) proveer a los ciudadanos el acceso a los medicamentos (más seguros, más eficaces y de buena calidad) más coste efectivos, y

que sean al menor coste posible para el Gobierno y los consumidores.

Los principios en que se basan estas directrices fueron detallados en el documento *"The use of economic analysis as a basis for inclusion of pharmaceutical products on the Pharmaceutical Benefits Scheme* de Evans D., Freund D., Dittus R. et al. (1990)", revisado en 1993. Así, las especificaciones que la industria farmacéutica debe realizar en el apartado de análisis económico para solicitar la inclusión en el Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) requieren la comparación del nuevo fármaco frente a su alternativa válida (en términos de costes y beneficios). El tipo de análisis farmacoeconómico, evidentemente, dependerá de la categoría a la cual se asigna el medicamento.

Estas directrices, ayudarán al Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) en su decisión sobre la subvención de un fármaco y, están basadas en la comparación de los beneficios sanitarios y de los costes netos desde el punto de vista del conjunto de la sociedad. No obstante, el gobierno de la Commonwealth necesitaría realizar una provisión de los fondos necesarios requeridos para su aplicación con éxito. Esta normativa o directriz requiere que los costes y beneficios (ventajas y consecuencias) sean valorados desde las perspectivas del bien individual, de la clase terapéutica, de la asistencia sanitaria, y del bien comunitario.

Ya que todas estas evaluaciones, que se realizan desde las agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias, se basan en los ensayos clínicos (publicados y/o aportados en el registro de un nuevo fármaco) y en una valoración de la evidencia científica que aportan, convendría ahora realizar una incursión breve en temas como, los principales criterios de validez de los ensayos clínicos y las evidencias que estos aportan desde la perspectiva actual de la medicina basada en pruebas (evidencia).

CRITERIOS DE VALIDEZ DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Antes de que un nuevo medicamento se comercialice, el laboratorio titular debe presentar ante las autoridades sanitarias correspondientes, los diversos estudios realizados con el fármaco. La única herramienta válida que existe para evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco o producto sanitario durante el proceso de desarrollo es el Ensayo Clínico Aleatorio (ECA).

La evaluación del grado de innovación (o potencial terapéutico) de los nuevos medica-

mentos, que se realiza en nuestro país y por otras agencias de evaluación internacionales (EMEA, FDA, NICE, PBAC), se basa en los diversos estudios publicados sobre los ensayos clínicos aleatorios, por tanto, se hace necesario la instauración de un protocolo o guía que, en aras de unificar criterios, nos sirva para evaluar la calidad de éstos.

Actualmente para evaluar la pertinencia y validez de los estudios publicados nos basamos en la lista o guía CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (19, 20). Esta guía tiene la pretensión de ser un estándar para la evaluación de las publicaciones sobre ensayos clínicos de fármacos, el enfoque utilizado en el desarrollo de esta guía también ha sido utilizado en la estandarización de las publicaciones sobre meta-análisis de ECAs (21), y por los economistas de la salud para ayudar a mejorar la calidad de sus publicaciones (22) desde la evidencia.

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

En función del rigor científico del diseño de los estudios que se evalúan para determinar el grado de innovación, pueden construirse escalas de ordenación de la evidencia, a partir de las cuales suelen establecerse recomendaciones respecto a la adopción o no de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (23, 24). Esta nueva filosofía de estudio, que no está exenta de problemas de índole conceptual y de críticas en su forma de funcionar (25, 26), si que ha supuesto un importante revulsivo a la hora de encarar la práctica médica de diferentes especialidades médicas, sobre todo en Atención Primaria donde el auge de esta, es más relevante.

Aunque existen diferentes escalas de medición de la evidencia científica, todas son muy similares entre sí, pero en solo dos de ellas se pueden incluir evaluaciones económicas:

- La de *U.S. Preventives Services Task Force (USPSTF)*, que está basada en la *Canadian Task Force Health Examination* de 1979 y ha sido recientemente actualizada (27, 28).
- Y, quizás la más utilizada, la propuesta por el *Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM)*, en la que aparte de tenerse en cuenta las intervenciones terapéuticas y preventivas, se evalúan también las intervenciones relacionadas con el diagnóstico, factores de riesgo, pronóstico y evaluaciones económicas (29) (*ver tablas 4 y 5*).

Empleando esta perspectiva, tal vez también sería bueno (casi mejor), que utilizáramos las herramientas que poseemos (farmacoconomía) y nos dedicásemos a la tarea de conocer la eficiencia (coste efectividad/utilidad) de los medicamentos existentes para tratar las enfermedades.

Tabla 4 Niveles de evidencia científica según el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM)		
Nivel de evidencia	Tipo de estudio	
1	a	Revisión sistemática de ensayo clínico aleatorizado (ECA), con homogeneidad
	b	Ensayo Clínico Aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
	c	Práctica clínica "todos o ninguno" (1)
2	a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
	b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (seguimiento inferior al 80%)
	c	Outcomes research (2), estudios ecológicos
3	a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad
	b	Estudios de caso-control
4		Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (3,4)
5		Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología (bench research) o fisiopatología (first principles)
<p>Observaciones: Se debe añadir un signo negativo (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si: El ensayo clínico es con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo. Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.</p> <p>(1): Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno. (2): El término Outcomes Research hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben. (3): Estudio de Cohorte sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. (4): Estudio de Caso-Control sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.</p>		

DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS E I+D

La industria farmacéutica es ante todo (y pese a todo): *sustantivamente* una Industria y *adjetivamente* Farmacéutica. Para generar un fármaco, se requiere fuertes gastos en investigación y desarrollo de las nuevas moléculas. Así, este proceso pasa por varias fases antes de que el nuevo medicamento sea comercializado y puesto a disposición para la venta y consumo. Entre las características de este desarrollo destacan que: es un proceso largo (solo el proceso clínico de desarrollo dura aproximadamente 86 meses como promedio (30)), un proceso caro (entre 340-600 millones de dólares) (31, 32), un proceso de riesgo, multifactorial y es poco reconocido socialmente.

En todo este proceso debe de cumplirse una premisa fundamental y es que, para que la industria farmacéutica posea incentivos para innovar (cree nuevos productos) debe existir el derecho a la propiedad intelectual de ésta (protección de la patente), y este debe ser reconocido internacionalmente. Otro de los incentivos, como animador de la posición competitiva en las empresas farmacéuticas (innovar), es el papel que juega en todos los países la compra pública (financiador/reembolso). Todo esto hace que las patentes e innovaciones sirvan, tanto para el estímulo en busca de nuevos descubrimientos y desarrollo de nuevos productos, como para aumentar el grado de conocimiento para futuras investigaciones.

Tabla 5 Grado de recomendación y significado del Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford (CEBM)		
Grado de recomendación	Significado	Grado de evidencia
A	Extremadamente recomendable	Nivel 1
B	Recomendación favorable	Nivel 2-3, extrapolación nivel 1
C	Recomendación favorable, pero NO concluyente	Nivel 4, extrapolación nivel 2-3
D	Ni se recomienda ni se desaprueba	Nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel

Extrapolación: cuando el escenario clínico donde queremos aplicarlo tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

La importancia de las patentes de protección en los medicamentos radica en tres aspectos fundamentales:

- Es un factor importante (crítico) para la innovación farmacéutica, ya que si no existe posibilidad de recuperar los costes de investigación y desarrollo (I+D) desaparece el incentivo para investigar.
- El período de exclusividad en el mercado es más importante que en otras industrias altamente tecnológicas.
- Una razón básica, es que los costes de innovación son muy altos, mientras que los costes de imitación (me too) son mucho más bajos (tabla 6) (coste marginal bajo y sin soportar los costes fijos).

Por ello, y a pesar de las últimas discusiones en los foros internacionales de comercio (Organización Mundial de Comercio), todavía la patente en los medicamentos sigue siendo una de las soluciones más aceptables, a la que la

industria farmacéutica no está dispuesta a rehusar.

La industria farmacéutica en Europa se caracteriza por que sus inversiones en I+D son mayores que la media en los diversos sectores industriales (11). En España es una de las que más recursos invierte, relativamente, en I+D, siendo superior su crecimiento al de la industria automovilística, aeroespacial y telecomunicaciones. En el 2001 la cifra de gasto de I+D se situó en 486 millones de €, y en el 2002 fue de 532 millones de € (repartidos fundamentalmente entre investigación básica y clínica).

Sin embargo, estas cifras de I+D que pueden parecer altas, no lo son si las comparamos a nivel internacional (tabla 7), donde se observa como existe una preponderancia en I+D en EE.UU., de esta manera se observa como en España, la industria farmacéutica dedica a I+D la mitad del porcentaje total de ventas respecto a otros países.

Estas disparidades, del mercado europeo respecto del mercado de EE.UU., son debidas tanto a diferencias en la regulación y estructuras de los sectores sanitarios, como a la fortaleza de su investigación básica. Esto puede hacer, que en cierta medida, la investigación de nuevos fármacos sea dirigida más hacia aquellas áreas con grandes ventajas económicas (economías de escala), que en otras donde estas ventajas o no existen o no están aseguradas, lo que puede dar lugar a un elevado grado de concentración de la investigación, tomando así, un cierto carácter oligopolístico (la propia industria farmacéutica puede jugar a generar todas las condiciones de salida del producto al

Tabla 6 Coste de la innovación frente a la imitación		
	Innovación	Imitación
Período de gestación	10-12 años	1-2 años
Porcentaje de éxito	22%	90-100%
Gastos en I+D	400 mill \$	1-2 mill \$*

(*) solo se incluyen costes de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Fuente: Grabowski H. Patents and Innovation in the Pharmaceutical Industry. Duke University, 2002.

mercado, como circunstancia para incrementar el aporte de valor en los nuevos productos) – (esto puede hacer que nos preguntemos, si realmente la investigación de nuevos fármacos, está enfocada a resolver los problemas de salud de la población. Así, según el informe de la World Health Organization en el 2000 se perdieron más de 94.9 millones de años de vida ajustados por discapacidad en enfermedades tales como: malaria, tuberculosis, filariasis y oncosis, infecciones gastrointestinales por nematodos, tripanosomiasis, leishmaniosis, esquistosomiasis, tracoma y enfermedad de Chagas enfermedades donde “apenas” se invierte en I+D. World Health Report 2000; WHO – IFPMA Round Table).

¿Pero, solo aporta fondos la industria?, y ¿es la que más aporta porcentualmente?. En un informe del Public Citizen para el National Institute for Health de Estados Unidos publicado

en el año 2000, se exponían los datos de financiación en I+D de las 5 primeras moléculas más vendidas en EE.UU. durante 1995. En este, se mostraba como la mayoría de los fondos destinados a I+D de las 5 moléculas más vendidas (Zantac, Zovirax, Vasotec, Capoten y Prozac) procedían del erario público (contribuyente = 55%; instituciones académicas externas = 30%; compañías farmacéuticas = 15%) (33).

Además, parece existir una relación entre las ventas totales del laboratorio a nivel mundial, el margen de beneficio neto obtenido y los gastos que se dedican a I+D, esta conexión se manifiesta clara cuando se comparan ambos. También parece clara la relación que puede existir entre el gasto de I+D de un laboratorio con el tipo de regulación de precios existente en ese país (además del volumen esperado de negocio), así en la tabla

Tabla 7 Gasto en I+D en la Unión Europea y otros países en el 2000.			
País	Gastos en I+D millones de €	% según ventas interiores	Regulación de precios
Alemania	3.171	16.7	libres
Bélgica	762	28.6	Comparación de precios e inversión de I+D en el país
Dinamarca	562	54.5	Negociado con el Ministerio de Salud
España	392	7.9	Basado en el coste, comparación internacional, y acuerdo según volumen de ventas para los de alto precio
Finlandia	168	14.7	Precios regulados (control a través del reembolso)
Francia	3.198	18.5	Precios según efectividad y negociación con el laboratorio y comparación con otros países
Holanda	419	16.4	Precios máximos de la media de Bélgica, Francia, Alemania y Reino Unido
Italia	921	8.0	Precios medios de todos los países europeos. Innovaciones negociados si no son por procedimiento centralizado
Reino Unido	4.668	35.1	Regulación de la tasa de beneficio
Suecia	1.065	56.9	Precios negociados
Total UE	15.364	19.6	
EE.UU.	21.631	17.0	libre
Japón	7.499	8.6	

Fuentes: Farmaindustria, 2003. P Kanavos “Overview of pharmaceutical pricing and reimbursement regulation in Europe”. LSE Health and Social Care. 2001.

7 podemos observar como en los países que tiene precios intervenidos existe una menor inversión de la industria farmacéutica en I+D.

La autorización para la comercialización en la Unión Europea de medicamentos nuevos por registro centralizado, se basa en criterios de eficacia, seguridad y calidad. Sin embargo, si la decisión de autorizar el registro de un medicamento se hiciese atendiendo solo a su grado de innovación, tendría consecuencias importantes a nivel económico, como pueden ser:

Podría establecerse una clasificación que mostrara las ventajas de un fármaco respecto a los demás en términos de coste efectividad/utilidad.

- Crear situaciones de monopolio para ciertas indicaciones y clases terapéuticas, con efectos adversos sobre los precios.
- Reducir la capacidad competitiva de los laboratorios nacionales (ejemplos en nuestro país, existen muchos) que no pueden destinar tanto porcentaje a I+D y deben concentrarse en áreas clínicas concretas.
- Puede crear la obligación de imputar sobre un solo medicamento los costes de I+D de toda la empresa (*se suele aplicar a los denominados blockbuster drug, que son medicamentos cuyo valor de ventas anuales supera los 1.000 millones de dólares. En 1992 solo existían 4 medicamentos blockbuster, en 1998 eran ya 29 y en el 2000 han crecido hasta los 55. En el año 2001, los blockbutser acaparaban el 45% total de las ventas en el mercado farmacéutico. Existen otros términos, como son los Mega Blockbuster que se aplica a los que en primer año de lanzamiento logran esta cifra de ventas (como son Celebrex, Viagra y Lipitor), y los Minibuster, medicamentos dirigidos a una población diana específica*).

No obstante, existe también una relación clara entre los objetivos económicos que pueden alcanzar la industria farmacéutica y las moléculas innovadoras. Por ello, la obtención de precios de venta elevados para fármacos nuevos, pero que no son realmente innovadores, podría ser un elemento desincentivador para la gestión de los costes de I+D por parte de la industria farmacéutica.

PERO, ¿CÓMO AFECTA EL GRADO DE INNOVACIÓN A LA FINANCIACIÓN DE FÁRMACOS?

Teóricamente el grado de innovación de una molécula no solo debería afectar al precio del nuevo medicamento, sino también a los tiempos de aprobación por las autoridades sanitarias para su comercialización, y al rango de penetración en el mercado farmacéutico de estas innovaciones.

Ventajas en la cuota de mercado

En consecuencia, los nuevos medicamentos destacarán por la capacidad de acaparar, más o

menos rápidamente, una cuota de mercado, esto parece obvio, pues la innovación deberá aportar más seguridad y más eficacia comparativa, luego (*supuestamente*) poseerán mejor eficiencia terapéutica. Sin embargo, puede ser un inconveniente a la hora de controlar el gasto farmacéutico de un país, por eso, cada vez se hace más necesario las evaluaciones en cuanto al beneficio real (mejora del bienestar) que aportan los nuevos medicamentos a nivel de los Sistemas Nacionales de Salud, aunque supongan aumentar el gasto farmacéutico.

Ventajas en los tiempos

En cuanto al tiempo de comercialización hay que distinguir entre, el tiempo de aprobación de las investigaciones clínicas realizadas (o que van a realizarse) con estos nuevos medicamentos y, el tiempo que transcurre desde su fase de investigación final hasta que el medicamento es aprobado para su comercialización y la posterior fijación de precios por parte de las autoridades sanitarias y/o económicas correspondientes, aunque este último apartado va a depender en muchas ocasiones del precio final del producto.

Está claro, que si un medicamento realmente aporta una novedad para algunos (muchos o pocos) pacientes, debería llegar al mercado y estar a disposición de los pacientes cuanto antes. Esto se consigue disminuyendo los tiempos de aprobación y realización de los ensayos clínicos, por parte de los comités encargados de su evaluación. Para que, si cumple con todos los requisitos técnicos (eficacia, seguridad y calidad) sean incorporados a los vademécum de los distintos países a la mayor brevedad posible.

En España, igual que en el resto de la Unión Europea, se ha avanzado notablemente en esta materia respecto a los nuevos medicamentos, acortándose los períodos tanto de evaluación de los ensayos clínicos, como de conformidad para su realización en más del 50% respecto a años previos (figura 1).

Ventajas en los precios

Por último, la ventaja más importante que requiere una innovación (aparte de las anteriores, y del período de protección de patente) es el precio. Cuando el medicamento nuevo, realmente supone una innovación terapéutica, es decir, no existe otra terapia farmacológica para esa enfermedad o es muy superior a la terapia existente o la que se emplea es puramente placebo, es cuando debería conseguir todas las ventajas económicas y financieras, respecto a los otros medicamentos. En este caso, debería

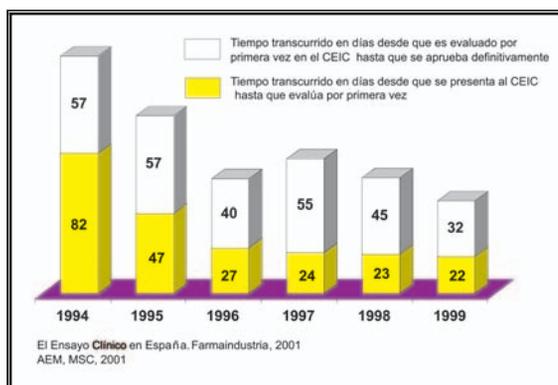


Figura 1 | Tiempo de evaluación de un ensayo clínico en España por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC).

esperarse que los fabricantes tuvieran la capacidad de poner precios diferentes en cada país, reflejando así la sensibilidad de la demanda. Sin embargo, existen “acciones reguladoras” que limitan la capacidad del fabricante a diferenciar precios entre países.

De este modo, el precio de un medicamento innovador dependerá principalmente de la existencia o no de regulación sobre los precios,

en el país donde se va a comercializar (precios libres, precios intervenidos, financiación/reembolso, etc). En síntesis, existen dos grupos de sistemas de regulación de precios: los de control de beneficios y, los de fijación individual de precio.

En la mayoría de países de la Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) se tienen en cuenta varios factores a la hora de fijar el reembolso de los nuevos medicamentos (productos innovadores). Estos factores incluyen, principalmente, los gastos de producción, gastos en I+D en el país, valor terapéutico del nuevo medicamento, las pruebas de mejora clínica (grado de innovación) del producto sobre otros existentes similares, y los acuerdos existentes sobre el volumen total de ventas y el precio, características de cobertura, etc. El peso que tiene cada uno de estos factores en la fijación y/o reembolso en cada país es diferente (34).

Otra de las prácticas internacionales comúnmente utilizada es la comparación de precios entre países (international price benchmarking), esta es utilizada fundamentalmente en Holanda, Italia, Japón, Francia, Suecia, España

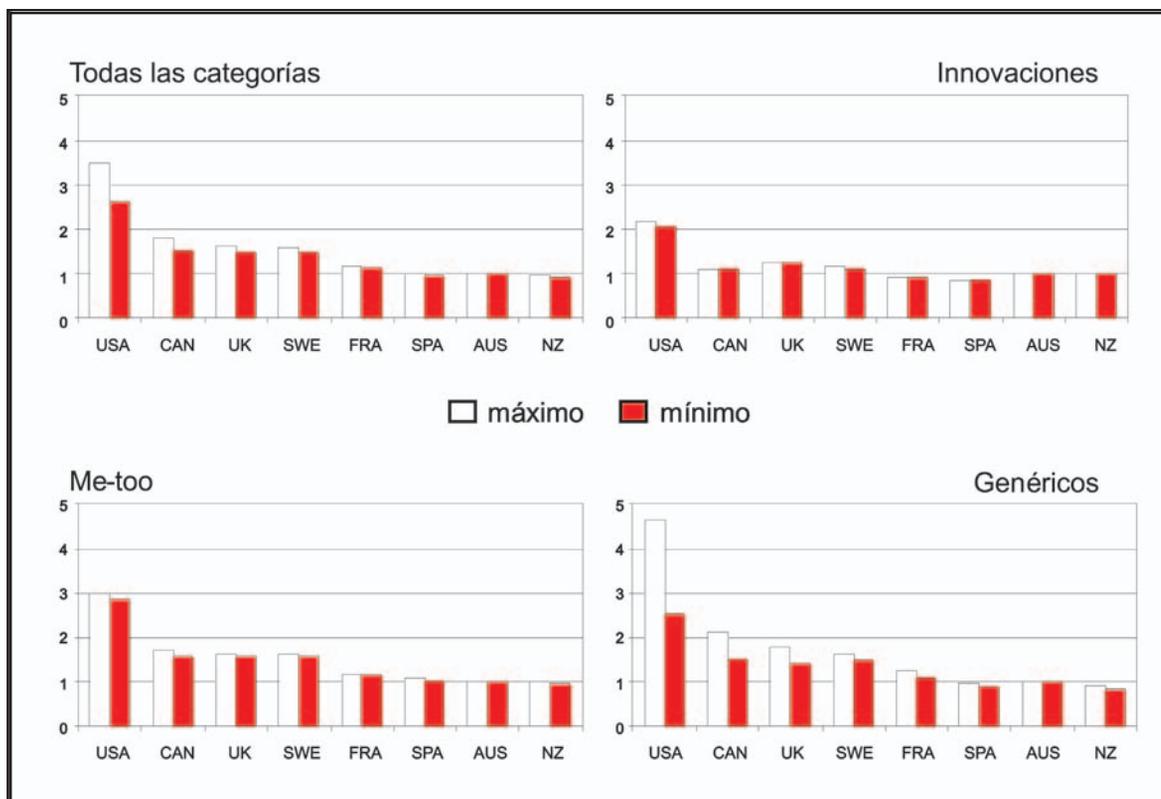


Figura 2 | Comparación relativa de precios internacionales de medicamentos según categoría respecto al precio obtenido en Australia (PVL país / PVL Australia).

Fuente Productivity Commission 2001, International Pharmaceutical Price Differences, Research Report, AusInfo, Canberra.

y Canadá, y en menor grado en Australia y Nueva Zelanda (34). Esta comparación de precios a nivel internacional, suele utilizarse por los distintos gobiernos para reducir la apropiación por parte del fabricante del excedente del consumidor debido a las diferencias en la sensibilidad de la demanda. Además, una de las perversiones de la comparación internacional es que, pueden inducir a fijar precios más altos por parte de la industria farmacéutica en los países que son usados como referencias internacionales, de manera que pueden ofrecer descuentos de otras formas menos transparentes (incrementándose el excedente del productor). De otra parte, precios uniformes en todos los mercados no son necesarios o deseables para conseguir una rentabilidad global.

En el estudio, realizado en Australia por la Productivity Commission en el 2001 (34), se analizan los precios alcanzados, y comparados a nivel internacional (EE.UU., Canada, UK, Sweden, France, Spain, Australia, New Zeland), por las 150 moléculas de mayor venta en la Commonwealth (figura 2). Estos principios activos de mayor venta eran clasificados de acorde a su pertenencia a 3 categorías: innovaciones, *me-too* o genéricos. En este informe, se comprueba como existe una menor variabilidad en el precio alcanzado por las innovaciones terapéuticas entre los países estudiados, que entre los otros tipos de medicamentos (*me-too*, genéricos), a excepción de EE.UU., donde son con diferencia más altos.

Regulación Farmacéutica de Precios: precios y tiempos de aprobación.

Sin embargo, también los precios y su regulación pueden afectar al tiempo de lanzamiento de un nuevo medicamento. Así, en un trabajo reciente publicado por P. Danzon (35), se analizó la influencia y efecto que posee la regulación farmacéutica de precios sobre la tardanza en la introducción de los nuevos productos que fueron comercializados en la década de los 90. Entre las conclusiones de este trabajo cabe destacar:

- En la UE, donde la agencia europea del medicamento (European Medicines Evaluation Agency - EMEA) autoriza y registra un nuevo medicamento (por procedimiento centralizado) y los distintos países deben negociar los precios, se confirma como en los países con precios más bajos se produce un alargamiento en el lanzamiento del nuevo producto, que son debidos a estas negociaciones precio/reembolso.
- También la existencia de precios "altos" en algunos países, crea incentivos en la indus-

tria farmacéutica para que se retrase la comercialización en los países que tradicionalmente poseen precios más bajos y poder conseguir mejores precios de mercado.

- La existencia de una cuota esperada de mercado grande también sirve para acortar el tiempo de lanzamiento, ya que los fabricantes pesan la oportunidad de acceder a un mercado amplio o conseguir mejores precios y retrasar la comercialización.
- Finalmente, las características del fabricante (comercialización en su país de origen y experiencia mundial) también influyen en conseguir períodos de lanzamiento menores.

TRATAMIENTO

Partiendo de la premisa de que uno de los objetivos de la regulación de precios en el sector farmacéutico debería ser mejorar el bienestar social (más excedente del consumidor, menos excedente del productor). El equilibrio entre los efectos beneficiosos y desfavorables de la regulación de precios dependerá de las condiciones de cada país y sobre todo del grado en que la industria farmacéutica afincada en el país invierte en I+D y es realmente innovadora (36).

NUESTRAS PROPUESTAS. ¿CÓMO DEBERÍA DE AFECTAR EL GRADO DE INNOVACIÓN A LA FINANCIACIÓN PÚBLICA DE MEDICAMENTOS?

Está claro y es obvio, que existen diferencias entre la aprobación de un nuevo medicamento (registro) y el precio con el que debe salir en un país (entendiéndolo como financiación/reembolso), especialmente en un país como el nuestro, en el que se actúa como comprador único (lo que no suele ser el caso en otros países con Sistema Nacional de Salud).

El precio, como se ha visto en la última parte de este documento, va a depender de características intrínsecas de cada país y de la capacidad de negociación (según el volumen de mercado) con la industria farmacéutica en ese país. Por ello, compartiendo el principio que ha animado la reforma del NHS británico, en la que las actividades y servicios de salud públicos y, por tanto sus prestaciones (incluyendo los medicamentos) deben ofertarse y ejercerse en base a que obtengan resultados medibles en salud (*Promoting Better Health - paso del output (actividad del proceso – case mix, GRDs, ACGs) al outcome (resultado obtenido). Es un paso de la eficiencia en términos gerenciales a la eficiencia en términos de coste efectividad (37)*), es por lo que a modo de conclusiones de nuestro trabajo, proponemos una serie de ideas que sirvan para

reflexionar y sobre las que se debería establecer un marco previo para realizar un debate sereno entre diversos grupos o instituciones en las que estuviesen implicados los ciudadanos-pacientes y profesionales del ámbito sanitario, incluyendo las instituciones (centrales y autonómicas).

1ª reflexión: *medicamento innovador = me too, hasta en el precio.*

Hasta ahora en nuestro país no solo ha sido así, sino que incluso mucho de los medicamentos me-too (sobre todo en algunas patologías crónicas prevalentes) han alcanzado mejores ventajas financieras que el innovador. Y aún hoy en día, sigue ocurriendo. ¿Entonces que ventajas económicas le reporta al laboratorio investigador?, ¿Es suficiente la ventaja temporal y ser el primero en lanzar el nuevo producto?, ¿Debería existir alguna compensación?, ¿Cuánto estamos dispuestos a pagar por la ventaja comparativa?.

Esto hace que nos planteemos las siguientes cuestiones, que en suma intentan aportar un poco de más luz a este controvertido tema.

2ª Reflexión: *menor gasto farmacéutico o mejor gasto farmacéutico (más por menos).*

En este contexto y conociendo las reglas de juego existentes, tanto las autoridades sanitarias como otros agentes decisores (en los que debe incluirse a los pacientes, por supuesto) deberían dirigir sus esfuerzos a maximizar los beneficios (clínicos y sociales) que se obtienen con los medicamentos en un medio de recursos limitados.

Hoy en día cada vez más, los nuevos medicamentos comercializados incorporan aparte de mayor eficacia y mejor seguridad, valores terapéuticos añadidos (*como por ejemplo, mejor calidad de vida, mayor efectividad clínica - medida como mejor adherencia al tratamiento y por tanto un menor incumplimiento del paciente por mejora en la posología -, mayor grado de satisfacción de los pacientes con su medicación, y ventajas farmacoeconómicas relevantes*) que deben ser contrastados y estudiados sobre todo frente a las alternativas clínicamente relevantes.

Empleando esta perspectiva, tal vez también sería bueno (casi mejor), que utilizáramos las herramientas que poseemos (farmacoeconomía) y nos dedicásemos a la tarea de conocer la eficiencia (coste efectivi-

dad/utilidad) de los medicamentos existentes para tratar las enfermedades. De esta manera, los datos de eficiencia conjuntamente con los datos de eficacia (mejor sería efectividad) seguridad y calidad de un medicamento, deberían ser los criterios que empleasen los agentes decisores no solo para incluirlos en formularios o guías fármaco-terapéuticas, sino también en la financiación (reembolso) de estos. Así, solo los que demuestren que, además de ser eficaces, seguros y de calidad, presentan una mayor eficiencia que las opciones terapéuticas disponibles deberían ser *financiadas íntegramente* con cargo a los fondos públicos (figura 3).

Desde la farmacoterapia basada en la eficiencia, se podrían establecer prioridades en base al coste incremental de cada medicamento para una patología concreta (*dos factores generales habrá que tener en cuenta a priori en estas evaluaciones. De una parte, los costes empleados en el análisis farmacoeconómico no deberían ser tomados de listas o bases de datos multinacionales sino obtenerse de costes existentes en cada medio en el propio país, y de otra en la valoración que se haga de la efectividad habrá que tener en cuenta grado de severidad o estadios de la enfermedad, grupos de edad, grupos de pacientes, etc*). De esta manera, podría establecerse una clasificación que mostrara las ventajas de un fármaco respecto a los demás en términos de coste efectividad/utilidad. Por supuesto, que esta clasificación debería hacerse explícita y accesible a todos los profesionales sanitarios, herramientas hay de sobra, solo habrá que utilizarlas.

Esta clasificación, debería servir al médico cuando prescribe para ofrecer a sus pacientes el mayor beneficio (en salud, social y económico), de manera que cuando tenga que elegir una opción terapéutica lo haga siguiendo estos criterios y en caso de contraindicación, fallo del tratamiento, efectos adversos, etc., pase al siguiente escalón para esa patología y en ese paciente (*el médico ya está habituado a realizar mentalmente listas de ordenadas sobre los medicamentos posibles que puede elegir en ese paciente en concreto, para aliviar/tratar ese problema clínico. Sin embargo, si queremos que avance un paso más en cuanto a la eficiencia se refiere, necesitaría añadir a esta clasificación o lista o tabla de ordenación la parte económica incluyéndose, todos los datos de eficiencia relevantes (tanto de la parte clínica, como de gastos) para tratar esa enfermedad y que estuviesen contempladas todas las alternativas clínicamente relevantes en su país y para ese paciente*).

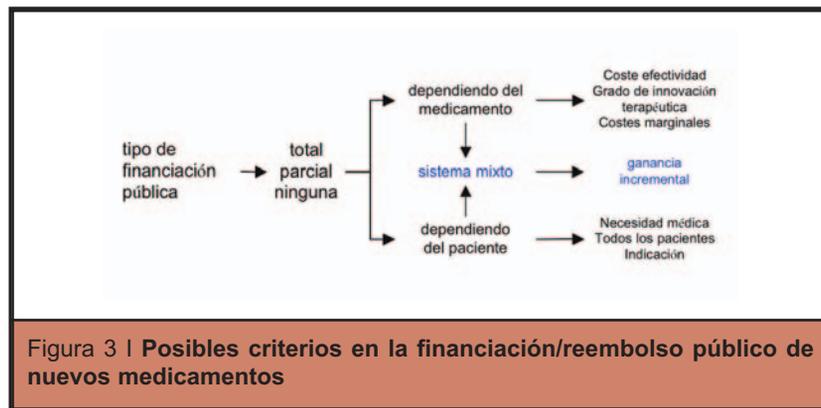


Figura 3 | Posibles criterios en la financiación/reembolso público de nuevos medicamentos

3ª reflexión: hacia la creación de una "Oficina de Estudios Farmacoeconómicos".

Tal vez sería deseable, que desde la Agencia Española del Medicamento se crease un organismo que pudiese evaluar, a nivel nacional y desde la perspectiva que lo hace la Economía de la Salud, a los medicamentos. Al igual que se evalúa al medicamento desde su seguridad y eficacia.

Si queremos que nuestro sistema de salud público siga siendo uno de los mejores (mucha salud, poco gasto: más por menos) debemos procurar ofrecer a nuestros pacientes-usuarios-ciudadanos los mejores cuidados, los mejores tratamientos y las mejores alternativas disponibles en cada momento. Está en mano de todos, hacer casi posible estas realidades.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la financiación incondicionada de Merck Foundation, Whitehouse Station, New Jersey proveniente de una beca a la Universidad Pompeu Fabra.

Agradecemos los consejos, explicaciones y sugerencias, siempre provechosos de Vicente Ortún, Jaume Puig, Ricard Meneu y Salvador Peiró.

A Francisco Morata, Lucía Pérez y Ana C. Montesinos por sus comentarios, críticas e indicaciones, gracias.

RESUMEN

En este artículo, se realiza una revisión de los criterios más actuales empleados para determinar el grado de beneficio que reportan las innovaciones terapéuticas y sus implicaciones en la financiación de estos nuevos medicamentos. Partimos de la base de que no siempre una innovación farmacológica significa una innovación terapéutica.

Al ser una revisión comparativa, se analizan tanto los criterios empleados en nuestro país como los empleados en otros países de más tradición evaluadora (Australia, Reino Unido, Estados Unidos). En nuestro ámbito, además de la clasificación empleada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, se están poniendo en práctica algunos tipos de evaluaciones más novedosas, como la guía para la incorporación de nuevos fármacos en la red de hospitales andaluces (GINF) o la evaluación realizada por el comité de evaluación de nuevos medicamentos (CANM) del Instituto Catalá de la Salud.

Tras analizar las implicaciones que tienen las innovaciones terapéuticas tanto en el registro como en la financiación en distintos países, se realiza una propuesta respecto al tipo de financiación pública del nuevo medicamento. De esta manera, la financiación podría ser: ninguna, parcial o total, según el grado de eficiencia, medido como ganancia incremental en salud, del nuevo medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez de la Cuesta F. *Efectos indeseables de los medicamentos*. Lección inaugural del Curso Académico 1985-86. Universidad de Málaga.
2. Cushing, H., *Life of Sir William Osler*, 1925
3. Real Academia Española. Accedido el 3 de Julio de 2003. Disponible en URL: <http://rae.es>
4. Manual Frascati: Proposed standard practice for surveys on research and experimental development. Paris: OCDE, 2002, 6ª ed
5. Drug advertising should be banned: Utah's approach. *J Drug Issues*, 1976, 6: 65-71.
6. G10 Medicines Report. High Level Group on Innovation and Provision of Medicines. 7 de May 2002.
7. García Ruiz AJ, Martos Crespo F y Sánchez de la Cuesta F. *Gasto Farmacéutico y Universitario en las Comunidades Autónomas. ¿gastos complementarios o sustitutivos?*. Comunicación en las XXIII Jornadas de la Asociación de Economía de la Salud. Cádiz, 4, 5 y 6 de junio de 2003.
8. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de *cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud*. Boletín Oficial Español nº 128, jueves 29 de mayo de 2003.
9. García Alonso F. *Un informe de la AEM orientará la decisión de financiar fármacos*. Diario médico, 10 de febrero de 2003. Disponible en URL: <http://www.diariomedico.com/edición/componentes/noticia>. Accedido el 14 de febrero de 2003.
10. Puig-Junoy J. *Gasto farmacéutico público*. En: Análisis económico de la financiación pública de medicamentos. Ed. Jaume Puig-Junoy. Masson S.A. Barcelona. 2002.
11. Dictamen del Comité Económico y Social sobre el tema: "El papel de la Unión Europea para una política farmacéutica que responda a las necesidades de los ciudadanos: mejorar la asistencia, relanzar la investigación innovadora y controlar la dinámica del gasto sanitario". CES 1197/2000. Bruselas, 25 de octubre de 2000.
12. Ibern Regás P. *Incentivos para la innovación en el mercado farmacéutico*. En: Análisis económico de la financiación pública de medicamentos. Ed. Jaume Puig-Junoy. Masson S.A. Barcelona. 2002.
13. Cuesta Terán MT, Martínez de la Gándara M y Martínez Vallejo M. *Nuevos principios activos: revisión 2002 (2ª parte)*. *Inf Ter Sis Nac Salud*, 2003; 27 (2): 57-75.
14. A Catalán, MA Pellicer, J Gené y Grupo de trabajo del CANM. *¿Nuevos medicamentos o novedades terapéuticas? El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del Instituto Catalán de la Salud*. *Aten Prim* 2000; 26: 638-40.
15. Briones E, Loscertales M, Pérez Lozano MJ en nombre del grupo GANT. Proyecto GANT: Metodología de desarrollo y estudio preliminar. Sevilla, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 1999.
16. *Changing patterns of pharmaceutical innovation*. A research report by The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. 2002. Disponible en URL: <http://www.nihcm.org>. Accedido el 3 de junio de 2003.
17. Pritchard C. *How health technology assessment, regulation and planning affect the diffusion of technology in health care systems*. In: A disease-based comparison of health systems. What is best and at what cost?. ISBN 92-64-09981-6. OECD 2003.
18. Willis R and Beazley K. Budget Statements 1995-96, Budget Paper nº 1, 9 May 1995, AGPS, Canberra.
19. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement*. *JAMA* 1996; 276: 637-9.
20. Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT group. *The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials*. *Ann Int Med* 2001; 134: 657-62. *Lancet* 2001; 357: 1191-94. *JAMA* 2001; 285: 1987-91.
21. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM group. *Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials. The QUOROM statement*. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
22. Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. *Recommendations for reporting cost-effectiveness analysis*. *JAMA* 1996; 276: 1339-41.
23. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. *Evaluación de la evidencia científica*. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-3.
24. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. *User's guides to the medical literature: IX. A method for grading health care recommendations*. *JAMA* 1995; 274: 1800-4.
25. Feinstein AR, Horwitz RI. *Problems in the "evidence of evidence-based medicine"*. *Am J Med* 1996; 107: 377-382.
26. Soto J. *Medicina basada en la evidencia: pero ¿en qué evidencia?*. *Med Clin (Barc)* 1998; 14: 539-41.
27. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. *Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process*. *Am J Prev Med* 2001; 20 (3S): 21-35.
28. Saha S, Hoerger TJ, Pignone MP, Teutsch SM, Helfand M, Mandelblatt JS, for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. *The art and science of incorporating cost effectiveness into evidence-based recommendations for clinical preventive services*. *Am J Prev Med* 2001; 20 (3S): 36-43.
29. Level of evidence and grades of recommendation. Disponible en URL: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp, revisión mayo 2001. Accedido el 30 de julio de 2003.
30. Impact Report. Tufts Center for the study of Drug Development Volume 2 – October 2000.
31. Public Citizen's Congress Watch. *Rx R&D Myths: The case Against The Drug Industry's R&D "Scare Card"*. 2001. Obtenido de URL: <http://www.citizen.org>
32. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. *The price of innovation: new estimates of drug development cost*. *J Health Econ* 2003; 22: 151-185.
33. NIH Contributions to Pharmaceutical Development: Case Study Analysis of the Top-Selling Drugs. An administrative document dated February 2000. Prepared by NIH Office of Science Policy. En: *Rx R&D Myths: The case against the drug industry's R&D "scare card"*. Public Citizen. Congress Watch 2001.
34. Productivity Commission 2001, *International Pharmaceutical Price Differences*, Research Report, AusInfo, Canberra.
35. Danzon PM, Wang YR and Wang L. *The Impact of Price Regulation on the Launch Delay of New Drugs – Evidence from Twenty-Five Major Markets in the 1990s*. NEBR 2003; Working Paper No. 9874.
36. Ortún V. *The effects of pharmaceutical price regulation on innovation and other related health policy issues*. 4th Congress of the International Health Economics Association. San Francisco, 4-6 junio 2003.
37. Cervera Soto S, Viñes Rueda JJ. *El ejercicio de la medicina en el contexto médico-social del año 2000*. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73 (1): 13-24.

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

DIABETES MELLITUS

La **insulina detemir** (*Levemir*®, Novo Nordisk) es un análogo de la insulina humana, que se caracteriza por la presencia de un resto de ácido mirístico ligado al grupo amino en posición ϵ de la lisina en posición 29 de la cadena B de la insulina. Por otro lado, carece de la treonina en posición B30. Estas modificaciones moleculares hacen de la insulina detemir una insulina soluble de larga duración. A diferencia de otras insulinas de larga duración, el "depósito" de la insulina no solo se produce en el punto de inyección (mediante agregación y posterior desagregación paulatina, previa a su absorción por los capilares de la dermis), sino fijándose en elevada proporción y afinidad a la albúmina plasmática, de la que es liberada posteriormente de forma lenta.

Insulina detemir es un análogo insulínico de acción prolongada, empleado como terapia insulínica de base, generalmente asociada a tres administraciones de una insulina de acción corta (humana, aspart o lispro). Se puede agrupar, en este sentido, con la insulina NPH y la insulina glargina. Una interesante alternativa especialmente en aquellos pacientes en los que se ha observado una variabilidad sustancial en el control diario de la glucemia con estas últimas.

Comparativamente, el inicio de la acción de insulina detemir es similar al de la insulina NPH humana y algo más rápido que el de la insulina glargina, mientras que la duración es algo más corta que esta última. No obstante, como ocurre con todos los tipos de insulina, puede haber variaciones cinéticas significativas en los diferentes pacientes.

En pacientes con diabetes de tipo 1, la insulina detemir ha demostrado no ser inferior a la insulina NPH en cuanto a los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), siendo tan efectiva o más que esta última en la reducción de la hiperglucemia en ayunas. Presenta una menor variabilidad en la respuesta glucémica intrapersonal (en cada paciente, a lo largo del día) que las insulinas NPH y glargina.

En cuanto a los riesgos de hipoglucemia, incluyendo los episodios nocturnos, son similares con insulina detemir que con NPH. Sin embargo, los datos clínicos han demostrado que los pacientes tratados con insulina detemir mantienen su peso o incluso lo reducen levemente (reducción de 0,6-1,6 kg), frente al incremento observado en los tratados con insulina NPH. Por el contrario, la incidencia de reacciones en el punto de inyección intradérmica es el doble que con insulina NPH, si bien se trata de reacciones de carácter leve.

Por lo que respecta a los pacientes con diabetes de tipo 2, los datos no son tan concluyentes, dado que la insulina detemir solo ha demostrado no ser inferior a la NPH en pacientes en los que se asocia con insulina de acción rápida (aspart, etc), pero no en aquellos en los que se asocia a antidiabéticos orales (metformina).

Así pues, la eficacia de la insulina detemir ha sido corroborada comparativamente en términos clínicos, esencialmente con insulina NPH. En este sentido, parece desarrollar un efecto sobre la glucemia de los pacientes algo más predecible y consistente que esta última, con una menor vari-

Correspondencia:

Santiago Cuéllar

Director del Departamento

Técnico

Consejo General de Colegios

Farmacéuticos

C/ Villanueva 11

Madrid

c.e.: scuellar@redfarma.org

Insulina detemir es un análogo insulínico de acción prolongada, empleado como terapia insulínica de base, generalmente asociada a tres administraciones de una insulina de acción corta (humana, aspart o lispro). Se puede agrupar, en este sentido, con la insulina NPH y la insulina glargina. Una interesante alternativa especialmente en aquellos pacientes en los que se ha observado una variabilidad sustancial en el control diario de la glucemia con estas últimas.

abilidad intrapersonal en el control glucémico que con las insulinas NPH y glargina. Es interesante constatar el mejor control de peso en los pacientes tratados con la insulina detemir, algo relevante en todos los pacientes diabéticos, pero especialmente en los de tipo 2.

C. APARATO CARDIOVASCULAR

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

La asociación **icosapento/doconexento** (*Omacor*®, Ferrer) está formada por dos ácidos grasos poliinsaturados omega-3, en forma de éster etílico. Se trata del ácido eicosapentaenoico (icosapento, EPA) y del ácido docosahexaenoico (doconexento, DHA).

La asociación es capaz de reducir las tasas sanguíneas de triglicéridos y de VLDL-colesterol en pacientes con hipertrigliceridemia endógena. Atendiendo a sus efectos cardiovasculares, es utilizado como tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia.

Los ácidos grasos omega-3 tienen en común con los omega-6 muchos enzimas implicados en su metabolismo, por lo que se ha sugerido que ambos son susceptibles de actuar competitivamente como sustratos de tales enzimas. Es decir, omega-3 y omega-6 competirían entre sí por el mismo enzima, de tal manera que la activación de una de las vías sintéticas se haría a costa de la otra, limitando la producción de los correspondientes derivados. Dado que el metabolismo de los ácidos omega-3 parece producir metabolitos con menos propiedades inflamatorias que las de los metabolitos omega-6, la suplementación con ácidos grasos omega-3 (como EPA/DHA) podría inhibir o atenuar la cascada biológica proinflamatoria de los omega-6 y, en especial, la del **ácido araquidónico**.

Igualmente, se ha descrito una reducción de la síntesis de triglicéridos en el hígado, al actuar los omega-3 como sustratos competidores de los omega-6 sobre la misma cadena enzimática, así como un aumento de la beta-oxidación en los peroxisomas hepáticos, reduciendo la cantidad de ácidos grasos disponibles para la síntesis de triglicéridos y de VLDL-colesterol.

La asociación de ácidos grasos 3-omega insaturados icosapento/doconexento es una nueva vía farmacológica para el tratamiento de la hipertrigliceridemia endógena y para la prevención secundaria del infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia (incluyendo estatinas, fármacos antiplaquetarios, betabloqueantes, IECA, etc). Tiene un margen de seguridad aparentemente alto y con escaso potencial de interacciones, pero con muchas dudas sobre los posibles mecanismos responsables de sus diversas acciones biológicas.

Otros efectos descritos son la reducción de la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), con el consiguiente aumento del tiempo de hemorragia (actividad antiagregante plaquetaria), y una disminución de la síntesis endógena de agentes quimiotácticos, factores de crecimiento, moléculas de adhesión, eicosanoides y citocinas proinflamatorias e incremento de la producción de óxido nítrico (NO).

En la prevención secundaria del infarto de miocardio se han registrado en algunos estudios clínicos descensos del 20% en los índices de mortalidad general, que llegan al 30% en la mortalidad cardiovascular o al 35% en la mortalidad de origen específicamente coronario, hasta llegar a una reducción del 45% en la incidencia de muerte súbita en este tipo de pacientes.

En pacientes con hiperlipemia endógena no bien controlada con estatinas, la asociación icosapento/doconexento es capaz de reducir las tasas del triglicéridos en un rango del 20-30%, que es del 30-50% en los no tratados con estatinas. Igualmente, la reducción de las tasas de VLDL en pacientes inadecuadamente controlados con estatinas se sitúa en un 30-40%, que llega hasta un 44% en pacientes no tratados con estatinas.

La asociación icosapento/doconexento es generalmente bien tolerada por los pacientes, con una incidencia aproximada de efectos adversos digestivos de un 5%, mayoritariamente de escasa entidad clínica. El efecto adversos más común es la aparición de náuseas (1-2%).

La inclusión de icosapento/doconexento en la práctica clínica probablemente permitirá definir con mucha mayor claridad el auténtico valor terapéutico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y, muy especialmente, los mecanismos biológicos subyacentes a sus acciones en el ser humano.

En relación con las indicaciones autorizadas, el efecto reductor de la mortalidad en pacientes con infarto previo reciente (menos de tres meses) parece haberse constatado, destacando la notable reducción en la incidencia de muerte súbita, una causa relativamente común de reinfarcto, lo que hace pensar que el efecto preventivo no esté exclusivamente asociado a una acción hipolipemiente, pudiendo ser consecuencia de una acción antiarrítmica, hasta ahora poco estudiada.

Por su parte, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados parecen indicar un efecto significativo sobre triglicéridos y VLDL-colesterol, con la ventaja adicional de que icosapento/doconexento actúa en pacientes no controlados adecuadamente con estatinas. Esta una ventaja no desdeñable, dados los problemas de interacciones entre estatinas y gemfibrozilo (un hipolipemiente especialmente indicado en el tratamiento de hipertrigliceridemia), debido a la posible potenciación de la toxicidad (miopatías), con rabdomiolisis, por lo que su uso conjunto está contraindicado.

No obstante, también hay algunos “peros” que indicar en este uso terapéutico de icosapento/doconexento, dado que la mayor parte de los estudios clínicos controlados realizados en esta indicación han sido de corta duración (tres meses).

El eberconazol es un antifúngico de uso tópico, de tipo azólico, activo frente a infecciones cutáneas provocadas por dermatofitos. Clínicamente es comparable con los antifúngicos azólicos tópicos actualmente disponibles.

D. DERMATOLOGÍA

INFECCIONES CUTÁNEAS POR DERMATOFITOS

El **eberconazol** (*Ebnet/Ebertop*®, Salvat) es un antifúngico de uso tópico, activo frente a infecciones cutáneas fúngicas provocadas por dermatofitos. Presenta una elevada actividad antifúngica “in vitro” frente a los dermatofitos patógenos más habituales (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*). Forma parte del grupo de los antifúngicos azólicos, teniendo una especial relación estructural con el bifonazol. Como todos ellos, actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, elemento crucial para la estabilidad de la membrana fúngica.

Comparativamente, es más activo “in vitro” que clotrimazol, ketoconazol y miconazol frente a dermatofitos y además presenta una elevada actividad frente a algunas especies de levaduras, como *Candida krusei* y *Candida glabrata*, incluso en cepas resistentes a derivados triazólicos.

Los datos clínicos muestran índices de eficacia comparables con los antifúngicos azólicos tópicos actualmente disponibles. Aunque hay datos clínicos que demuestran una cierta superioridad sobre clotrimazol, no parece que sea éste el mejor comparador posible del grupo.

En definitiva, un nuevo antifúngico azólico tópico de eficacia contrastada, pero sin ninguna ventaja aparente sobre el amplio grupo de medicamentos del mismo grupo actualmente disponible en España.

G. APARATO GENITOURINARIO

INCONTINENCIA URINARIA DE URGENCIA

Solifenacina (*Vesicare*®, Yamanouchi) es un agente anticolinérgico utilizado en el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria de urgencia. Actúa bloqueando los receptores postganglionares de la acetilcolina correspondientes a las terminaciones nerviosas parasimpáticas que inervan la musculatura lisa de la vejiga urinaria (detrusor).

Con ello, se reduce la capacidad de contracción de la vejiga y, así, la urgencia de orinar, la frecuencia de las micciones, las pérdidas involuntarias de orina, los episodios de nicturia y el número de compresas absorbentes utilizadas por estos pacientes para retener las pérdidas involuntarias.

La solifenacina muestra una relativa selectividad hacia los receptores M₃ de la acetilcolina. En el detrusor predominan los receptores M₂ (80%) y M₃ (20%), aunque éstos últimos parecen ser los implicados principalmente en la contracción vesical.

Su eficacia clínica es equiparable a la de tolterodina, el comparador activo de referencia. Por otro lado, no se dispone de ensayos clínicos controlados a largo plazo, aunque sí algún estudio abierto, para confirmar la eficacia y seguridad de la solifenacina durante periodos prolongados.

La solifenacina es un nuevo agente anticolinérgico utilizado para el tratamiento de la incontinencia de urgencia, algo más selectivo que tolterodina y oxibutinina frente a los receptores colinérgicos M₃ (especialmente implicados en la contractilidad del detrusor).

Conviene no olvidar que la incontinencia urinaria de urgencia es una condición frecuentemente crónica que requiere un tratamiento permanente.

Los efectos adversos son los característicos de su condición de agente anticolinérgico: sequedad de boca, estreñimiento, taquicardia, etc. La relativa selectividad hacia los receptores M₃ determina, comparativamente con tolterodina y especialmente con oxibutinina, una menor incidencia de sequedad de boca. No obstante, la incidencia de estreñimiento es mayor que con tolterodina, fruto del perfil relativamente diferente de actividad sobre los diversos receptores M.

No solo el coste del tratamiento de los efectos adversos, sino la mejora de propia calidad de vida de los pacientes es auténticamente determinante de la eficacia del tratamiento. En este sentido, la solifenacina ha demostrado claramente un efecto positivo, algo que no ha sido contrastado con otros agentes usados en el tratamiento de la incontinencia urinaria.

J. TERAPIA ANTIINFECCIOSA SISTÉMICA

INFECCIÓN POR VIH

Fosamprenavir (*Telzir*®, Glaxo) es un profármaco del amprenavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Se trata de un peptidomimético, que actúa como un señuelo bioquímico para el enzima. Los inhibidores de la proteasa interfieren una etapa esencial en el ensamblaje de nuevos viriones y en la diseminación del virus. Tras su administración oral es hidrolizado rápida y prácticamente por completo antes de alcanzar la circulación sanguínea sistémica.

Ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con ritonavir a dosis bajas, de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), en combinación con otros antirretrovirales.

Su eficacia ha sido contrastada en pacientes infectados por VIH-1, tratados anteriormente o no con otros agentes antirretrovirales. Asociado a ritonavir (y junto con dos inhibidores de la retrotranscriptasa), es capaz de mantener la carga viral de los pacientes por debajo de 400 copias/mm³ en torno al 60% de los pacientes, tras un año de tratamiento, un valor similar al obtenido con nelfinavir o al lopinavir.

Fosamprenavir es un profármaco del amprenavir, autorizado para el tratamiento, en combinación con ritonavir a dosis bajas, de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). No se ha demostrado mejoras en los niveles de eficacia con relación al nelfinavir o a lopinavir. Tampoco, en especial con este último, se han observado diferencias sustanciales en cuanto al perfil toxicológico.

El perfil de toxicidad es muy similar al de su precursor, el amprenavir. La incidencia de eventos adversos moderados o graves (grados 2 a 4) es mayor con la administración doble diaria (cada 12 horas, 38%) que con la única (24 h, 22%). Sin embargo, su eficacia clínica es más favorable con la dosificación doble diaria que con la única.

La combinación fosamprenavir/ritonavir presenta una incidencia de efectos adversos similar a la de lopinavir/ritonavir y algo más favorable que la del nelfinavir, en especial en lo referente a la incidencia de diarrea, más común con este último.

La mayor parte de los eventos adversos moderados o graves asociados a su uso son de naturaleza gastrointestinal (20%), siendo la diarrea el más común (11%); los efectos metabólicos (7%), en especial la hipertrigliceridemia (4%), y los neurológicos (9%), con especial énfasis en la cefalea (3%), son también relativamente comunes.

La evidencia clínica disponible con fosamprenavir parece suficiente como para establecer suficientemente su eficacia y seguridad. Sin embargo, dista de ser óptima ya que se trata de estudios clínicos abiertos (no controlados). Por otro lado, no está suficientemente demostrada la no inferioridad de la asociación fosamprenavir/ritonavir frente a lopinavir/ritonavir.

Con todo, fosamprenavir supone una mejora sobre su precursor, el amprenavir, pero solo de carácter leve, ya que no implica una reducción de la frecuencia de administración (ambos fármacos deben ser administrados cada 12 horas). Sí, en cambio, implica ingerir un menor número de unidades (4 cápsulas de amprenavir de 150 mg, frente a un solo comprimido de 700 mg de fosamprenavir). En qué medida pueda esto repercutir en el cumplimiento terapéutico está por determinar.

L. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA E INMUNOMODULARES

Cetuximab supone una relativa innovación farmacológica, ya que es el primer anticuerpo anti-HER1 (anti-EGFR) y permite alargar la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastático alrededor de nueve meses, incluso en pacientes con tumores resistentes a irinotecán, todo ello con un perfil toxicológico razonablemente aceptable.

CANCER COLORRECTAL

Cetuximab (*Erbix®*, Merck Farma Química) es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, erbB1), una proteína enzimática (*tirosina cinasa*) de la familia erbB (HER, *Human Epidermic Receptor*) que se expresa en una proporción variable de tumores colorrectales (25-80%). El cetuximab ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con irinotecán, de pacientes con cáncer colorrectal metastático que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

Inhibe la proliferación celular y en la inducción de la apoptosis de células tumorales humanas que expresen EGFR, así como la producción de factores angiogénicos por parte de éstas y bloquea la migración de células endoteliales. Todo ello se traduce en una reducción de los fenómenos tumorales de neovascularización y metástasis.

Por otro lado, la fijación del cetuximab sobre el EGFR de la superficie de la célula neoplásica provoca que ésta se convierta en objetivo de las células efectoras inmunitarias citotóxicas (citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos).

La familia de erbB está formada actualmente por cuatro receptores: EGFR (HER1, erbB1, c-erbB), HER2 (erbB2/neu), HER3 (erbB3) y HER4 (erbB4), que en condiciones normales se encuentran en la membrana de las células. Además de los tumores colorrectales, los erbB están presentes en células de otros tumores sólidos (pulmón, cabeza y cuello, riñón, mama). En este sentido, el trastuzumab (*Herceptin®*), un anticuerpo monoclonal contra el HER2, fue autorizado en España en el año 2000 para el tratamiento del cáncer de mama.

La eficacia del cetuximab, tanto en monoterapia como en combinación con irinotecán (en pacientes con tumores refractarios a este último) ha sido puesta de manifiesto, con respuesta tumorales objetivas que oscilan entre un 20% y un 60% y con periodos de supervivencia que alcanzan los nueve meses, algo nada desdeñable para pacientes en la fase más avanzada de la enfermedad (metástasis). Ciertamente, la combinación de cetuximab con irinotecán muestra una eficacia significativamente superior a la obtenida con cetuximab en monoterapia, aunque también a costa de una toxicidad sustancialmente mayor.

La toxicidad mostrada por la combinación irinotecán-cetuximab está determinada por la del irinotecán, aunque no hay evidencia de que el perfil toxicológico del cetuximab esté influenciado por el irinotecán (ni al contrario).

La vía de los anticuerpos frente a HER está comenzando a producir medicamentos de elevado interés. Ciertamente, los anticuerpos monoclonales parecen, por el momento, tener un papel terapéutico limitado y, por ello, frecuentemente están abocados a ser utilizados conjuntamente con un antineoplásico "químico" (taxanos, antraciclinas, cantotecinas, etc).

Además, requieren la confirmación de *status* histoquímico (presencia de los HER en la superficie de las células tumorales), lo que obliga a la seriación de los pacientes mediante pruebas de inmunohistoquímica, sencillas pero costosas.

No obstante, constituyen una vía extremadamente selectiva que limita la toxicidad (relativamente) y abren caminos esperanzadores en la quimioterapia del cáncer, ya que los HER están presentes en porcentajes elevados en diversos tipos de tumores sólidos (pulmón, riñón, ovarios, mama, próstata, etc).

Conviene no olvidar que la autorización de los nuevos antineoplásicos suele producirse en condiciones especialmente adversas para los nuevos fármacos, ya que frecuentemente solo se aprueban, por motivo éticos, ensayos clínicos con medicamentos experimentales para indicaciones donde no existen tratamientos estándar suficientemente eficaces y seguros. Por ello, siempre las primeras indicaciones autorizadas (que no suelen ser las últimas) son notablemente restrictivas y, consecuentemente, sus datos de eficacia y seguridad son, preliminarmente, poco satisfactorios en general.

TRANSPLANTE DE ÓRGANOS

Everolimús (*Certican®*, Novartis) es un agente inmunosupresor, indicado en la profilaxis del rechazo en pacientes sometidos a trasplante alogénico de órganos (riñón, corazón). Actúa inhibiendo la señal interna de proliferación de los linfocitos T y, con ello, la respuesta inmune frente a un órgano trasplantado. Se trata de un derivado del sirolimús.

Everolimús es agente inmunosupresor empleado en la prevención del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón o corazón. Farmacológicamente parecido al sirolimús, las diferencias farmacocinéticas con este último no parecen ser suficientemente importantes como para producir efectos clínicos sustancialmente diversos. De hecho, su perfil metabólico es similar.

Everolimús y sirolimús presentan propiedades farmacológicas muy similares, si bien everolimús es más hidrofílico que su antecesor, lo que le confiere una mayor biodisponibilidad oral y una semivida de eliminación más breve que sirolimús. Comparte con este último (y con los inhibidores de la calcineurina) la vía metabólica del citocromo P450, lo que le convierte en diana de potenciales interacciones farmacológicas. También desde el punto de vista toxicológico mantiene un claro paralelismo con sirolimús, incluyendo la capacidad para producir hiperlipidemia (controlable, eso sí, mediante estatinas) y para incrementar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, el inevitable compañero de viaje en el tratamiento preventivo del rechazo del órgano trasplantado (atendiendo a su efecto inmunosupresor sinérgico). Bien es cierto que esta nefrotoxicidad es reducida con dosis bajas de ciclosporina.

Everolimús es agente inmunosupresor empleado en la prevención del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón o corazón. Farmacológicamente parecido al sirolimús, las diferencias farmacocinéticas con este último no parecen ser suficientemente importantes como para producir efectos clínicos sustancialmente diversos. De hecho, su perfil metabólico es similar.

Igualmente, se han obtenido buenos resultados en pacientes sometidos a trasplante de corazón, habiéndose observado efectos de interés adicional, al comprobarse un efecto antiproliferativo sobre las células musculares lisas vasculares y los fibroblastos, lo que determina una reducción del crecimiento de la capa íntima vascular en el órgano trasplantado y, con ello, una disminución de la incidencia de vasculopatía en estos pacientes.

En pacientes sometidos a trasplante renal, los resultados clínicos son similares a los obtenidos con micofenolato y claramente superiores a los registrados con azatioprina en pacientes sometidos a trasplante cardiaco.

También es significativa la menor incidencia de infecciones por citomegalovirus presentada en los pacientes tratados con everolimús, en comparación con algunas otras terapias estándar, en especial azatioprina.

Ciertamente, everolimús presenta características atractivas como inmunosupresor para su uso en terapias preventivas de rechazo en pacientes sometidos a trasplante de órganos (está ensayándose también en trasplante de páncreas y de pulmón, con buenos resultados preliminares). Su nivel de eficacia puede compararse con el de las terapias estándar, su perfil toxicológico es superponible al del sirolimús y controlable relativamente mediante ajustes de la dosis (para reducir la nefrotoxicidad de la ciclosporina, a la que debe ir asociado) o con la adición de otros fármacos (estatinas, para reducir la hiperlipemia producida).

N. SISTEMA NERVIOSO

DOLOR NEUROPÁTICO / EPILEPSIA PARCIAL

La **pregabalina** (*Lyrica*®, Pfizer) es un agente antiepiléptico autorizado para el tratamiento de la epilepsia parcial (con o sin generalización secundaria), útil también para el tratamiento dolor neuropático periférico relacionado con la neuropatía diabética y postherpética.

Actúa uniéndose a una subunidad auxiliar específica ($\alpha 2\delta$) de los canales de calcio dependientes de voltaje presentes en la membrana neuronal. La consecuencia de esta acción es una reducción de la liberación neuronal de neurotransmisores, que es especialmente marcada en el caso de que la neurona haya sido estimulada anteriormente. El resultado es un bloqueo o amortiguación de la dispersión de la señal excitatoria neuronal, tanto en lo que se refiere a la descarga epileptógena, como en la señal dolorosa de origen neuropático.

Se trata de un análogo estructural del GABA, un aminoácido neuroinhibitorio. No obstante, esta relación química no determina un comportamiento biológico paralelo, ya que la pregabalina carece de efectos sobre los receptores del GABA u otras estructuras relacionadas. Una situación similar a de la gabapentina, con la que la pregabalina está estrechamente relacionada, no solo estructuralmente sino también farmacológica y terapéuticamente.

La eficacia de la pregabalina en el **dolor neuropático** ha quedado demostrada en estudios controlados con placebo, tanto en pacientes con neuropatía diabética como con neuropatía postherpética. Entre un 40% y un 50% de los pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento con

La pregabalina es un medicamento eficaz y relativamente seguro en el tratamiento del dolor neuropático y para los cuadros epilépticos parciales, estrechamente relacionado con la gabapentina, pero con una experiencia clínica notablemente inferior que ésta.

pregabalina en esta indicación, frente a tasas de respuesta del 10-30% con placebo. Sería muy conveniente disponer de ensayos clínicos directamente comparativos con **gabapentina**, el "competidor natural" de la pregabalina, atendiendo a sus estrechas similitudes. El análisis en paralelo de los datos clínicos de la gabapentina en esta indicación muestran resultados similares a los obtenidos con pregabalina. Otros estudios comparativos han mostrado una cierta superioridad de la amitriptilina frente a gabapentina en el porcentaje de pacientes respondedores. Por lo que respecta a la eficacia de la pregabalina en el tratamiento combinado de las **crisis epilépticas parciales**, ha sido convenientemente contrastada frente a placebo, aunque la duración de los estudios (12 semanas) es corta para este tipo de indicaciones, siendo deseable la realización de estudios a más largo plazo (26 semanas, al menos). Los datos recogidos de los ensayos controlados con placebo indican porcentajes de respondedores del 40-50% con dosis de 300-600 mg/día. Como en el caso anterior, los resultados son ligeramente mejores con tres administraciones diarias que con dos, mientras que con la incidencia de reacciones adversas ocurre lo contrario. Los eventos adversos más importantes asociados a pregabalina son: vértigo (29% para todas las dosis y 36% para 600 mg/día; un 31% de los cuales lo experimenta de forma permanente), somnolencia (23/28%; permanente en el 45% de estos) y sequedad de boca (9/11%). Por otro lado, la farmacocinética de la pregabalina es lineal y, por consiguiente, bastante predecible, lo que facilita su manejo clínico. No es metabolizada por el hígado, siendo excretada casi exclusivamente con la orina, en forma inalterada. Prácticamente no se fija a las proteínas plasmáticas. Todo ello supone aspectos interesantes, al reducir el riesgo de interacciones con otros medicamentos (incluyendo a los otros antiepilépticos), algo especialmente importante en el tratamiento de la epilepsia. No obstante, también en este aspecto la gabapentina presenta similares propiedades farmacocinéticas que la pregabalina.

BIBLIOGRAFÍA

Insulina detemir

1. **Chapman TM, Perry CM.** Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004; 64(22): 2577-95.
2. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Levemir. CHMP/0936/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada en el 1 de abril de 2005).
3. **Heise T, Nosek L, Ronn BB, et al.** Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53(6):1 614-20.
4. **Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA.** Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(4): 622-9.
5. **Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M.** Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24(2): 296-301.
6. **Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al;** Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1081-7.
7. **Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, et al.** Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther*. 2004; 26(5): 724-36.
8. **Standl E, Lang H, Roberts A.** The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6(5): 579-88.
9. **Vague P, Selam JL, Skeie S, et al.** Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 590-6.
10. **Vázquez Carrera M, Silvestre JS.** Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004; 26(6): 445-61.

Icosapento/Doconexento

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica de Omacor. <http://www.agemed.es/> (visitada el 9 de febrero de 2005).
2. **Calder PC.** n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107(1): 1-11.
3. **Covington MB.** Omega-3 fatty acids. *Am Fam*

Physician. 2004; 70(1): 133-40.

4. **Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al.** An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart*. 2001; 85(5): 544-8.
5. **De Lorgeril M, Salen P.** Use and misuse of dietary fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease. *Reprod Nutr Dev*. 2004; 44(3): 283-8.
6. **Marchioli R, et al; GISSI-Prevenzione Investigators.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354: 447-55.
7. **Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al; GISSI-Prevenzione Investigators.** Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105(16): 1897-903.
8. **Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators.** Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lipids*. 2001;36 Suppl: S119-26.
9. **Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B.** Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(1): 7-16.
10. **Simopoulos AP.** The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002; 56(8): 365-79.
11. **Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival—4. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997; 11(3):485-91.
12. **Skou HA, Toft E, Christensen JH, et al.** N-3 fatty acids and cardiac function after myocardial infarction in Denmark. *Int J Circumpolar Health*. 2001; 60(3): 360-5.
13. **Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, et al.** The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2000; 153(1): 129-38.
14. **von Schacky C.** Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7(2): 131-6.

Eberconazol

1. **Fernandez-Torres B, Inza I, Guarro J.** In vitro activities of the new antifungal drug eberconazole and three other topical agents against 200 strains of dermatophytes. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(11): 5209-11.
2. **del Palacio A, Ortiz FJ, Perez A, Pazos C, Garau M, Font E.** A double-blind randomized

comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in Candida and dermatophyte skin infections. *Mycoses*. 2001; 44(5): 173-80.

3. **del Palacio A, Cuetera S, Rodriguez Noriega A.** Topical treatment of tinea corporis and tinea cruris with eberconazole (WAS 2160) cream 1% and 2%: a phase II dose-finding pilot study. *Mycoses*. 1995; 38(7-8): 317-24.
4. **Rubin AI, Bagheri B, Scher RK.** Six novel antimycotics. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(2): 71-81.
5. **Torres-Rodriguez JM, Mendez R, Lopez-Jodra O, Morera Y, Espasa M, Jimenez T, Lagunas C.** In vitro susceptibilities of clinical yeast isolates to the new antifungal eberconazole compared with their susceptibilities to clotrimazole and ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(5): 1258-9.

Solifenacina

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica de Vesicare. <http://www.agemed.es/> (visitada el 9-2-2005).
2. **Cardozo L, Lisek M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM.** Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2004; 172(5 Pt 1): 1919-24.
3. **Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A; YM-905 Study Group.** Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*. 2004; 93(3): 303-10.
4. **Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM.** Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int*. 2004; 93(1): 71-7.
5. **Chilman-Blair K, Bosch JL.** Solifenacin: treatment of overactive bladder. *Drugs Today (Barc)*. 2004; 40(4): 343-53.
6. **Diokno A, Sand P, Labasky R, et al.** Long-term safety of extended-release oxybutynin chloride in a community-dwelling population of participants with overactive bladder: A one-year study. *Int Urol Nephrol*. 2002; 34(1): 43-9.
7. **Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group.** Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol*. 2005; 47(3): 376-84.
8. **Hashim H, Abrams P.** Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs*. 2004; 64(15):1643-56.
9. **Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K.** Fármacos anticolinérgicos versus placebo para el síndrome de vejiga hiperactiva en adultos. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software (visitada el 9-3-2005).
10. **Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple C, et al.**

Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int.* 2005; 95: 81-5.

- Kreder K, Mayne C, Jonas U.** Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Eur Urol.* 2002; 41: 588-95.
- Martínez E, Burgués JP, Ruiz JL, et al.** Manual práctico sobre incontinencia urinaria. Fascículo 7: Detrusor hiperactivo: diagnóstico y tratamiento. En <http://www.indas.es/comunicacion/publicaciones/mpincourinaria/mpincourinf7.pdf> (visitado el 10-3-2005).
- Nijman RJ.** Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology.* 2004; 63(3 Suppl 1): 45-50.
- Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, et al.** In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol.* 2004; 492: 243-50.

Fosamprenavir

- Anderson PL.** Pharmacologic perspectives for once-daily antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(11): 1924-34.
- Chapman TM, Plosker GL, Perry CM.** Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs.* 2004; 64(18): 2101-24.
- Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Telzir. CPMP/1325/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 1 de abril de 2005).
- Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al.** SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2004; 18(11): 1529-37.
- MacManus S, Yates PJ, Elston RC, et al.** GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS.* 2004; 18(4): 651-5.
- Rodriguez French A, Boghossian J, Gray GE, et al.** The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 35(1): 22-32.
- Wilkins E.** Pharmacokinetics of Telzir (fosamprenavir). *J HIV Ther.* 2004; 9(4): 87-91.
- Wood R, Arasteh K, Stellbrink HJ, et al.** Six-week randomized controlled trial to compare the tolerabilities, pharmacokinetics, and antiviral activities of GW433908 and amprenavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 116-23.

Cetuximab

- Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Erbitux. CHMP/894/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visi-

tada el 1 de abril de 2005).

- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.** Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 337-45.
- Lockhart C, Berlin JD.** The epidermal growth factor receptor as a target for colorectal cancer therapy. *Semin Oncol.* 2005; 32(1): 52-60.
- Ng M, Cunningham D.** Cetuximab (Erbix)—an emerging targeted therapy for epidermal growth factor receptor-expressing tumours. *Int J Clin Pract.* 2004; 58(10): 970-6.
- Reynolds NA, Wagstaff AJ.** Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs.* 2004; 64(1):109-18.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al.** Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004; 22(7): 1201-8.
- Vanhoefer U, Tewes M, Rojo F, et al.** Phase I study of the humanized antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody EMD72000 in patients with advanced solid tumors that express the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004; 22(1): 175-84.

Everolimus

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica de Certican. <http://www.agemed.es/> (visitada el 8-2-2005)
- Augustine JJ, Hricik DE.** Experience with everolimus. *Transplant Proc.* 2004; 36(2 Suppl): 500S-503S.
- Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, et al; 156 Study Group.** Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation.* 2004; 78(9): 1332-40.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al; RAD B253 Study Group.** Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 847-58.
- Formica RN, Lorber KM, Friedman AL, et al.** The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2004; 36 (Suppl. 1): S495-9.
- Gabardi S, Cerio J.** Future immunosuppressive agents in solid-organ transplantation. *Prog Transplant.* 2004; 14(2): 148-56.
- Hoyer PF, Ettenger R, Kovarik JM, et al; Everolimus Pediatric Study Group.** Everolimus in pediatric de novo renal transplant patients. *Transplantation.* 2003; 75(12): 2082-5.
- Kovarik JM.** Everolimus: a proliferation signal inhibitor targeting primary causes of allograft dysfunction. *Drugs Today (Barc).* 2004; 40(2): 101-9.
- Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al.** Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant.* 2004; 4(4): 626-35.

Pregabalina

- Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al; Pregabalin 1008-011 International Study Group.** Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia.* 2004; 45(1): 20-7.
- Backonja M.** Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2004; 8(3): 212-6.
- Backonja MM, Serra J.** Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med.* 2004; 5 Suppl 1: S28-47.
- Ben-Menachem E.** Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004; 45 Suppl 6:13-8.
- Brodie MJ.** Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia.* 2004; 45 Suppl 6: 19-27.
- Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al; Gabapentin Study Group 945-212.** Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy.* 2002; 43(9): 993-1000.
- Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Lyrica. CHMP/0845/04. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int> (visitada en el 8 de febrero de 2005).
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al.** Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003; 60(8): 1274-83.
- Lindberg M, Alenius M, Frisen L, et al; GREAT Study Investigators Group.** Gabapentin in Refractory Epilepsy Add-on Treatment. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy; a randomized, double-blind, dose titration study. *Epilepsia.* 2000; 41(10): 1289-95.
- Martínez Conde A, Paredes CM, Zacarías R.** Neuropatía diabética. *Rev Hosp. Gral Dr M Gea González.* 2002; 5: 7-23.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner, et al.** Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy. *Arch Intern Med.* 1999; 159(16): 1931-7.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U.** Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2004; 110(3): 628-38.
- Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al M; 1008-045 Study Group.** Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2004; 109(1-2): 26-35.

Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril (Tioridazina)

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 18 de enero de 2005 (Ref. 2005/01)

Tioridazina (Meleril®) es un antipsicótico autorizado en España desde 1959, actualmente indicado como tratamiento de segunda línea de la esquizofrenia en adultos.

En el año 2001, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en base a las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), restringió las indicaciones de Meleril y modificó la información contenida en la ficha técnica y el prospecto debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas y muerte súbita identificado en los pacientes en tratamiento con tioridazina, recomendándose realizar electrocardiogramas a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con este antipsicótico y durante el mismo (ver [ficha técnica de Meleril®](#)).

El riesgo de aparición de reacciones adversas cardíacas asociado al uso de tioridazina es dosis-dependiente y parece superior para tioridazina que para el resto de antipsicóticos sin ninguna ventaja añadida de tioridazina en términos de mayor beneficio o menor riesgo global.

Por estos motivos y dada la existencia de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la esquizofrenia, la AEMPS ha aceptado la solicitud de suspensión de comercialización realizada por Novartis Farmacéutica, laboratorio titular de la autorización de comercialización de Meleril®. La suspensión de comercialización de Meleril se realizará simultáneamente en todos los países europeos donde se encuentra disponible.

Para posibilitar el cambio de tratamiento a los pacientes que actualmente están recibiendo Meleril® la AEMPS, de acuerdo con el laboratorio titular de la autorización, ha dispuesto lo siguiente:

La **anulación** de la autorización de **comercialización** de Meleril® será **efectiva el 30 de junio de 2005**, fecha a partir de la cual cesará su comercialización.

Hasta dicha fecha, Meleril® se encontrará **disponible para su prescripción y dispensación** habitual bajo las condiciones de uso establecidas en la [ficha técnica](#) actualmente autorizada.

La AEMPS recomienda, por tanto, revisar durante este tiempo el tratamiento de aquellos pacientes que estén recibiendo tioridazina, sustituyéndola en caso necesario por otro tratamiento alternativo. Actualmente la única especialidad farmacéutica comercializada que contiene tioridazina es Meleril®.

Para el cambio de tioridazina a otro antipsicótico se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones (1,2):

La **retirada** del tratamiento con tioridazina debe de ser **paulatina**, ajustando la reducción de dosis a las necesidades clínicas de cada paciente.

La **introducción de otro antipsicótico** también debe de realizarse **de forma progresiva**, simultáneamente a la reducción de la dosificación de tioridazina.

Es necesario **prestar especial atención a las posibles interacciones** farmacodinámicas o farmacocinéticas de tioridazina (ver [ficha técnica](#)) con otros fármacos, incluidos los antipsicóticos, **vigilando** la posible aparición de sintomatología o cualquier acontecimiento indicativo de una **descompensación de la enfermedad subyacente**.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas

al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

1. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Janet M. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (suppl 10): 63-72 2
2. Voruganti L, Cortese L, Owyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2002; 57: 201-208

Galantamina (Reminyl®): Incremento de mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 26 de enero de 2005 (Ref. 2005/02)

Galantamina (Reminyl®) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa autorizado en España desde octubre del año 2000 para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha sido informada de los resultados preliminares de dos ensayos clínicos realizados con galantamina en pacientes con deterioro cognitivo leve, controlados frente a placebo. El objetivo de ambos estudios fue evaluar la eficacia de galantamina en el retraso de la aparición de demencia en este tipo de pacientes. El análisis preliminar de los resultados de ambos ensayos indica un incremento de la mortalidad en los pacientes tratados con galantamina, en relación a los que recibieron placebo. A la vez, estos resultados no muestran diferencias en términos de eficacia entre galantamina y placebo.

Estos dos ensayos clínicos, de 24 meses de duración, incluyeron un total de 1026 pacientes tratados con galantamina y 1022 tratados con placebo; 15 (1.5%) pacientes fallecieron durante el tratamiento con galantamina, mientras que en el grupo placebo los casos mortales fueron 5 (0.5%), indicando un riesgo tres veces superior en los pacientes tratados con galantamina en relación a los que recibieron placebo (RR=3.04, IC 95% 1,26-7,32), el riesgo atribuible a galantamina es del 1% (IC95% 0,4-2,4).

La causa de muerte fue fundamentalmente de origen cardiovascular, aunque también se obser-

varon algunos casos de fallecimiento por otras causas. La mediana de edad de los casos mortales fue de 79 años (rango 58-93) sin que existiesen diferencias importantes respecto a factores de riesgo cardiovascular entre los grupos de tratamiento.

Estos dos ensayos clínicos son los primeros realizados con galantamina con una duración de 24 meses, ya que los estudios previos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer habían tenido una duración máxima de 6 meses. Se desconoce si los resultados observados en estos estudios se pueden extrapolar a los pacientes con demencia o a otros fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Este análisis se considera preliminar ya que no ha sido posible aún recabar información de seguimiento de todos los pacientes incluidos en ambos ensayos. La AEMPS, de forma coordinada con el resto de las autoridades sanitarias europeas, evaluará los resultados finales en cuanto estén disponibles.

Entre tanto, la AEMPS considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

Galantamina (Reminyl®) no está autorizada para su uso en pacientes con deterioro cognitivo u otras alteraciones cognitivas diferentes a la demencia de tipo Alzheimer, por lo que no debe de ser utilizado como tratamiento en este tipo de pacientes.

El uso de galantamina en pacientes con demencia de tipo Alzheimer debe de realizarse de

acuerdo a las condiciones establecidas en la ficha técnica de la especialidad, la cual se adjunta a esta nota informativa ([ficha técnica de Reminyl®](#)), realizándose un seguimiento regular del paciente con objeto de evaluar la eficacia del tratamiento y la aparición de posibles reacciones adversas.

En el caso de que la eficacia obtenida sea incier-

ta o la situación del paciente empeore, se recomienda suspender el tratamiento.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid® Humulina®, Humaplust®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®)

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 3 de febrero de 2005 (Ref. 2005/03)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento a través de una comunicación de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, que entre la población con diabetes

mellitus se han producido varios casos de errores de medicación ocasionados por el cambio de una insulina rápida humana a un análogo de insulina rápida, con consecuencias importantes y lesivas para los pacientes.

INSULINA	MEDICAMENTO	INICIO DE LA ACCIÓN (1)	ACCIÓN MÁXIMA(1)	DURACIÓN DEL EFECTO(1)
Insulina rápida humana ó insulina regular	ACTRAPID NOVOLET® ACTRAPID INNOLET® ACTRAPID FLEXPEN® ACTRAPID® vial (los 4 medicamentos son equivalentes) HUMULINA REGULAR® HUMAPLUS REGULAR®	30-45 minutos después de inyección subcutánea (s.c.)	2-4 horas	8 horas
Insulina asparta (análogo de insulina rápida humana)	NOVORAPID NOVOLET® NOVORAPID FLEXPEN® NOVORAPID PENFILL® NOVORAPID® vial (los 4 medicamentos son equivalentes)	10-20 minutos después de la inyección s.c	1-3 horas	3-5 horas
Insulina lispro (análogo de insulina rápida humana)	HUMALOG® HUMAJECT HUMALOG® PEN HUMALOG® vial (los 3 medicamentos son equivalentes)	15 minutos después de la inyección s.c	1-2 horas	2-5 horas
(1) fuente: fichas técnicas de cada medicamento				

El error se puede producir cuando el profesional sanitario decide realizar un cambio de medicamento sustituyendo la insulina rápida humana por un análogo de insulina rápida humana (insulina asparta), sin considerar que estos dos medicamentos NO SON TERAPÉUTICAMENTE EQUIVALENTES. Como se muestra en el cuadro adjunto, los análogos de insulina rápida (insulina asparta o insulina lispro) tienen un inicio más rápido y una menor duración de acción. También el pico máximo de acción aparece antes y es más pronunciado.

Estas propiedades de los análogos de insulina de acción rápida pueden suponer un mayor riesgo de episodios de hipoglucemia si no se tiene en cuenta el inicio más rápido de su acción. También, pueden dar lugar a la aparición de hiperglucemias, si no se tiene en cuenta la duración más corta de su efecto.

De acuerdo a todo lo anterior, se recuerda que: Cualquier cambio de insulina rápida humana por un análogo de insulina rápida lo debe realizar el médico que lleva a cabo el

seguimiento del paciente.

La dosis de un análogo de insulina rápida (insulina asparta o insulina lispro) NO es equipotente con la dosis de insulina rápida (regular) humana, ni con otras insulinas.

La insulina rápida humana no es equivalente al análogo de insulina rápida y por lo tanto no se puede sustituir uno por el otro sin ajustar correctamente la nueva pauta de dosificación.

Siguiendo lo establecido en el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, en su disposición final segunda, se indican las **insulinas** entre los medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos en la dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/ddir-serfv.pdf>).

Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de Rifampicina con Saquinavir/Ritonavir. Datos procedentes de un ensayo clínico

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 11 de febrero de 2005 (Ref. 2005/04)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha sido informada de los resultados de un ensayo clínico en voluntarios sanos, cuyo objetivo era conocer la posible interacción entre la asociación de saquinavir/ritonavir en tratamiento combinado con rifampicina. En este estudio, de 28 días de duración, se trataron 28 voluntarios sanos distribuidos en dos grupos de tratamiento. El primero de ellos recibió durante 14 días saquinavir 1000 mg dos veces al día asociado a 100 mg de ritonavir dos veces al día. El segundo grupo de voluntarios recibió durante estos 14 días 600 mg/día de rifampicina sin terapia antirretroviral. Posteriormente ambos grupos recibieron terapia antirretroviral y rifampicina a las mismas dosis antes indicadas durante otros 14 días (días 15 a 28 del estudio).

Este estudio tuvo que suspenderse de forma prematura debido a las reacciones de hepatotoxicidad observadas. En total 11 pacientes sufrieron un aumento de los niveles de transaminasas. En la tabla adjunta se resumen los datos disponibles del estudio.

La frecuencia y gravedad del daño hepático agudo fue superior en el Grupo 2, donde todos los pacientes estuvieron tratados durante todo el estudio con rifampicina. Una vez suspendido el tratamiento, los niveles de transaminasas evolucionaron hacia su normalización. Los resultados de este estudio se están analizando con detalle con objeto de esclarecer el posible mecanismo de la interacción clínica entre rifampicina y saquinavir/ritonavir.

Tratamiento	Grupo 1 (n=14)		Grupo 2 (n=14)	
	1ª fase (días 1-14)	2ª fase (días 15-28)	1ª fase (días 1-14)	1ª fase (días 1-14)
	SQ+RN	SQ+RN+RF	RF	SQ+RN+RF
Nº total de casos de daño hepático agudo	—	2 (14%)	3 (21%)	6 (43%)
Casos con ALT entre 5-10xLSN	—	2 (14%)	—	—
Casos con ALT >10xLSN	—	—	3 (21%)	6 (43%)
SQ= saquinavir 1000 mg x 2 veces/día; RN= ritonavir 100 mg x 2 veces/día; RF= rifampicina 600 mg/día ALT: Alanin-aminotransferasa LSN: límite superior normal (LSN de ALT=41)				

Teniendo en cuenta estos datos, la AEMPS considera necesario recomendar a los profesionales sanitarios que eviten en lo posible **la asociación de rifampicina con saquinavir/ritonavir debido al riesgo de toxicidad hepática aguda.**

La AEMPS en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos está procediendo a actualizar las fichas técnicas de estos antirretrovirales con objeto de incorporar esta nueva

información. En el caso de que existan novedades se informará de ello oportunamente.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

Anti-inflamatorios. Inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 18 de febrero de 2005 (Ref. 2005/05)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone en conocimiento de todas las instituciones sanitarias y de todos los profesionales sanitarios que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha anunciado una serie de medidas reguladoras para los anti-inflamatorios selectivos de la COX-2 (coxibs), que se aplicarán con carácter de urgencia en todo el territorio de la Unión Europea.

Dichas medidas forman parte del proceso de revisión (arbitraje) abierto para evaluar los ries-

gos cardiovasculares de este grupo de anti-inflamatorios. Los medicamentos involucrados en el proceso son los siguientes: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y parecoxib. El proceso de arbitraje no ha concluido y cabe la posibilidad de que se adopten medidas reguladoras adicionales. Se espera que el arbitraje concluya en abril de 2005.

A raíz de la retirada de rofecoxib (VIOXX®) por la compañía titular del medicamento, la Comisión Europea solicitó a la EMA un arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular

de todos los anti-inflamatorios selectivos de la COX-2. Con este fin, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), máximo órgano científico de la EMEA para medicamentos de uso humano, ha estado analizando toda la información disponible presentada por las compañías farmacéuticas afectadas, así como los informes de evaluación de diversos expertos.

En el transcurso de las discusiones mantenidas en la semana del 14 al 17 de febrero, y sin que hubiese concluido el procedimiento, el CHMP ha considerado que los datos disponibles mostraban con claridad que este grupo de medicamentos aumenta el riesgo de que aparezcan diversos trastornos cardiovasculares, sugiriendo además una relación con la dosis y la duración del tratamiento. Los resultados de ensayos clínicos controlados muestran que este grupo de anti-inflamatorios se asocia a un incremento del riesgo de acontecimientos trombóticos (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) en comparación con placebo y/o algunos anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales.

Debido a ello, se han tomado con carácter de urgencia las siguientes medidas comunes para todos ellos:

Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.

Advertir a los médicos de que cuando prescriban estos medicamentos deben de tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o bien, son fumadores. Así mismo, se deberá tener especial precaución en los pacientes con enfermedad arterial periférica.

Recomendar a los médicos que utilicen la dosis más baja posible con la que se obtengan efectos beneficiosos y que la duración del tratamiento sea la más corta posible. Esta recomendación se debe a que parece demostrado que los riesgos cardiovasculares aumentan con la dosis y con el uso continuado del tratamiento. La necesidad del

tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis.

Advertir que el uso concomitante con ácido acetilsalicílico, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que la asociación de un inhibidor selectivo de la COX-2 y el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, tenga un menor riesgo gastrointestinal que la asociación de este último antiagregante con otros anti-inflamatorios tradicionales (vgr. ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno).

Adicionalmente a estas medidas indicadas, el medicamento etoricoxib (ARCOXIA®), debido a que su uso se ha asociado a un mayor riesgo de hipertensión grave en comparación con otros anti-inflamatorios tradicionales y con respecto a otros inhibidores selectivos de la COX-2, estará sujeto a las siguientes medidas reguladoras específicas:

Se contraindica su uso en pacientes hipertensos no controlados.

Se advierte a los profesionales sanitarios de que presten especial atención a la monitorización de la presión arterial durante el tratamiento, y si la presión arterial aumenta significativamente, se considere su sustitución por otro tratamiento.

La presente nota informativa es complementaria de las realizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en fechas previas ([NI 2001/09](#); [NI 2004/10](#); [NI 2004/15](#); [NI 2004/17](#))

Los anti-inflamatorios inhibidores de la COX-2 comercializados en España son los siguientes: **celecoxib (Celebrex®)**, **etoricoxib (Arcoxia®)** y **parecoxib (Dynastat®)**. Las fichas técnicas de estas especialidades farmacéuticas han sido actualizadas para incluir la información arriba mencionada.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

Administración de Didanosina y Tenofovir: nuevos datos de eficacia y seguridad desaconsejan su uso concomitante

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 2 de marzo de 2005 (Ref. 2005/06)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en coordinación con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de eficacia y seguridad relacionados con la administración concomitante de didanosina (Videx®) y tenofovir disoproxil fumarato (Viread®).

En varios estudios clínicos (1-3), en los que se administraron de forma conjunta didanosina y tenofovir DF, junto con un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, se observó falta de eficacia virológica y la aparición de resistencias cuando se administró esta combinación en pacientes adultos infectados por el virus VIH-1 con elevada carga viral basal y un bajo recuento de células CD4, que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral (pacientes *naive*).

Ya se habían notificado previamente hallazgos similares, cuando didanosina y tenofovir DF se asociaron a un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido 4 (ver nota informativa de la AEMPS de 2003/10).

No se puede descartar que resultados similares puedan presentarse en otras situaciones, por ejemplo en pacientes tratados previamente, así como en pacientes tratados con didanosina y

tenofovir DF en combinación con un inhibidor de proteasa.

Por otra parte, diferentes estudios farmacocinéticos han demostrado que la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF produce un incremento de la exposición sistémica a didanosina de un 40-60%, lo cual puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. En este sentido, se han notificado raramente casos de pancreatitis y de acidosis láctica, en ocasiones con resultado de muerte.

Como consecuencia de todos estos datos, se han elaborado las siguientes recomendaciones sobre la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF:

No se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato, especialmente en pacientes con carga viral alta y recuento bajo de células CD4.

Si esta combinación se considera estrictamente necesaria, los pacientes deben de ser vigilados cuidadosamente para evaluar la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

Se está procediendo a actualizar la ficha técnica de Videx ® y Viread ® para incorporar esta nueva información. Se adjunta a esta nota infor-

- Podzamczer D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iñiguez D, Ruiz I. Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 10: 171-177, 2005.
- Moyle G, Maitland D, Hand J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. Early virological failure in persons with viral loads > 100000cps/ml and CD4 counts < 200/mm3 receiving didanosine/tenofovir/efavirenz as

initial therapy: 12 week results from a randomized comparative trial [poster]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 October 30-November 2; Washington, DC, USA. Poster H-566.

- Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Fumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*

19(2): 213-215, 2005.

- Jemsek J, Harper E, Hutcherson P. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment-naive, HIV-infected patients receiving a once-daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF [oral presentation]. Presented at the 11 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 February 8-11; San Francisco, California, USA. Oral Presentation 51.

mativa el nuevo texto de las fichas técnicas (ver Anexo NI 2005/06).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>

Anexo NI 2005/06

Resumen de las nuevas recomendaciones sobre la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato que serán incluidas en la Ficha Técnica de Videx® y Viread®:

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce un aumento en la exposición sistémica a didanosina de un 40%-60%, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver 4.5). Se han notificado raramente casos de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de ellos fatales.

La administración de una dosis reducida de didanosina (250 mg) para evitar la sobrexposición a didanosina en caso de coadministración

con tenofovir disoproxil fumarato, se ha asociado con un porcentaje elevado de fracaso virológico y de aparición de resistencia en fases tempranas con varias de las combinaciones analizadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, sobre todo en pacientes con carga viral elevada y recuento bajo de leucocitos CD4. En el caso de que esta combinación se considerase estrictamente necesaria, deberá someterse a los pacientes a vigilancia estrecha para hacer un seguimiento de la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administraron cápsulas gastroresistentes de didanosina dos horas antes o a la vez que tenofovir disoproxil fumarato, el AUC de didanosina aumentó, por término medio, en un 48% y 60% respectivamente. La media de aumento del AUC de didanosina fue de un 44% cuando se administraron comprimidos tamponados una hora antes de la toma de tenofovir. En ambos casos, los parámetros farmacocinéticos de tenofovir administrado con una comida ligera no cambiaron. No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina (ver 4.4).

Elidel® (Pimecrolimus) y Protopic® (Tacrolimus), riesgo de tumores

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 4 de abril de 2005 (Ref. 2005/07)

El día 10 de marzo de 2005 la *Food and Drugs Administration* (la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos) hizo pública una nota en la que expresaba su preocupación por la posible asociación del uso de dos productos para el tratamiento de la dermatitis atópica, Protopic (principio activo: tacrolimus) y Elidel (principio activo: pimecrolimus), con la aparición de tumores de diverso origen, pero fundamentalmente de tipo linfático, y anunciaba la inclusión de una advertencia sobre este riesgo en las fichas técnicas de ambos medicamentos. Ambos productos se encuentran autorizados en España a través de procedimientos europeos

de registro, por lo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cuando tuvo conocimiento de esta actuación de la FDA, solicitó a los expertos europeos que evalúan la seguridad de ambos productos un informe sobre los datos disponibles y las posibles acciones reguladoras que serían necesarias. A la fecha de elaborar esta nota dichos informes estaban todavía en fase de elaboración. No obstante, debido a la demanda de información por parte de profesionales sanitarios y de usuarios de estos medicamentos, la AEMPS desea hacer las siguientes consideraciones:

1. Los principios activos de los productos Protopic y Elidel son sustancias inmunosupresoras que, debido a esta acción, pueden favorecer el desarrollo de tumores. Para ello es necesario, no obstante, que se absorban en cantidades suficientes a través de la piel y que el tratamiento se mantenga durante tiempos prolongados. De acuerdo con la información facilitada por las compañías fabricantes de ambos medicamentos, la absorción sistémica es muy limitada y aunque en algunos pacientes se han detectado concentraciones en sangre de ambos medicamentos, los valores han sido muy bajos, siendo poco probable que puedan causar una inmunosupresión sistémica. Los tumores cutáneos, no obstante, podrían tener más relación con la inmunosupresión cutánea, que ambos productos producen de forma intensa y que es la base de su eficacia terapéutica.
2. Se han comunicado algunos casos de tumores en pacientes que estaban recibiendo alguno de estos productos, fundamentalmente en adultos, pero también en algunos niños. Los tumores más notificados han sido tumores cutáneos y linfomas. Dichos casos están siendo evaluados para tratar de discernir la posible asociación con los medicamentos. Debe advertirse, no obstante, que la notificación de casos no implica necesariamente que el medicamento sea el responsable, ya que puede haber otros factores que lo expliquen. En España no se ha notificado hasta la fecha ningún caso de tumor asociado a estos productos.
3. Algunos estudios en animales, que se han conocido recientemente, han sugerido también una asociación dosis-dependiente con algunos tipos de tumores. Las condiciones de uso autorizadas de estos medicamentos difieren, no obstante, de aquellas en las que se han realizado dichos estudios, de ahí que sea difícil interpretar la información en términos de riesgo para los pacientes que utilizan estos medicamentos.
4. La incertidumbre sobre si el uso tópico de Protopic y Elidel en las condiciones de uso autorizadas en la Unión Europea incrementa o no el riesgo del desarrollo de tumores solo podrá ser aclarada mediante la realización de estudios a muy largo plazo, que las compañías titulares se han comprometido a realizar.

La AEMPS, a la espera de recibir la información completa y las medidas que, en su caso fuesen aplicables, recomienda seguir las siguientes líneas de actuación:

1. Protopic está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos y en niños a partir de los dos años de edad (en este caso solo la pomada al 0,03%) que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (corticoides tópicos). En ningún caso debe utilizarse como primera línea de tratamiento.
2. Elidel tiene actualmente reconocidas unas indicaciones más amplias (pacientes con dermatitis atópica -eccema- leve a moderada de 2 o más años de edad, para el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas o el tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes), pero hasta que finalice la evaluación en curso, puede ser prudente utilizarlo en las mismas condiciones que Protopic.
3. Ambos productos deben administrarse durante periodos cortos de tiempo y de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar la sintomatología del paciente.
4. No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.
5. Los profesionales sanitarios deberán valorar la conveniencia de disponer de confirmación diagnóstica de la dermatitis atópica antes del inicio del tratamiento con pimecrolimus o tacrolimus.

Como se ha expresado anteriormente, la AEMPS, en coordinación con las demás agencias europeas, está procediendo a evaluar toda la información disponible. En el caso de que la evaluación determinara la conveniencia de cambios en las condiciones actuales de autorización de estos productos se informará de ello puntualmente.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas y paso a "uso hospitalario"

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 22 de abril de 2005 (Ref. 2005/08)

A instancias del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios quiere hacer pública, a través de esta comunicación, su preocupación por el uso abusivo de la hormona del crecimiento en personas sanas para fines no autorizados y potencialmente perjudiciales para su salud. Se informa asimismo de que, con el fin de mejorar su control y seguridad de uso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha decidido alterar el régimen de autorización de las especialidades farmacéuticas con hormona de crecimiento, consistente en la calificación de la misma como medicamento de uso hospitalario.

La hormona de crecimiento recombinante (somatotropina) es un medicamento cuyas **indicaciones aprobadas en España** son las siguientes:

- Retraso de crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento.
- Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner).
- Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a enfermedad renal crónica.
- Trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento a los cuatro años o posteriormente.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de la hormona de crecimiento.

En las situaciones clínicas arriba indicadas el beneficio que se obtiene con la aplicación de la hormona del crecimiento recombinante supera sus riesgos potenciales y se considera que en ellas la relación beneficio-riesgo de su uso es favorable.

Desde hace unos años, no obstante, se tiene constancia de un uso creciente de la hormona del crecimiento recombinante en jóvenes y adultos sanos, con diversos fines no reconocidos científicamente, entre ellos el de aumentar el rendimiento físico de los deportistas y prevenir o retardar el envejecimiento en adultos sanos. La mayor parte de los efectos atribuidos a la hormona del crecimiento proceden de la respuesta observada en pacientes que presentan una deficiencia hormonal previa. Es científicamente incorrecto suponer que personas con niveles normales de secreción hormonal vayan a presentar también dichos efectos beneficiosos. En todo caso, es importante que los potenciales usuarios conozcan que la administración de hormona del crecimiento, sin un déficit previo, además de ilícita, producirá de hecho una enfermedad por exceso (la acromegalia).

Riesgos asociados al uso inapropiado

Con independencia de la irracionalidad de administrar hormonas en personas sanas, que tienen un nivel de secreción normal, debe tenerse presente que dicho uso no está exento de riesgos que a largo plazo pueden ser muy importantes. A continuación se citan los más relevantes:

1. Retención de fluidos. Esta acción sería la responsable de los efectos adversos sistémicos más frecuentes asociados a su administración: edemas, artralgias, mialgias y parestesias.
2. Hiperglucemia - resistencia a la insulina. Puede ser necesaria la administración de insulina. A dosis supra-fisiológicas no es descartable que a largo plazo pudiera inducirse una diabetes.
3. Hipotiroidismo - de aquí que se aconseje la monitorización de la función tiroidea.
4. Hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) - Se manifestaría como cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila que ocasionaría problemas visuales.

5. Promoción del desarrollo de tumores:

- Se sabe que la hormona del crecimiento aumenta los niveles séricos de IGF-I (Insulin-like growth factor) factor con actividades mitogénica y antiapoptótica comprobadas.
- En diversos estudios epidemiológicos los niveles séricos elevados de IGF-I se ha asociado a un incremento de riesgo de tumores de diversa localización (próstata, mama, colorrectales).
- Por otra parte, algunos estudios han señalado un importante incremento del riesgo de tumores colorrectales en pacientes con acromegalia.

Aunque, debido a la propia clandestinidad del uso de la hormona del crecimiento en indicaciones no autorizadas, no hay estudios científicos sobre los riesgos en personas sanas a dosis supra-fisiológicas, es muy probable que haya riesgos añadidos a los antes señalados debido a la utilización de dosis muy altas, de hasta 25

UI/día (prácticamente 10 veces la terapéutica), y al uso concomitante de otras sustancias dopantes. En estas situaciones, los riesgos pueden ser totalmente impredecibles.

Medida adoptada y entrada en vigor de la misma

Esta medida mantiene y garantiza el requisito de ser un tratamiento instaurado por un especialista, en un centro con los medios adecuados de diagnóstico y seguimiento de los pacientes. A partir del 1 de Mayo, las compañías farmacéuticas que comercializan hormona de crecimiento dejarán de suministrar el producto a los almacenes de distribución tal como venían haciendo, y solo podrán distribuir producto a los servicios de farmacia de los hospitales públicos o privados, o servicios de farmacia habilitados al efecto por parte de las Consejerías de Salud de las CCAA, quienes establecerán en cada caso los procedimientos necesarios para garantizar el acceso y el control de la hormona de crecimiento a aquellos pacientes que la necesiten, bajo las condiciones de prescripción y dispensación que la ley determina.

Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 26 de abril de 2005 (Ref. 2005/09)

Como continuación de las notas informativas 2004/06 y 2004/14, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunica que el pasado 19 de abril finalizó la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de medicamentos (EMA) acerca del balance beneficio-riesgo del uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes. Los antidepresivos que se han incluido en la revisión son los siguientes: citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, mianserina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina. En España se encuentran comercializados con diversos nombres comerciales.

Las conclusiones finales del CHMP son las siguientes:

En los ensayos clínicos controlados se ha observado que el comportamiento suicida (intento de suicidio e ideación suicida) y de hostilidad (fundamentalmente comportamiento agresivo) ocurre con mayor frecuencia en el grupo de niños y adolescentes tratados con estos antidepresivos que en el grupo de los que recibieron placebo.

Estos antidepresivos no deben utilizarse en niños y adolescentes, excepto en las indicaciones terapéuticas específicamente autorizadas para cada antidepresivo en dicho grupo de pacientes.

En los casos aislados en los que, basado en una necesidad clínica individual, el médico tomase la decisión, de establecer un tratamiento para la depresión o ansiedad en niños o adolescentes con estos antidepresivos, deberá de realizarse un seguimiento estrecho ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el comienzo del tratamiento.

El tratamiento no debe de interrumpirse por el paciente o los familiares sin consultar antes con el médico, debido al riesgo de aparición de síntomas de retirada (entre ellos alteraciones del sueño, ansiedad y sensación de mareo). Cuando se interrumpa el tratamiento, la dosis debe de reducirse de forma paulatina durante varias semanas o meses.

Las conclusiones del CHMP se pueden consultar en la nota publicada por la EMEA a este respecto y corroboran esencialmente la información difundida por la AEMPS en su nota informativa 2004/14 en la que se informaba a los profesionales sanitarios de que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. La fluoxetina es el único que ha demostrado una eficacia antidepresiva

moderada en ensayos clínicos controlados, pero a día de hoy no tiene autorizada dicha indicación terapéutica. En una revisión reciente de la evidencia científica disponible, los antidepresivos tricíclicos tampoco mostraron una mayor eficacia que placebo (1).

Se recuerda que para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas, deben de seguir los procedimientos legalmente previstos (uso compasivo). En todo caso, se deberá informar a los padres o tutores legales de esta situación especial y obtener su consentimiento.

Igualmente se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de consultar la ficha técnica autorizada antes de prescribir un medicamento y de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agem-ed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

1. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D (2002). Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2. Art. No.:CD002317. DOI: 10.1002/14651858.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Coordinado por José A. González Correa
Universidad de Málaga

Complicaciones en el uso intrapleurales de fibrinolíticos

Aurora Madrid Rodríguez, Estela Pérez Ruíz, Javier Pérez Frías

Niña de 3 años de edad que acude a Urgencias por cuadro de 7 días de evolución caracterizado por fiebre, tos seca rinorrea y rechazo parcial del alimento, con decaimiento y quejido respiratorio en las últimas 48 horas. No presenta antecedentes personales y familiares de interés clínico.

EXPLORACIÓN

Al ingreso la paciente se encontraba febril (T^a 38 °C), con mal estado general, palidez cutáneo-mucosa y sensación de enfermedad respiratoria aguda con quejido discontinuo y aleteo nasal. A la auscultación cardiorrespiratoria presentaba taquipnea con importante distrés, hipoventilación y crepitantes en hemitórax izquierdo. Faringe hiperémica siendo el resto de la exploración normal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: leucocitosis con desviación izquierda, Hb 13 g/L, plaquetas 303.000 cels/ μ L; PCR 308 mg/L. Mantoux: negativo.

Pruebas de imagen: Rx de tórax: pulmón blanco en hemitórax izquierdo con desviación mediastínica hacia la derecha, compatible con condensación y derrame pleural. Ecografía torácica: derrame pleural izquierdo libre.

EVOLUCIÓN

A su ingreso se comprueba la existencia de neumonía de lóbulo superior izquierdo, llingula y lóbulo inferior izquierdo con derrame pleural asociado, comprobándose por los datos analíticos del líquido pleural -pH 6,8; Leuc 3.746/mm³ (80% PMN; 20% M); glucosa 2 mg/dl; proteínas 3,67 mg/dl; LDH 2.532 U/L; amilasa 20 U/L-. Cultivo líquido pleural: Streptococcus pneumoniae, características de empiema.

Se inicia tratamiento con cefotaxima intravenosa y se procede a drenaje pleural,

obteniéndose un total de 200 cc de líquido purulento, procediéndose a fibrinólisis intrapleurales con uroquinasa, (3 pases de 50.000 U) que no es efectiva, poniéndose de manifiesto edema de pared torácica izquierda, visualizándose en el TAC de tórax acúmulo de líquido en partes blandas con marcado enfisema subcutáneo que se extiende hasta hueco supraclavicular. Se procede a retirada de tubo de drenaje.

Ante la mala evolución clínica de la paciente y el empeoramiento de las imágenes radiológicas – pnoneumotórax y enfisema subcutáneo en pared torácica - y el absceso de pared por la extravasación de uroquinasa, se decide asociación de imipenem y toracoscopia para desbridamiento y liberación del pulmón izquierdo realizado por el Servicio de Cirugía Pediátrica.

El postoperatorio transcurre en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, precisando el mantenimiento del tubo de drenaje pleural durante siete días por persistencia de la fuga aérea. Posteriormente pasó a planta con buena evolución clínica, analítica y radiológica, persistiendo al alta un pequeño neumotórax anterior no encapsulado y colapso del lóbulo inferior izquierdo. En controles posteriores en el Servicio de Neumología Infantil se comprueba la mejoría clínica y radiológica de la paciente siendo dada de alta.

DISCUSIÓN

Una de las complicaciones más habituales de las neumonías bacterianas en niños es el derrame pleural. Los derrames pleurales requieren

Aurora Madrid Rodríguez
Médico Residente de
Pediatria
Estela Pérez Ruíz
Médico adjunto Servicio de
Neumología Infantil.
Hospital Materno-Infantil
Carlos Haya. Málaga

Correspondencia:
José A. González Correa
Depto. de Farmacología
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga
correo-e:
correa@uma.es

con cierta frecuencia la colocación de un tubo de drenaje dependiendo de parámetros del propio líquido pleural –pH < 7,20, glucosa < 40 mg/dl, LDH > 1000U/l y/o cultivo positivo- y de criterios clínicos, como el distrés respiratorio o la mala evolución. En ocasiones el drenaje pleural no es totalmente efectivo, sobre todo cuando existen tractos fibrosos o derrames loculados, siendo necesarios procedimientos invasivos como el uso de agentes fibrinolíticos a través del tubo pleural o la toracoscopia.

Uno de los agentes fibrinolíticos más utilizados es la uroquinasa, por presentar menos reacciones alérgicas que la estreptoquinasa. La uroquinasa es una proteína no antigénica derivada de la orina humana, cuyo mecanismo de acción consiste en la degradación de la fibrina convirtiendo el plasminógeno en plasmina. No existen evidencias de que la uroquinasa sea más efectiva que otros fibrinolíticos, pero sólo existen ensayos clínicos aleatorios en niños con uroquinasa, por lo cual es la más recomendada. No existen dosis bien establecidas, ni en cuanto a número de unidades, ni en cuanto a número de instilaciones, intervalo entre las mismas y tiempo de estancia intrapleural con pinzamiento del tubo de drenaje. Las dosis utilizadas oscilan entre las 10.000 y 100.000 UI, recomendándose en líneas generales entre 40.000 y 50.000 UI, no sobrepasando las 100.000 UI. Se recomienda la dilución que no sobrepase las 100.000 UI por cada 100 cc en suero fisiológico y en cantidades fractas dependiendo de la edad, en niños menores de 5 años, el volumen no debería ser superior a 50 cc.

La utilización de uroquinasa intrapleural es un procedimiento en líneas generales eficaz y seguro, pero exige personal sanitario experimentado. Existen descritos muy pocos casos de reacciones adversas y/o complicaciones, entre ellos algunas reacciones alérgicas, en un caso fatal, y hemorragias pleurales tras su uso. A pesar de ser un fibrinolítico muy seguro, debemos tener en cuenta al utilizarla que no es una sustancia inocua. Además puede ser potencialmente peligrosa en caso de fuga extrapleural con depósito subcutáneo como en el caso de nuestra paciente. La forma de administración y las cantidades por pase pueden ser de gran volumen, por ello nosotros somos más proclives a cantidades pequeñas – no superiores a 50 cc por pase – y a través de tubos de drenaje seguros y con la certeza de una correcta situación en espacio pleural. Es preferible evitar la fijación del tubo con sutura en bolsa de tabaco ya que de esta forma la punta del catéter puede permanecer de forma inadvertida en dicho espacio celular subcutáneo, y no en el pleural, acumulando allí la sustancia fibrinolítica y haciendo más difícil su temprana detección, con las consecuencias deletéreas que de ello se pueden derivar.

Eficacia de la duloxetina en la fibromialgia

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, y col.

A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004; 50: 2974-84.

La fibromialgia es una enfermedad musculoesquelética dolorosa crónica de etiología desconocida, que se caracteriza por dolores musculares generalizados que muchas veces se acompañan de cansancio, alteraciones del sueño y humor depresivo. La prevalencia de la fibromialgia en España se ha estimado en un 2,4% y es mucho más frecuente en mujeres. No es una enfermedad grave, pero se acompaña de un alto índice de discapacidad y un alto impacto en la calidad de vida.

El desconocimiento de las causas de la fibromialgia puede ser el factor más importante para justificar la ausencia de un tratamiento eficaz. De hecho, no existen fármacos que hayan sido autorizados para el tratamiento de la fibromialgia. En unos meta-análisis recientes se han analizado los distintos tratamientos que se han evaluado para esta patología. Los antidepresivos tricíclicos han sido los fármacos más estudiados y en los meta-análisis se concluía que son los más eficaces para mejorar las alteraciones del sueño, pero la eficacia era pequeña sobre otros síntomas como el cansancio, la rigidez o la sensibilidad. Sin embargo, muchos pacientes no pueden tolerar la sedación y otros efectos adversos producidos por estos fármacos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son mejor tolerados pero su eficacia en la fibromialgia es más dudosa.

La duloxetina es un nuevo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que se ha comercializado recientemente para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés y de la depresión, y que se está evaluando para el tratamiento de otras enfermedades como la fibromialgia.

En este ensayo clínico doble ciego se incluyeron 207 pacientes en 18 centros norteamericanos que cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para fibromialgia primaria. El 89% eran mujeres de raza blanca y el 38% presentaban enfermedad depresiva mayor concomitante. Se excluyeron los pacientes que no habían respondido a múltiples tratamientos farmacológicos previamente. Después de 1 semana de tratamiento simpleciego con placebo, se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con duloxetina 60 mg 2 veces al día (con un aumento progresivo de la dosis en las 2 primeras semanas) o placebo durante 12 semanas. La variable principal era la puntuación total del Cuestionario del Impacto de la Fibromialgia (FIQ de 0 a 80 puntos, de menor a mayor impacto) y la puntuación del dolor del FIQ (de 0 a 10 puntos). A las 12 semanas se observó una mejoría significativa en la puntuación total (mejoría de 5.5 puntos con respecto a placebo) pero no significativa en la puntuación del dolor, que solo mejoró significativamente en las primeras 4 semanas. Sin embargo, la tasa de respuesta, definida como una reducción del 50% de la puntuación del dolor, fue del 37.7% en el grupo de duloxetina y 16.7% en el grupo placebo. También mejoraron otras variables secundarias como la gravedad del dolor, la rigidez, la interferencia del dolor, el número de puntos sensibles, el umbral del dolor en los puntos sensibles, la impresión clínica global, la capacidad funcional y la calidad de vida. Las mujeres mejoraban en todas las variables analizadas y los hombres en ninguna, lo que se puede deber al reducido número de hombres incluidos en el estudio o a diferencias entre sexos en la fisiopatología de esta enfermedad. Los efectos benefi-

Correspondencia:

Francisco Abad
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario de la Princesa.
c/ Diego de León, 62.
28006. Madrid
correo-e:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

ciosos observados fueron independientes de si el paciente tenía síntomas depresivos o no o del grado de mejoría de los síntomas de depresión o ansiedad, lo que indica que el beneficio no depende solamente del efecto antidepresivo.

En cuanto a la seguridad, la incidencia de efectos adversos fue mayor en el grupo de duloxetina (90.4%) que en el grupo placebo (74.8%), pero no hubo diferencias significativas en la tasa de abandono por efectos adversos (18 pacientes con duloxetina y 11 con placebo). Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con duloxetina fueron insomnio, sequedad de boca y estreñimiento.

Un gran número de pacientes abandonaron el tratamiento: 36% del grupo placebo y 44% del grupo de duloxetina, lo que puede limitar la validez de los resultados. Las principales causas de abandono fueron falta de eficacia (9 duloxetina y 13 placebo) y efectos adversos (18 y 11, respectivamente).

Aunque no se conoce bien la etiopatogenia de la fibromialgia, se ha relacionado con diversas anomalías en dos neurotransmisores que intervienen en la señalización del dolor, la serotonina y la noradrenalina, lo que puede explicar el efecto beneficioso de la duloxetina y los antidepresivos tricíclicos. Estos neurotransmisores también están implicados en otras enfermedades como la depresión, la neuropatía diabética y la incontinencia urinaria de esfuerzo. En todas estas patologías se ha demostrado que la duloxetina puede mejorar la sintomatología.

En otro ensayo clínico presentado en la última reunión anual del Colegio Americano de Reumatología se incluyeron 354 pacientes que se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con duloxetina 60 mg 1 o 2 veces al día o placebo durante 12 semanas. También se observó una mejoría del dolor, de la capacidad funcional y del desarrollo de la vida familiar y social y de la calidad de vida, independientes de la mejoría de la escala de depresión.

En definitiva, la duloxetina es eficaz en el tratamiento de la fibromialgia, pero su eficacia es limitada ya que menos del 50% de los pacientes alcanzan una respuesta clínicamente relevante (reducción de más de un 50% del dolor). Aunque todavía no hay estudios comparativos, la eficacia de la duloxetina parece similar a la de los antidepresivos tricíclicos, con la ventaja de que es mejor tolerada y tiene menos riesgo de efectos adversos graves a nivel cardiovascular. Por lo tanto, algo hemos avan-

zado en el tratamiento de esta patología pero todavía no es suficiente.

Aunque algunos médicos todavía la pongan en duda, no tienen sentido seguir discutiendo sobre la existencia de la fibromialgia. Está claro que existe, puesto que muchos pacientes la padecen. Lo que tenemos que hacer es seguir investigando sobre su etiopatogenia y fisiopatología y a medida que la conozcamos mejor podremos encontrar fármacos más eficaces para tratarla. El que no dispongamos de pruebas objetivas para el diagnóstico no debe hacernos dudar de su existencia, al igual que no dudamos de la existencia de la migraña, de la neuralgia del trigémino, de la polimialgia o de la depresión, por citar algunas enfermedades que se manifiestan principalmente con síntomas subjetivos. Tampoco debemos clasificarla simplemente como una enfermedad psiquiátrica porque los estudios recientes indican que estos pacientes presentan tanto cambios psicológicos como cambios fisiológicos, que en casi todas las enfermedades van asociados. De hecho, casi todas las enfermedades físicas crónicas producen alteraciones psicológicas crónicas y viceversa. Actualmente, una de las cosas más importantes es dedicar tiempo suficiente a escuchar al paciente que va a ser el que nos va a dar el diagnóstico. El simple hecho de explicarle que no se trata de una enfermedad grave puede ayudar a controlar la sintomatología. El ejercicio físico regular también puede ser beneficioso. Esperemos que en unos años dispongamos de fármacos más eficaces.

Francisco ABAD SANTOS

XI Esteve Foundation Symposium. Nuevas oportunidades en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central

A(Bert). G. de Boer, moderador y organizador del simposio.

Este texto corresponde a la traducción de las conclusiones del simposio - reproducidas con permiso de Elsevier - y que aparecerán publicadas próximamente junto al resto de ponencias y discusiones en: de Boer AG, ed. Drug Transport(ers) and the Diseased Brain. Proceedings 11th Esteve Foundation Symposium, International Congress Series 1277. Amsterdam: Elsevier, 2005.

El XI Esteve Foundation Symposium tuvo lugar entre los días 6 y 9 de octubre de 2004 en la población gerundense de S'Agaró. Con el título *Drug Transport(ers) and the Diseased Brain* se consiguió sentar, en torno a una misma mesa, un total de 20 ponentes de 11 países distintos. Se presentaron diversas estrategias orientadas a superar las barreras cerebrales que limitan el acceso de sustancias al cerebro y que pueden tener especial interés en el tratamiento farmacológico de determinadas alteraciones del SNC como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, los trastornos de almacenamiento lisosomal o las neoplasias. Las diferentes posibilidades de penetración de productos biofarmacéuticos se discutieron partiendo de las bases fisiopatológicas de dichas barreras, incluyendo el papel de transportadores de fármacos hacia o desde el SNC que, en definitiva, determinan la especificidad y selectividad del acceso de fármacos al cerebro.

El tema del simposio se contextualizó a través de las tres primeras ponencias. Joan Abbott del *Blood-Brain Barrier Group (King's College, Londres, Reino Unido)* presentó la fisiología de la barrera hematoencefálica (BHE) y destacó que el complejo formado por la neurona y una parte del microvasculatura del cerebro en la "unión neurovascular" podría ser considerado como un tipo particular de órgano de la propia BHE. Añadió que esta "BHE multifuncional" juega un papel clave en la evolución del cerebro entendida como una red neuronal compleja e integrada, aunque al mismo tiempo constituya un problema limitando el acceso de fármacos

cuando se quieren utilizar para el tratamiento de enfermedades del SNC.

Hans Aerts del Departamento de Bioquímica Médica (*Academic Medical Center* de Amsterdam, Países Bajos) ilustró este problema para el caso particular del tratamiento de los trastornos de almacenamiento lisosomal como la enfermedad de Gaucher. Constató cómo en esta enfermedad los pacientes pueden estar suficientemente tratados de sus problemas periféricos pero, aun así, desarrollan manifestaciones neurológicas de tipo central. Michel Lemaire, que trabaja en el Departamento de Farmacocinética Aplicada a Primeras Fases de Desarrollo Clínico con productos del SNC (Novartis AG, Basilea, Suiza) planteó las prioridades y necesidades existentes en este ámbito desde el punto de vista de la industria farmacéutica. Una de las principales conclusiones de su presentación fue que cuando los estudios sobre la penetración de fármacos a través de la BHE consigan resultados positivos, se incrementarán de forma considerable las posibilidades de éxito de los programas de desarrollo de nuevos medicamentos para el SNC.

En las ponencias siguientes, tres médicos asistenciales ilustraron esta situación a través de enfermedades del SNC para las cuales en la actualidad no se dispone de tratamiento farmacológico efectivo. Jan Verlooy del Departamento de Neurocirugía (Universidad-Hospital de Antwerp, Bélgica) habló de los problemas provocados por situaciones de traumatismo, accidentes vasculares y edema cerebrales, en los cuales el tratamiento agudo debe orientarse,

A(Bert). G. de Boer
Division of Pharmacology,
Leiden/Amsterdam Center
for Drug Research,
University of Leiden. The
Netherlands.

en primer lugar, a la prevención de la inflamación. Ian Whittle del Departamento de Neurociencias Clínicas (Universidad de Edimburgo, Escocia) presentó datos que avalan que en enfermos diabéticos existe una disfunción en la permeabilidad de la BHE. Por otro lado, Stephen McQuaid del Laboratorio de Neuropatología de la Facultad de Medicina (Universidad de Queens, Belfast, Irlanda del Norte) puntualizó que la disrupción de la BHE constituye un estadio clave en el desarrollo de la esclerosis múltiple y que puede ser provocada por alteraciones en las uniones estrechas microvasculares. Por lo tanto, puede concluirse que al existir limitadas posibilidades de tratamiento en las enfermedades del SNC que presentan defecto o exceso de permeabilidad de la BHE, será realmente muy necesario disponer de nuevas tecnologías que permitan afrontar estas situaciones.

Será muy probablemente la investigación básica la que permitirá, en primera instancia, proporcionar unas bases sólidas para el empleo de estas nuevas tecnologías. Hasta el momento, se han desarrollado algunas aproximaciones orientadas al transporte selectivo de fármacos hacia el SNC partiendo de los sistemas clásicos de transporte pasivo lipofílico y basándose en el conocimiento de las propiedades dinámicas de la BHE y de la barrera hemato-cefalorraquídea (BHLCR).

El descubrimiento y la aplicación de péptidos penetrantes celulares y dominios de transducción proteica han permitido su empleo con la idea de incrementar el transporte de compuestos hidrofílicos a través de las células cerebrales. Hans Langedijk de *Pepscan Systems BV* (Lelystad, Países Bajos) habló de los péptidos derivados del virus de la peste porcina E^{ms} y demostró que la eficiencia de su transporte era dependiente de su carga. Jean-Michel Scherrmann del INSERM (Universidad París 5, Francia) demostró la aplicabilidad de vectores SynB en la liberación cerebral de agentes anticancerígenos como la doxorubicina, determinados antibióticos y fármacos peptídicos. Como estos sistemas permiten la penetración a través de cualquier célula, serán particularmente importantes para la administración local de fármacos hidrofílicos, incluyendo pequeñas moléculas y proteínas/genes.

Danica Stanimirovic del Instituto de Ciencias Biológicas (*National Research Council* de Canadá, Ottawa) presentó datos sobre otros sistemas de penetración como el anticuerpo de llama FC5 de un único dominio (*llama single domain antibody FC5*) y el FC5 pentamérico.

Éstos transmigran según su carga a través de la BHE, tanto *in vivo* como *in vivo*, proporcionando oportunidades muy interesantes de transporte de fármacos a nivel del SNC.

En otro bloque temático del simposio se profundizó en los transportadores que regulan el acceso de gran cantidad de sustancias desde y hacia el cerebro. Yuichi Sugiyama de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas (Universidad de Tokio, Japón) presentó la identificación de diversos transportadores de la BHE y de la BHLCR como los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, Oatp1a4 y Oatp1a5, y los transportadores de aniones orgánicos (Oat3). Éstos están implicados en la extracción de aniones orgánicos anfipáticos e hidrofílicos, respectivamente. El conocimiento de dichos transportadores puede contribuir a un más eficiente acceso al cerebro de determinados fármacos y a la comprensión tanto de los mecanismos de interacción farmacológica como de las diferencias interindividuales en los efectos terapéuticos y adversos de los fármacos en el SNC.

A continuación, Gert Fricker del Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (Heidelberg, Alemania), presentó datos sobre la inhibición de la glicoproteína P (Pgp, responsable de multirresistencias farmacológicas) por parte de una tercera generación de sustancias inhibitoras. Demostró que contrarrestando su efecto mediante la aplicación de nanopartículas o liposomas se podía conseguir aumentar el transporte cerebral de determinados sustratos de la Pgp.

Una técnica eficaz para silenciar genes se basa en la aplicación de pequeños RNA de interferencia (*short interference RNA, siRNA*). Hermann Lage del Instituto de Patología (Universidad Humboldt de Berlín, Alemania) discutió su aplicación en estrategias anti-MDR1/Pgp. Sin embargo, para conseguir la inhibición de la Pgp con estas técnicas, deberá encontrarse alguna solución al hecho de que en *in vivo* ni el siRNA ni los vectores de genes pueden penetrar en las células.

Por su parte, Olaf van Tellingen del Departamento de Química Clínica (*Netherlands Cancer Institute*, Amsterdam, Países Bajos) destacó la importancia de disponer de modelos experimentales correctamente validados para la evaluación del papel de la Pgp en la barrera hematoencefalicotumoral (BHET). Los datos se obtuvieron a partir de modelos de tumores intracraneales de ratones con o sin expresión de Pgp. Estos modelos han permitido estudiar, por ejemplo, la eficacia de docetaxel frente a tumores intracraneales.

También se habló de un nuevo transportador, la proteína de multirresistencia cerebral (*Brain MultiDrug resistance Protein*, BMDP), por parte de Hans-Joachim Galla del Instituto de Bioquímica (*Westfälische Wilhelms-Universität Münster*, Alemania). Esta proteína ha sido ampliamente caracterizada, mostrando ser una bomba de extracción perteneciente a la familia de transportadores ABC y de elevada expresión en la BHE.

Akira Tsuji de la División de Ciencias Farmacéuticas (*Graduate School of Natural Science and Technology*, Universidad de Kanazawa, Japón) presentó datos de la transducción del transportador PEPT1 en la BHE de ratas, por inyección carotídea de un vector de adenovirus recombinante que codifica este transportador. Con ello se consigue abrir una vía para el acceso de la bestatina, sustrato para PEPT1, al cerebro e inducir apoptosis en células de glioma.

Quentin Smith del Departamento de Ciencias Farmacéuticas (*Texas Tech University*, Amarillo, EEUU) presentó resultados sobre el aminoácido de la BHE LAT-1 de gran peso molecular, capaz de transportar fármacos anticancerígenos de reducido tamaño. Demostró que dicho transporte puede incrementarse en el cerebro de rata mediante una estructura 3-D óptima de L-metasarcolisina.

Los sistemas de transporte mediados por receptores son los más adecuados para el acceso de fármacos de gran peso molecular hacia el cerebro. Aunque Bill Pardridge (UCLA, EEUU) desafortunadamente, y en el último momento, no pudo asistir a la reunión, sus estudios quedan recogidos en el libro del simposio. Éstos muestran resultados impresionantes sobre la penetración de factores de crecimiento, genes y siRNA en el cerebro a través de la transferrina y del transporte mediado por el receptor de insulina. Dichos estudios están orientados para el tratamiento de enfermedades como el accidente vascular cerebral, el Parkinson y determinados tumores cerebrales.

Otra posibilidad para facilitar el acceso de la BHE se basa en la administración de fármacos en nanopartículas recubiertas de polisorbato-80, tal como demostró Jörg Kreuter del Instituto de Tecnología Farmacéutica (*Johann Wolfgang Goethe-Universität*, Frankfurt, Alemania). Estas nanopartículas se fijan de forma natural a la apolipoproteína-E (apo E) y apo B que son capaces de penetrar en el cerebro a través del receptor de la lipoproteína de baja densidad. Ratas con glioblastoma implantado en su cerebro y tratadas con nanopartículas de doxirubicina recubiertas

mostraron supervivencias de 6 meses, mientras que las tratadas con nanopartículas no recubiertas morían en menos de dos meses.

También se habló de la p97 (melanotransferrina), nuevo transportador proteico que se une al receptor-1 relacionado con lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein related receptor-1*, LRP-1) y que es capaz de cruzar la BHE para acceder al cerebro. Los datos que presentó Reinhard Gabathuler de *Biomarin Pharmaceutical Inc.* (Novato, EEUU) avalaban que la adriamicina unida a la p97 y administrada por vía intravenosa consigue mejorar la supervivencia de ratones con glioma intracraneal C6.

En general estas proteínas transportadoras presentan la característica común de unirse a otros receptores transportadores endógenos. Por lo tanto, pueden interferir con el transporte de sustancias endógenas o con diversas vías de señalización. Sin embargo, Pieter Gaillard de *to-BBB technologies BV* (Leiden, Países Bajos) presentó una excepción: la CRM197. Se trata de una mutante no tóxica de la toxina de la difteria que se une al factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (*heparin-binding epidermal-growth factor like growth factor*, HB-EGF), el cual carece de ligando endógeno. Además, la proteína transportadora CRM197 ya ha sido aplicada en millones de personas por su empleo en vacunas. La CRM197 unida a la peroxidasa de rábano (*horse-radish peroxidasa*, HRP) como enzima transportador, es internalizado y transportado a través de BHE *in vitro* y en cobayas se demostró su acceso al cerebro. Por esta razón, existen muchas esperanzas de que dicha molécula transportadora pueda utilizarse muy pronto en humanos para la penetración de fármacos hacia el cerebro a fin de tratar enfermedades del SNC.

Todos estos trabajos muestran que, muy probablemente en breve, se producirá un cambio importante en lo que puede ser una nueva era en el campo del acceso de sustancias al SNC, tanto de fármacos - preparados biofarmacéuticos-, especialmente los de gran tamaño, como de enzimas, siRNA y genes, para el tratamiento de enfermedades cerebrales. Si bien hasta la actualidad se han sentado las bases del conocimiento en torno a diferentes sistemas de transporte tanto *in vitro* como *in vivo*, para que estos sistemas puedan ser directamente aplicables en pacientes será necesaria la obtención de proteínas de membrana humanizadas para este propósito, incluyendo los anticuerpos.

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

Coordinado por Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

NUEVAS PERSPECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN EL SIGLO XXI

Hace unos pocos meses (Octubre 2004) aparecieron en la revista "The Economist" un artículo y un comentario sobre la batalla contra el cáncer y las nuevas terapias en perspectiva para los próximos años. Aunque estos artículos se referían especialmente a la situación de dicha enfermedad en Estados Unidos (EEUU), los comentarios pueden hacerse extensibles a España y países de nuestro entorno, por lo que creo merece la pena reseñarlos.

Fue durante los años 70 cuando se "declaró" la guerra al cáncer, dedicando una inversión millonaria (unos 70000 millones de dólares) a la búsqueda de nuevas terapias y, aunque indudablemente se ha progresado con algunos tratamientos mejorando el pronóstico de algunos tipos de cáncer, parece claro que no se ha derrotado todavía a esta terrible enfermedad. De hecho, el número de muertes por cáncer en EEUU se ha incrementado desde 163 por cada 100000 en 1971 a 194 por cada 100000 individuos en 2001, mientras que el porcentaje de muertes debidas a enfermedades cardiovasculares e ictus ha descendido.

Sin embargo, los investigadores en cáncer son optimistas en cuanto a los resultados que se van a obtener en los próximos años. Este optimismo se basa en algunos resultados que ya se están obteniendo actualmente aplicando nuevas terapias a las que nos referiremos seguidamente.

Las terapias hasta ahora en uso, se dirigían a atacar las células tumorales que se dividen incontroladamente, lo cual destruye dichas células pero también otras de rápida proliferación, lo que ocasiona efectos secundarios indeseables como náuseas, fatiga y debilitamiento del sistema inmunológico. Por el contrario, los fármacos de nueva generación

atacan sólo a las células cancerosas dirigiendo su acción principalmente a los mecanismos moleculares alterados que llevan a su multiplicación incontrolada. Un ejemplo de esto es *Glivec*, empleado en la leucemia mieloide crónica, enfermedad que se origina como consecuencia de la fusión de partes de los cromosomas 9 y 22, lo que hace que se encuentren juntos los genes *BCR* y *ABL* dando lugar a su vez a la proteína tirosina quinasa *BCR-ABL* que envía una señal a las células ordenándoles proliferar continuamente. *Glivec* se une al sitio activo de esta enzima bloqueando su actividad e impidiendo así la proliferación del cáncer.

Pero a menudo nos vamos a encontrar con requerimientos especiales para el tratamiento con estos fármacos que no eran necesarios para el empleo de las terapias tradicionales, como es la selección cuidadosa de los pacientes. En efecto, existe otra enzima tirosina quinasa, la *EGFR* que, como la *BCR-ABL*, también estimula la división celular y se encuentra presente en muchos tipos de células, pero en el 80% de los cánceres de pulmón se encuentra sobre-expresada. Su actividad es bloqueada por otro fármaco llamado *Iressa*; sin embargo sólo el 10% de los pacientes tratados muestran una respuesta contundente al fármaco. Recientemente se ha visto que estos pacientes que responden bien al tratamiento poseen una forma mutada de la enzima, mientras que los que no responden o lo hacen débilmente poseen la forma normal. Por tanto, se hace necesario identificar previamente a aquéllos pacientes que van a responder a la terapia con *Iressa*. El uso de los fármacos sólo en pacientes que respondan a ellos, evitará el fracaso de terapias en los otros pacientes, así como que se pueda rechazar en ensayos clínicos algún fármaco por no llevar a cabo su estudio en la población adecuada.

Pero, en general, cuando un cáncer es diagnosticado tiene cuatro o cinco diferentes mutaciones que ocasionan finalmente la

enfermedad. El caso antes mencionado de la leucemia mieloide crónica, que es originada por una sola mutación, no es corriente. Por lo tanto, se impone el uso de terapias de "combinación", de modo que varias mutaciones puedan ser tratadas simultáneamente con diferentes fármacos. Varios tipos de combinaciones están en uso o desarrollo actualmente, como por ejemplo la combinación de *Herceptina*, un fármaco basado en un anticuerpo que detiene la activación de una proteína receptor de superficie denominada HER-2 con los fármacos tradicionalmente utilizados en cáncer de mama, cuya acción se facilita de este modo. Otra terapia de combinación más ambiciosa es, por ejemplo, la asociación de *Avastin*, que bloquea la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos que proporcionan alimento y oxígeno al tumor) con *Tarceva* que es otro inhibidor de la EGFR, en el tratamiento del cáncer de riñón.

Sin embargo, estas terapias serían inútiles sin un diagnóstico e identificación de las dianas a que dirigir los fármacos adecuados. La tecnología más prometedora actualmente es la basada en el uso de "microarrays" que permite identificar mutaciones en genes específicos y caracterizar la actividad de numerosos genes simultáneamente.

Así pues, parece justificado el optimismo mostrado en cuanto al próximo futuro de la lucha contra el cáncer, aunque habrá que cambiar la mentalidad actual que clasifica a los tumores según el tejido al que afecta por otra que los clasifique según qué gen o genes están alterados. Por ejemplo, el gen B-RAF (una de las dianas más prometedoras) origina una proteína que se sobre-expresa en el 80% de los melanomas pero también en el 20% de los cánceres de colon y recto.

Si miramos al desarrollo de nuevas terapias durante los próximos 5 años, se presenta en el horizonte el uso de anticuerpos dirigidos a proteínas presentes en tumores o simplemente que transporten hasta una diana específica un fármaco determinado. También se estudia estimular el sistema inmune mediante el uso de vacunas, de manera que "ataque" al tumor como si fuera un cuerpo extraño o también modificar adenovirus que maten a las células cancerosas.

Confiemos en que todas estas nuevas terapias y métodos sofisticados de diagnóstico nos lleven efectivamente durante la próxima década, si no a derrotar definitivamente al cáncer, sí a

disminuir drásticamente el número de sus víctimas.

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando

UN FÁRMACO OBTENIDO A PARTIR DE CÉLULAS MADRE ENTRA EN LA FASE II DE ENSAYOS CLÍNICOS

La FDA estadounidense ha aprobado recientemente la revisión del fármaco Prochymal, perteneciente a la compañía farmacéutica Osiris Therapeutics Inc. por el procedimiento acelerado. Este procedimiento se justifica para fármacos que presenten expectativas en el tratamiento de enfermedades que amenacen la vida y permite remitir los avances de la investigación a la Agencia conforme se vayan produciendo. La novedad en este caso consiste en que el fármaco es un producto derivado de células madre, lo que coloca a la compañía a la cabeza del desarrollo de este tipo de medicamentos, pudiendo estar comercializado para el 2007. Se han invertido 12 años y unos 50 millones de dólares hasta el momento en el producto, que se presenta lleno de posibilidades terapéuticas y, por el momento, con pocos efectos adversos, como se demostró en la fase I de los ensayos clínicos.

Prochymal está indicado en el tratamiento del rechazo agudo contra el trasplante de médula ósea, que se utiliza en casos de cánceres sanguíneos como la leucemia. El trasplante hoy día requiere del tratamiento conjunto con inmunosupresores muy agresivos y la mitad de los pacientes rechazan el trasplante, lo que puede llevarles a la muerte. Además, suelen producirse alteraciones hepáticas, desprendimiento de la piel y diarrea sangrante. Estos efectos se producen porque los linfocitos T presentes en el trasplante reaccionan contra las células del hospedador, pudiendo llevarlo al fallo multiorgánico.

El mecanismo de acción de Prochymal se basa en la modulación de la activación de estos linfocitos T, mediante la normalización de los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias.

La compañía destaca como principales ventajas de su producto:

1. El mecanismo de acción es dirigido, específico, adaptable y con escasos efectos adversos, ya que está basado en células y sus productos naturales.

2. Reducirá la necesidad de inmunosupresores potentes, evitando las infecciones oportunistas.
3. El propio trasplante combatirá la leucemia.
4. Se ha observado la capacidad de las células de migrar y de reparar tejido dañado por la enfermedad (por ejemplo, la pared intestinal que puede estar severamente dañada).

Además de estas indicaciones, se prevé que el producto podrá ser usado para tratar la enfermedad de Crohn, reparar el daño cardíaco y prevenir la artritis.

Juan Milla
Instituto Teófilo Hernando

LA VACUNA TA-NIC, UNA NUEVA ESPERANZA CONTRA LA ADICCIÓN AL TABACO

La empresa farmacéutica británica Xenova ha desarrollado una vacuna que puede ayudar a los adictos al tabaco a dejar su vicio. La vacuna, que tiene el nombre de TA-NIC, procede de la toxina colérica (toxina B) en una forma recombinante (rCTB) acoplada a una molécula de butirato de nicotina. Actúa activando la producción de anticuerpos contra la nicotina, lo que hace que la molécula sea interceptada en su camino hacia sus receptores específicos, una vez que se produce una disminución de las concentraciones de nicotina en el cerebro producidas por el tabaco. De esta manera se pretende abolir el círculo adictivo entre el acto de fumar y la gratificación producida por la

nicotina. Se anunciaron recientemente datos preliminares tras 12 meses de un estudio clínico de fase I con la TA-NIC. El estudio se hizo con 60 sujetos divididos en 3 bloques, cada uno con 20 fumadores. Cada grupo de 20 fumadores fue subdividido en un grupo placebo y otro tratado con una dosis de la vacuna TA-NIC. Las dosis empleadas en los tres subgrupos fueron 50, 250 y 1000 µg, administradas intramuscularmente en las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 12 y un refuerzo en la semana 32. La vacuna se mostró segura y tolerable tras 12 meses desde su aplicación. El número de fumadores que declararon haber dejado el tabaco en los grupos TA-NIC fue significativamente mayores que en el grupo placebo. Mientras que 1 de los 12 sujetos de los grupos placebo (8 %) dejó de fumar, 3 de 16 en un grupo (19 %) y 6 de 16 (38 %) en los otros dos grupos tratados con TA-NIC dejaron de fumar. Además de eso, hubo un aumento significativo en los intentos de dejar de fumar en los participantes que recibieron el TA-NIC (95 %) comparados con los que recibieron el placebo (73 %). El estudio además permitió seleccionar la dosis de 250 µg para las fases II y III de los estudios clínicos con la vacuna. Tras estos resultados, la empresa Xenova espera empezar los estudios de fase II este año y obtener ya datos preliminares de esta fase en 2006. En el mundo hay 1,3 billones de fumadores y apenas 3-6 % de los que 10 intentan consiguen dejar de fumar. Estos resultados prometedores pueden significar que en un futuro próximo los fumadores tengan una ayuda farmacéutica eficaz para dejar el tabaco.

Angelo da Rosa
Instituto Teófilo Hernando

Don Rafael Méndez Martínez

Juan Tamargo Menéndez.

Cuando me pidieron que realizara una semblanza de D. Rafael Méndez Martínez me vinieron en tromba los viejos recuerdos de mi estancia en México, allá por 1975. Fue entonces cuando tuve la suerte de conocerle, de la mano de su discípulo predilecto y gran amigo mío, el Prof. Gustavo Pastelín, quien ha ocupado a la muerte del maestro la dirección del Departamento de Farmacología en el Instituto de Cardiología de México. Yo trabajaba por entonces en el Instituto Politécnico Nacional de la ciudad de México, pero vivía en la Colonia Roma, muy cerca del viejo Instituto de Cardiología, donde ejercía su magisterio y vivía D. Rafael. Así que pronto Gustavo se encargó de que el "gachupín" que había llegado a México conociera al "maestro".

Quiero advertir al lector que tengo que glosar una figura inigualable de la farmacología española, al único farmacólogo español que durante los años 60-80 era citado por los dos libros de texto más famosos de entonces: el Goodman & Gilman's y el Drill's. Pero D. Rafael Méndez no solo fue un científico a carta cabal, sino también una persona erudita, inteligente, buena, sincera, gran conversador y aunque no esté bien visto reconocerlo, un español orgulloso de serlo desde su exilio en México. También tengo que hablar del personaje político, pues D. Rafael jugó un papel importante en la Guerra Civil española. Pero sé que en esta glosa de su figura me va a acompañar su recuerdo, porque yo tuve la gran suerte de que D. Rafael me distinguiera con su amistad, que renovaba cada vez que venía a su vieja España.

LOS PRIMEROS PASOS

D. Rafael nació en Lorca (Murcia) el 19 de enero de 1906. Entre los recuerdos de su infancia recordaba que jugaba a las canicas y al toro y "comía naranjas cuando era la cosecha, no como ahora que se pueden comer todo el año". Era el menor de 5 hermanos. Los dos primeros estudiaron en Madrid, uno medicina y otro farmacia, mientras que para los otros dos la familia no dispuso de suficiente capacidad financiera y se quedaron como auxiliares de los negocios de su padre. Rafael realizó sus estudios de primaria con los Hermanos de las escuelas Cristianas,

pero estudió el Bachillerato en Lorca bajo la dirección de Don Mónico, el maestro del pueblo, debiendo desplazarse en junio y septiembre al Instituto de Segunda Enseñanza de Murcia para examinarse de bachillerato. Para recorrer esos 62 kilómetros, D. Rafael se levantaba a las 5.30 de la mañana y conseguía llegar a la capital poco después de las 11. Tras realizar en 4 años los 6 años de bachillerato, su padre decidió que su hijo pequeño, que por entonces tenía 15 años, se fuera a estudiar a Madrid. Ya en la capital, cursó algunos estudios en el colegio de San Miguel sito en la vieja calle de Las Torres.

A los 15 años entra en la Facultad de Medicina, lo que le obliga a dejar dicho colegio y a trasladarse a una casa de huéspedes sita en la Plaza de Herradores, muy frecuentada por estudiantes murcianos. Aunque se encontraba enfrente del clásico restaurante Botín, D. Rafael reconocía que los "lechoncitos no fueron accesibles a su economía hasta pasados muchos años". Acabó la carrera de Medicina en junio de 1927, dos meses antes de cumplir los 21 años, justo la edad a la que su padre había aprendido a leer.

EL PASO DE D. RAFAEL POR LA UNIVERSIDAD: SU ENCUENTRO CON LA FARMACOLOGÍA Y LA FISIOLÓGÍA

De sus primeros meses en la Facultad recuerda que se encontró con una "juventud mal preparada, poco estudiosa, reflejo de la situación del país de la despreocupación y el atraso". De su primer

Correspondencia:
Juan Tamargo Menéndez
Catedrático de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad Complutense,
28040 Madrid

curso recordaba la figura de D. Santiago Ramón y Cajal, del que recordaba que sus alumnos “no sabíamos muy bien en que consistía el Premio Nobel ni por que se lo habían dado”. Sin embargo, reconoce que fue subyugado por la figura de un nuevo catedrático, corpulento, con marcado acento canario que se había formado en Leipzig (Alemania) y a quien conoció una fría y luminosa mañana a fines de 1922, mientras hacía sus oposiciones a la cátedra de fisiología de Madrid. Se trataba de D. Juan Negrín, quien por la mañana trabajaba en la cátedra y por la tarde y hasta bien entrada la noche dirigía el laboratorio de fisiología de la Junta de Ampliación de Estudios.

Poco después, al cursar el tercer año, conoció, gracias a su hermano médico, a D. Teófilo Hernando. Señalaba D. Rafael que “la carrera de un hombre de ciencia empieza cuando entra a formar parte del equipo humano de un maestro al que se ha venido admirando por su saber y su personalidad”. Y eso fue lo que le sucedió a él. El recuerdo de D. Rafael de su maestro no puede ser más entrañable. “Encontré en Hernando el cariño que cualquier joven anhela para su correcta inducción. A la vez que la farmacología y terapéutica de entonces, D. Teófilo, enseñaba, además, comprensión, amor, liberalismo y hasta buenas maneras”. ¿Qué discípulo hablaría hoy así de su maestro? Al oír estos comentarios de D. Rafael sobre el maestro no puedo dejar de sonreír al ver que ya

“A la vez que farmacología y terapéutica de entonces, Don Teófilo hernando enseñaba, además, comprensión, amor, liberalismo y hasta buenas maneras!”



Figura 1 | Figura 1. D. Rafael Méndez a su llegada a México.

por entonces valoraba las buenas maneras, él que siempre fue un caballero en su forma de ser y de vestir *Figura 1*. Por entonces, los ayudantes de D. Teófilo eran Dámaso Gutiérrez y Tomás Alday; este último trabajaba por las tardes en el laboratorio de Fisiología de la Junta de Ampliación de Estudios que dirigía Juan Negrín en la Residencia de Estudiantes, donde realizaba valoraciones de la digital en corazones de rana y de gato. A los más jóvenes debo recordarles que a mí me tocó estudiar las famosas “unidades gato” en mis años de estudiante en Valladolid.

En 1923, cuando cursaba tercer año de carrera empezó a trabajar en el laboratorio de D. Teófilo, en el que el alumno interno era el Dr. Benigno Lorenzo Velázquez. Al acabar éste su internado, D. Rafael obtuvo la plaza de alumno interno de Farmacología por oposición, plaza que ocupó entre 1926 y 1928, fecha en la que leyó su Tesis Doctoral. Sus primeros trabajos versaron sobre la valoración del ácido clorhídrico y la pepsina en el jugo gástrico de los enfermos de estómago de la consulta de D. Teófilo en la Facultad de San Carlos de Madrid, resultados que fueron publicados en forma de abstracto en las Memorias Médicas publicadas en Sevilla en 1924. Entre 1927 y 1930 fue becario de la Junta de Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas. En 1930, a su vuelta de Inglaterra fue promovido a los cargos de Profesor Auxiliar de Farmacología de la Universidad de Madrid y a Jefe de la Sección de Farmacología del Instituto de Farmacología.

En 1934, con tan sólo 28 años, obtuvo por oposición la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de Cádiz, que dependía de la Universidad de Sevilla. El tribunal a la sazón lo presidía D. Teófilo Hernando y entre los vocales se encontraban Juan Negrín y Benigno Lorenzo Velázquez (quien ya era catedrático de la Universidad de Zaragoza). En 1935, tras fallecimiento de su titular (D. Emilio Muñoz Rivero), ocupó por traslado la cátedra de Sevilla.

Cuando ganó la cátedra sus amigos de la Residencia de Estudiantes, entre los que estaban Federico García Lorca y Armando Muñoz Calero, le ofrecieron una cátedra a la que siguió una visita al cabaret Alcázar, donde montaron tal algarabía y trifulca que acabaron todos en la comisaría y en el juzgado de las Salesas; el juez de guardia, al conocer los motivos de la fiesta les echó una filípica y sonriendo les mandó a dormir a la Residencia.

DE LA RESIDENCIA DE ESTUDIANTES Y LAS AFICIONES DE D. RAFAEL

D. Rafael ansiaba vivir en la Residencia de Estudiantes, algo muy difícil de conseguir por entonces. Pero una vez más fue la mano de D. Teófilo, quien consiguió que fuera aceptado en dicha Institución, siendo instalado en el pabellón conocido como el mote del *Transatlántico*. Por entonces impartían clases en la Residencia personalidades como Juan Negrín, Pío del Río Ortega o Antonio Medinaveitia.

En los 12 años que pasó en la Residencia D. Rafael conoció a Severo Ochoa, a su gran amigo Luis Buñuel y a Federico García Lorca, quien le dedicó uno de los poemas de su *Romancero Gitano*, así como a otros jóvenes investigadores como José María del Corral, José Puche, Ramón Pérez Cirera, José García Valdecasas, Francisco Grande Covián, Pedro Barreda, Isaac Costero, José Manuel Rodríguez Delgado, Miguel Catalán o Salvador Velayos. Sin embargo, reconoce que no sintonizó nunca con Salvador Dalí.

D. Rafael fue también un gran amigo de toreros famosos como Ignacio Sánchez Mejías, Manolo Maera, Pepe "el Algabeño" y Joaquín Rodríguez "Cagancho" *Figura 2*. A ello le ayudó su hermano mayor, Pepe, "un comerciante bastante afortunado" que regentó varias plazas de toros en las provincias de Murcia y Almería. Por aquel entonces, D. Rafael era también un enamorado del cante jondo, disfrutando muchas noches con el cante del Niño de Mairena. Sin embargo, con el paso de los años D. Rafael reconoció que ninguna de las dos aficiones le gustaban tanto como antes, quizás por su separación de España y la "sofisticación" de los toreros, las corridas y del cante. "Antes los toreros bebían vino de Jerez y ahora beben coca-cola. Igual sucede con los flamencos, si es que queda alguno auténtico".

ESTANCIAS EN EL EXTRAJERO

D. Rafael tuvo una sólida formación en Farmacología al lado de algunas de las más importantes figuras europeas de su época. Un buen día de finales de mayo de 1927, cuando estaba acabando la licenciatura, D. Teófilo le habló de la conveniencia de pasar el verano en algún laboratorio del extranjero, a la vez que le sugirió "explotar la cantera inglesa", ya que hasta entonces todos los españoles iban a formarse a Alemania. En 1927 y gracias a la ayuda de sus padres, ya que D. Teófilo no pudo conseguir los fondos, D. Rafael se trasladó a Edimburgo, donde trabajó con Alfred Joseph Clark, el creador de la farmacología cuantitativa. Fruto de esta estancia fue su primer trabajo



Figura 2 | Don Rafael y el torero Joaquín Rodríguez "Cagancho" en Buenos Aires (1952).

"Antagonism of adrenaline by ergotamine" publicado como único autor en el *J Pharmacol Exp Ther*. D. Rafael reconoce que al ver esta publicación se quedó estupefacto, ya que él no había puesto el título ni había escrito una sola línea del mismo. En 1828 tuvo que cumplir el servicio militar y en 1929 volvió a Edimburgo con una beca de la Academia Médico-Quirúrgica, lo que se tradujo en otro trabajo ("The mechanical and electrical response of the frog's heart") publicado con JT Bogue en el *Journal of Physiology* de Londres. De Edimburgo se trasladó a Berlín, donde trabajó con otras dos figuras de la farmacología alemana, Paul Trendelenburg y Otto Kraye, a la vez que compartía habitación con su amigo Severo Ochoa. En 1932 volvió a Londres, donde trabajó durante 2 meses bajo la dirección de J.H. Burn, otro maestro de la farmacología inglesa.

D. RAFAEL MÉNDEZ, EL POLÍTICO

D. Rafael reconoció muchas veces "que no era político, ni lo iba a ser jamás y que su intervención en la política fue accidental, única y exclusivamente por haber sido hombre de confianza de Negrín". De hecho, y aunque ingresó en la Agrupación Socialista Madrileña a fines de 1929, poco después de que lo hiciera Juan Negrín, D. Rafael afirmaba que "él no tomó parte en ninguna otra actividad política hasta que estalló la guerra civil". El 4 de septiembre de 1936 cambió el Gobierno y D. Juan Negrín le dijo "¿Ya sabe lo del nuevo Gobierno?. Rafael vamos a Hacienda". Pocas horas después, el maestro había dejado de ser el ilustre fisiólogo y se había convertido en Ministro y había nombrado a D. Rafael secretario del Ministerio de Hacienda.

Fue por entonces cuando D. Rafael hubo de realizar numerosos viajes (a Orán, París, Nueva York) y dispuso de cuentas que en aquel

Fruto de su estancia con Joseph Clark en Edimburgo, publicó su primer artículo en el *J. Pharmacol. Exp. Ther.* sobre antagonismo de la adrenalina por la ergotamina

entonces podrían tildarse de exorbitantes (de “muchos millones de francos” como él mismo reconocía) en distintos bancos internacionales. Su objetivo era realizar la compra de armas y municiones, camionetas, ambulancias, aviones (que nunca consiguió) y otro material auxiliar para el Gobierno de la República y financiar los gastos del reclutamiento de las brigadas internacionales. A título anecdótico, fue en Nueva York donde D. Rafael y Earl Bowder bautizaron como Brigada Lincoln a los combatientes americanos que participaron en nuestra contienda civil. Años después de acabar la guerra civil española, D. Rafael calculó que las cantidades que habían figurado a su nombre en diversos bancos europeos y americanos alcanzaba la increíble cantidad de 75 millones de dólares del año 1936.

Walter B. Cannon ayudó a Don Rafael a encontrar un puesto de trabajo junto a Otto Kraye, en la Universidad de Harvard, en donde estuvo entre 1939 y 1943

Poco después y aunque D. Rafael le dijo a Negrín “no D. Juan no, déjeme por favor donde estoy”, fue nombrado Director General de los Carabineros, puesto que antes de la guerra ocupaban generales del ejército. Tras dejar este puesto fue nombrado Subsecretario de Gobernación, un puesto desde el que coordinaba la policía, los servicios de información y los guardias de asalto. En 1938, Manuel Irujo, que en aquel momento era el Ministro de Justicia, casó a D. Rafael con una alumna suya del curso 1934-35, muy católica, Angela Herrera Recalde, actuando como testigos del acto Juan Negrín e Indalecio Prieto.

Al finalizar la guerra civil, D. Rafael abandona España, pasa a Francia y se dirige a París, donde le esperaban su mujer y su primer hijo, Rafael. Pero, de nuevo, el destino le jugó una mala pasada y, de repente, fue nombrado cónsul de la República en Perpiñán, donde le tocó vivir el éxodo de los republicanos a Francia. Cuando por fin llegó a París, D. Rafael era un exilado, sin trabajo y sin dinero en el bolsillo. Como el propio D. Rafael reconocía “no me hizo Dios para seguir el camino de la política y mucho menos para tener conciencia de lo que son el dinero y el poder, fuente de tantos males”.

LA AVENTURA AMERICANA DE D. RAFAEL

En 1939, y ante la perspectiva de su deportación a España por parte del gobierno francés, la familia Méndez emigra a Nueva York, desde donde empezó a escribir cartas solicitando trabajo a diversas universidades y compañías farmacéuticas, pero todas las respuestas que recibía eran negativas. Cuando ya pensaba en volver a emigrar, quiso la suerte que se encontrara con Walter B. Cannon, profesor de fisiología en la Universidad de Harvard,

a quien había conocido en 1930 en Alemania, que prometió ayudarlo. ¡Y vaya si lo hizo! Tan pronto como le habló de la situación de D. Rafael a su viejo profesor Otto Kraye, que el año anterior había sido nombrado Catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, éste no dudó en ofrecerle un puesto de Investigador Asociado (Research Associate) e Investigador en esa Universidad, donde trabajaría entre 1939-1943. Allí conoció a Arturo Rosenblueth, uno de los investigadores mexicanos más brillantes, quien describió los modelos clásicos de las arritmias por reentrada, a Gordon K Moe, uno de los más brillantes electrofisiólogos cardíacos americanos del siglo XX y a Earl Wood, un famoso hemodinamista, quien había descrito por vez primera las curvas de dilución y otras técnicas para el diagnóstico de enfermedades cardíacas. En la figura 3 se observan a los Drs. Kayer y Méndez, así como a los Dres. Alfred Farah y Gordon Moe, quienes escribieron los capítulos de farmacología cardiovascular en varias ediciones del Goodman & Gilman.



Figura 3 | Reunión en Isla Amelia. En la primera fila y de izquierda a derecha están Alfred Farah, Rafael Méndez, Otto Kraye y Gordon Moe. Farah y Moe escribían los capítulos de farmacología cardíaca en varias ediciones del libro de Goodman y Gilman.

En 1943, recibió una oferta para ocupar el puesto de Associate Professor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Loyola de Chicago. Cuando D. Rafael se entrevista con el padre Mahler, el jesuita que regía por entonces el centro, lo primero que le cuenta es su historia política reciente, advirtiéndole que podría ser tildado de acoger en su institución “a un perseguido por el Gobierno español”. La respuesta del padre Mahler fue bien clara. Le indicó que los jesuitas “estaban informados de su persona y su labor en Harvard, pero ellos le contrata-

Trabajó en el Instituto Nacional de Cardiología de México desde 1946 hasta 1983, año de su jubilación

Entre 1948 y 1961 describió de forma magistral el mecanismo de acción de los digitalíticos sobre el corazón

ban para enseñar farmacología. Cada uno tiene su historia y sus creencias, lo cual no tiene nada que ver con la enseñanza técnica ni con la investigación". Toma posesión de su nuevo cargo académico, pero en 1945, cuando estaba a punto de convertirse en Catedrático de Farmacología, un cáncer le arrebató a su mujer, quedando al cargo de sus dos hijos, Rafael de 6 años y María de dos. Esta desgracia marca de forma decisiva a D. Rafael, quien no se encuentra cómodo en los Estados Unidos. Ello coincide con las noticias que le llegan de su amigo Arturo Rosenblueth, quien en 1944 había vuelto a México y ocupaba el puesto de Jefe de Fisiología en el recién creado Instituto Nacional de Cardiología (INC), el primero del mundo en su género. Y Arturo Rosenblueth le tonta con la posibilidad de trabajar con él en México. Como reconoce el propio D. Rafael *"luchaba mi mente en confusión sobre el hecho, que consideraba negativo de abandonar mi prometedora carrera científica y académica en Estados Unidos contra una vida más amable y afectiva en México"*. Es este momento de amargura y de indecisión el que aprovecha el inteligente doctor Ignacio Chávez, director del INC de México, para convencer a D. Rafael de que se incorpore en su centro *Figura 4*. ¡ Que gran éxito para el INC y qué pérdida para la farmacología española que perdía definitivamente a su investigador más brillante de aquel entonces ¡.

D. RAFAEL EN MÉXICO

En marzo de 1946, D. Rafael y sus hijos emprendieron el viaje definitivo a México, donde iba a desarrollar su febril actividad investigadora durante 40 años. Rápidamente se integró en su nueva patria (se naturalizó mexicano en 1949) *"arropado cariñosamente por mis nuevos amigos mexicanos"*. Entre 1946 y su jubilación en 1983 fue el Jefe del Departamento de Farmacología del INC, Profesor de Farmacología de la División de Estudios Superiores de la recién creada escuela de Graduados de la Universidad Nacional Autónoma de México (1947-1969) y Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de México (1969-1990), miembro del Cuerpo Consultivo del INC (1954), consultor del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico nacional (desde 1972), miembro del Consejo de Investigación Médica de la Secretaría (ministerio) de Salubridad y Asistencia (desde 1972), Jefe de la División de Investigación del INC (1975-1983) y Director de la División de Investigación del mismo (1983-1985).

Como reconocía en sus memorias, *"en México solo he encontrado amistad y cariño"*. A ello contribuyó su nuevo matrimonio en 1955 con



Figura 4 | Reunión en el Instituto de Cardiología de México. De izquierda a derecha aparecen los doctores Jorge Soní, Ignacio Chávez (Director), Rafael Méndez y Mendoza.

Marga Blanco Aguinaga, fruto de cuya unión nacería su tercer hijo, Juan Pablo. D. Rafael reconocía que en el INC había podido elegir libremente a sus discípulos, había podido adquirir todo el material que había solicitado y le habían permitido exponer sus resultados científicos en diversos países de América y Europa. *"No puedo culpar al ambiente ni a los medios, yo he sido el único factor limitante"*.

Sin embargo, a lo largo de estos años D. Rafael siguió ejerciendo una opinión crítica de los defectos que encontraba en México entre sus múltiples amigos mexicanos, y los de sus propios compañeros de exilio, *"pero saben que lo hago con la lealtad a la nación que me acogió, como lo hacía en España, porque todos los países y sus ciudadanos tienen virtudes y defectos, más acusados, naturalmente, en unos países que en otros"*.

En 1978 recibió el Premio Nacional de Ciencias, la mayor distinción que el Gobierno mexicano otorga a un hombre de ciencia. Por último, en 1985, cuando ya estaba jubilado, el Ministro de Salud, Guillermo Soberón, le nombra Coordinador General de los 10 Institutos Nacionales de Salud de México. Recuerdo que ese mismo año vino D. Rafael a Madrid y cuando me habló de su nombramiento le felicité, a lo que me contestó: *"no se, no se si deberé aceptar, porque mire Vd. Juan, yo ya estoy jubilado"*. Sin embargo, yo le recordé lo que todos sabíamos, que él era una de las pocas figuras incontestables en México y su prestigio personal y moral le convertían en la persona de referencia idónea para aunar las ramas desgajadas del panorama científico mexicano. El tiempo me dió la razón.

D. RAFAEL COMO INVESTIGADOR

La actividad investigadora de D. Rafael estuvo centrada en el estudio de los mecanismos de acción de los fármacos que actúan sobre aparato cardiovascular. Desde que en 1942 empezara a estudiar los efectos cardíacos de los derivados

del veratrum y de diversas lactonas insaturadas en el corazón de rana (Kramer y Méndez. *J Pharmacol Exp Ther* 1942), centra su actividad en dos temas: el análisis de las acciones cardíacas de los digitálicos y los mecanismos implicados en la fibrilación auricular.

Entre 1948 y 1961 describe de forma magistral que las acciones electrofisiológicas cardíacas de los digitálicos son la resultante de tres acciones: el aumento del tono vagal, la inhibición (a dosis bajas) o la estimulación (a dosis altas) del tono simpático y una acción directa cardíaca. Describe por vez primera las acciones de los digitálicos sobre la frecuencia cardíaca, velocidad de conducción y los periodos refractarios intracardiacos *Tabla 1*. El hallazgo de que la digoxina prolonga el período refractario del nodo aurículo-ventricular a concentraciones a las que no modifica los periodos refractarios auricular y ventricular ha sido la base de la utilización de la digoxina para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Posteriormente, siguió analizando los mecanismos implicados en los efectos tóxicos cardíacos, gastrointestinales y centrales de los digitálicos y analizó las acciones de nuevos digitálicos en un intento de acelerar la aparición de sus efectos cuando se administraban por vía y de reducir su cardiotoxicidad.

Pero D. Rafael también realizó investigaciones importantes sobre la génesis de las arritmias cardíacas (con especial atención a la fibrilación auricular), el mecanismo de acción de algunos antiarrítmicos (procainamida, disopiramida, ajmalina) y de los beta-bloqueantes, las acciones de diversos fármacos sobre la circulación coronaria y la regulación autonómica cardíaca. Además, además propuso la utilización de los antihistamínicos H1 (antistina) como fármacos antiarrítmicos del grupo I.

Sus trabajos se publican en revistas tan prestigiosas como el *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *European Journal of Pharmacology*, *Life Sciences*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Internationales de Pharmacodynamie*, *British Journal of Pharmacology*, *Circulation Research* o el *Annual Review of Pharmacology* y, por supuesto, en los Archivos del INC de México. Para finalizar, desearía recordar que ningún investigador español ha sido citado tantas veces en el *Goddman & Gilman* como D. Rafael Méndez.

Tabla 1 | Acciones electrofisiológicas cardíacas de los digitálicos

- Disminuyen la frecuencia cardíaca
- Acortan el periodo refractario auricular y ventricular
- Prolongan el periodo refractario a través del nodo aurículo-ventricular
- Aumentan el tono vagal, disminuyen el tono simpático y una acción directa
- Disminuyen la velocidad de conducción intraauricular, intraventricular y a través del nodo aurículo-ventricular.
- Aumentan la frecuencia de los marcapasos ectópicos

Durante estos 40 años formó una pléyade de colaboradores, algunos de los cuales son ilustres farmacólogos y fisiólogos: Jorge Aceves, Carlos Méndez, David Erlich, Emilio Kabelá, Gustavo Pastelín o José Jalife. Pero, como español creo que D. Rafael, hizo algo mucho más importante. Abrió su corazón, su casa y sus amistades para acoger y hacernos más feliz la estancia en México a todos los españoles que tuvimos la suerte de formarnos en ese país. Por su casa pasaron muchos jefes de Servicio de Cardiología españoles: Isidoro Mínguez, Manuel Artaza, Miguel Iriarte, Miguel Gil de la Peña, Joaquín Márquez, Leandro Plaza, Atilano Sánchez, Francisco Navarro, José Antonio Ruipérez, Bernardo Nadal, Félix Malpartida, José Eizaguirre, José Saenz de Buruaga, Ramón Arcas y yo mismo. Todos nos consideramos sus discípulos, ya que para todos nosotros fue un maestro amable y un entrañable consejero y amigo.

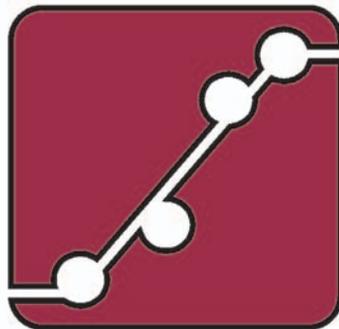
LA VUELTA A ESPAÑA

El 24 de junio de 1963, y gracias a los buenos oficios de Fraga Iribarne, a quien consideraba su amigo y que un año antes había sido nombrado Ministro de Información y Turismo, el Consejo de Ministros presidido por Franco olvidó los "*delitos financieros de D. Rafael*" y se le permitió volver a España. La excusa fue dictar 3 conferencias sobre medicaciones cardioactivas que le había propuesto D. Benigno Lorenzo Velázquez. El epílogo de estas conferencias lo hizo D. Teófilo Hernando, quien realizó un cariñoso elogio de su viejo discípulo. A su vuelta a México fue recibido con muy duras críticas por parte de sus ex compañeros exilados del Partido Socialista Español, a lo que D. Rafael respondió que una frase que iba a repetir muchas veces a lo largo de los años "*yo lucho por conseguir que los españoles vivan en paz*".

Desde entonces volvió muchas otras veces a su España, donde sus amigos disfrutábamos de su amena charla. Estas venidas fueron jalonadas de numerosos premios y distinciones, entre los que destaco la Gran Cruz de Isabel la Católica (1981), el Premio de la Fundación Rodríguez Pascual (1982), el doctorado Honoris Causa por la Universidad de Murcia (1982) y el nombramiento como hijo predilecto del pueblo de Lorca (1983) y se le dió su nombre a un colegio Mayor de la Universidad de Murcia y al Hospital Comarcal de Lorca. El 31 de mayo de 1990 se le nombró hijo predilecto de la Región de Murcia (1990). Poco después, el 23 de marzo de 1991, cuando preparaba un nuevo viaje a su tierra natal, D. Rafael nos dejó para siempre, aunque su recuerdo persiste en todos los que no podemos olvidarle.

AGRADECIMIENTOS

Las fotos son una cortesía del Prof. Gustavo Pastelín. Los entrecomillados del texto proceden del libro *Camínos Inversos* publicado por Rafael Méndez en 1987 en México (Ed. Fondo de Cultura Económica).



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Congresos

CONGRESOS

2-8 Julio, 2005

2005 3rd International Summer Course in Neuropharmacology under the auspices of EPHAR "The Therapy of Neurodegenerative Disease: Molecular and Pharmacological Basis", Catania, Italia,

http://www.medeacom.com/summers_program.htm

20-23 Julio

Joint International Meeting of The Physiological Society, UK and FEPS, Bristol Gran Bretaña

<http://meetings.physoc.org/bristol/index.asp0-23,2005>, Bristol, United Kingdom

15-18 Septiembre 2005

XI Congreso Sociedad Española de Neurociencia. Torremolinos, Málaga

<http://www.congresoneurocienciamalaga2005.com>

18-20 Septiembre, 2005

3rd James Black Conference: "Pharmacological Insights & Therapeutic Targets in Heart Failure". Christ Church College, Oxford, UK

<http://www.bps.ac.uk/meetings/index.jsp#3JB>

27-29 Septiembre 2005

Safety Pharmacology Society Annual Meeting Mannheim, Germany

<http://www.safetypharmacology.org/meeting.html>

17-21 Septiembre 2005

European Respiratory Society Meeting, Copenhagen, Dinamarca

http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id_dossier=8400&id_langue=3.

17-19 Octubre 2005

International Society of Pharmacovigilance - ISoP 2005 Manila, Philippines

<http://www.vasia.com/psecp>

2-4 Noviembre 2005

II Simposio Internacional de Ataxias Hereditarias y otras Neurodegeneraciones. Holguin, Cuba

http://www.ataxiacubana.sld.cu/simposio_es_bienvenida.htm uín, Cuba

9-11 Noviembre 2005

15th Neuropharmacology Conference, New Perspectives in Neurotransmitter Transporter Biology, Washington, DC, USA

<http://www.neuropharmacology-conference.elsevier.com/>

21-25 Noviembre 2005

VI Congreso de la Sociedad Cubana de Farmacología Santiago de Cuba

<http://www.scf.sld.cu/html/congreso/espanol/congreso2005.htm>

24-26 Noviembre 2005

11th Scientific Symposium of the Austrian Pharmacological Society (APHAR) Joint Meeting with the Austrian Society of Toxicology (ASTOX) and the Hungarian Society for Experimental and Clinical Pharmacology (MFT), Viena, Austria .

<http://www.aphar.at/aphar2005.html>

Más información en la web de la Sociedad Española de Farmacología:
<http://www.socesfar.com>

Cursos y Másters

CURSOS Y MÁSTERS

4 al 7 de Octubre de 2005

Curso práctico en análisis farmacocinético-farmacodinámico poblacional utilizando NONMEM. Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco (Campus de Leioa)

Teléfono y persona de contacto: 946012761 (Rosario Calvo Dúo)

E-mail: rcalvo@lg.ehu.es

Septiembre 2005 - Julio 2006

Máster en Atención Farmacéutica en Geriatría. I Edición.

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra ofrece a los Licenciados en Farmacia la I Edición del Máster en Atención Farmacéutica en Geriatría con el objetivo de alcanzar una especialización en la gestión y la intervención farmacéutica más eficaz en el anciano, tanto desde la farmacia comunitaria como desde los centros geriátricos.

Adicionalmente, este Máster permite una iniciación a la investigación en Atención Farmacéutica para todas aquellas personas que deseen realizar posteriormente el Doctorado.

Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra C/ Irunlarrea, 1 / 31008 - Pamplona (Navarra). T. 948 425 647

masterafg@unav.es

Socios Corporativos

ALMIRALL PRODESFARMA
AVENTIS PHARMA
BIOIBÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
BRISTOL MYERS SQUIBB
LABORATORIOS DR. ESTEVE
FAES FARMA
FARMAINDUSTRIA
GRÜNENTHAL
GRUPO FERRER
GLAXO SMITHKLINE
IPSEN PHARMA
LABORATORIOS LÁCER
LILLY
LABORATORIOS MADAUS
LABORATORIOS MENARINI
MERCK SHARP DOHME
NOVARTIS FARMACÉUTICA
PFIZER
PHARMACIA SPAIN
LABORATORIOS ROVI
LABORATORIOS SALVAT
SCHERING PLOUGH
GRUPO URIACH

27 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

Congrés de la Societat Espanyola de Farmacologia

Girona 27-30 Septiembre 2005 | 27-30 Setembre 2005



XXVII Congreso de la SEF

PROGRAMA DEFINITIVO

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Pere Berga

Vicepresidente: Julián García Rafanell

Secretario: Lluís Gómez

Vocales: Inés Álvarez, Amadeu Gavaldà, Luís Labeaga, Joaquim Ramis, Carolina Salcedo.

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Jaume Piulats

Vicepresidente: Manuel Merlos

Vocales: Albert Badia, Josep Eladi Baños, Jordi Camarasa, Marcel·lí Carbó, Antoni Farré, Andrés Fernández, Jesús Llenas, Àngel Menargues

SECRETARÍA DEL CONGRESO

MANNERS

C. Manresa 8, 1º 1ª

08003 Barcelona

Tel. 93 319 63 23

Fax 93 310 33 77

E-mail: sefgirona@manners.es

www.socesfar.com/girona

PROGRAMA PRELIMINAR

Martes 27 de septiembre

13.30 - 18.30 h Recogida de documentación

14.30 - 18.00 h SESIÓN 1:
DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Situación actual del programa de convergencia europea: implicaciones para docencia de la farmacología en el grado y el posgrado.

Dr. Josep Eladi Baños

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Estrategias para la adaptación de la docencia de la farmacología al sistema de transferencia de créditos europeos (ECTS).

Dra. Maria Victoria Clos

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

¿Quo vadis, doctores? Análisis de la inserción profesional de los farmacólogos.

Dra. Inmaculada Bellido

Departamento de Farmacología y de Terapéutica Clínica, Universidad de Málaga, Málaga

19.00 - 19.45 h Recepción de bienvenida en el Ayuntamiento

19.45 - 21.00 h Visita del Call de Girona.

El Call o Judería es el barrio judío de Girona, uno de los antiguos barrios judíos mejor conservados de Europa, donde encontramos un laberinto de calles estrechas y empinadas. En la época medieval albergó la comunidad judía gerundense, muy numerosa y que ejerció gran influencia en otras regiones.

Miércoles 28 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 2:
AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

Nuevas dianas terapéuticas en diabetes

Dr. Antonio Zorzano

Universidad de Barcelona, Parque Científico, Barcelona

IKK inhibition: new therapeutic approach to diabetes

Dr. Jürgen Eckel

Instituto Alemán para la Investigación sobre la Diabetes, Dusseldorf, Alemania

Adiponectina, inflamación y resistencia a la insulina

Dr. J. M. Fernández-Real

Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

Modelos animales de resistencia a la insulina

Dra. Fátima Bosch

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 11.45 h Inauguración oficial

11.45 - 13.30 h SESIÓN 3:
AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Nuevas dianas terapéuticas en obesidad

Dr. Antonio Vidal-Puig

Departamento de Bioquímica Clínica, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

Modelos animales de obesidad

Dr. Patrick Hardy

Charles River, Lyon, Francia

Moduladores PPAR en obesidad

Dra. Dolors Balsa
Salvat, Barcelona
Ligandos del receptor NPY-Y5. Efectos sobre la ingesta
Dra. M. Ángeles Fisas Esteve, Barcelona

Discusión

13.30 - 15.30 h Almuerzo

15.30 - 17.00 h INNOVACIÓN TERAPÉUTICA
- 1.: CARDIOLOGÍA Y NEUROLOGÍA.

Moderador: Dr. Santiago Cuellar
Consejo general de Colegios Farmacéuticos.

Icosapento/Doconoxento: Evidencias clínicas en la prevención del riesgo cardio-vascular.
Dra. Ester Fernández Guardiola
Área Cardiovascular, Departamento Médico, Grupo Ferrer Internacional, SA, Barcelona.

Aripiprazol: Un nuevo escalón en el concepto de atipicidad de los antipsicóticos.
Dr. Cecilio Álamo
Departamento de Farmacología.
Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares.

Pregabalina: Nuevas aportaciones terapéuticas de los ligandos α,δ en la epilepsia y dolor neuropático.
Dr. José Francisco horga de la Parte
Servicio de farmacología Clínica, Hospital General de Alicante, Alicante.

17.00 - 17.30 h Pausa café

17.30 - 19.00 h Visita pósters

Jueves 29 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 4:
AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA ONCOLÓGICA

Principios de terapia biológica en oncología
Dr. Joan Albanell
Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona

Aplicaciones clínicas actuales de la terapia biológica
Dr. Ramon Colomer
Servicio de Oncología, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

La farmacogenómica en oncología
Dr. Julio Rodríguez Villanueva
Glaxo-Smithkline, Madrid

Modulación farmacológica de la angiogénesis tumoral

Dr. Jaume Piulats
Laboratorio de Bioinvestigación, Merck Farma y Química, SA, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 13.00 h SESIÓN 5:
MÉTODOS TRADICIONALES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE FÁRMACOS: PROS&CONS
Moderador: Dr. Juan Tamargo
Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Aportación de la metodología tradicional
Dr. Jesús Florez
Universidad de Cantabria, Santander

Aportación de las nuevas tecnologías
Dr. Carlos Martínez Alonso
CSIC, Madrid

Limitaciones de la metodología tradicional
Dr. Esteban Morcillo
Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia

Limitaciones de las nuevas tecnologías
Dr. David J. Roberts
Laboratorios Almirall, Barcelona

Discusión

13.00 - 15.00 h Almuerzo

15.00 - 16.30 h Innovación terapéutica-2:
ONCOLOGÍA
Moderador: Dr. Santiago Cuéllar
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Cetuximab: Una nueva opción terapéutica para el tratamiento del cáncer
Dr. Claudi Solá
Unidad de Oncología,
Merck Farma y Química, SA, Barcelona

Radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan: Una nueva alternativa en el tratamiento de los linfomas
Dr. Luis Francisco Sanz Rodríguez
Schering España, SA, Madrid

Inhibición del proteosoma: Una nueva vía para el tratamiento del cáncer
Dr. Antonio Fernández
Departamento de Desarrollo de Nuevos Productos,
Janssen Cilag, Madrid

Faslodex: Primer antagonista del receptor estrogénico sin efecto agonista. Hacia nuevos estándares en el tratamiento hormonal del cáncer de mama

Dra. María Victoria Tornamira
Área de Oncología y Urología,
AstraZeneca, Madrid

16.30 - 17.00 h Pausa café

17.00 - 18.30 h Sesión paralela de presentación oral de pósters seleccionados

Viernes 30 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 6:
RELACIONES FARMACOCINÉTICAS-
FARMACODINÁMICAS

Consideraciones PK/PD en la evaluación de la potencia y actividad intrínseca de fármacos
Dr. Iñaki Trocóniz
Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra,
Pamplona

Aplicación de las técnicas de modelación y simulación en el desarrollo clínico de nuevos fármacos
Dr. Juan José Pérez Ruixo
Johnson&Johnson Pharmaceutical Research,
Bélgica

Descripción y predicción de la evolución temporal de la respuesta neutropénica en la terapia anti-tumoral
Dr. Josep María Cendrós
Ipsen Pharma, SA, Barcelona

Papel de los modelos PK/PD en el desarrollo industrial de nuevos fármacos: Obalance entre requerimientos legales y ciencia básica
Dr. Rossend Obach
Ipsen Pharma, SA, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 13.00 h SESIÓN ESPECIAL:
CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA
A LA FARMACOLOGÍA EN ESPAÑA

Pasado : Panorámica de la Investigación de Medicamentos en la Industria Farmacéutica
Dr. Alberto Giráldez Dávila
Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia

Presente : Situación de la Investigación Biomédica en la Industria Farmacéutica en España

Sr. Emili Esteve Sala
Director Técnico de Farmaindustria

Futuro : La Política Farmacéutica y el Valor de los Medicamentos

Ilmo. Sr. D. Pedro Gómez Pajuelo
Subdirector General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios,
Ministerio de Sanidad y Consumo

Discusión

13.00 - 15.00 h

Almuerzo

15.00 - 17.00 h

Asamblea SEF

19.00 h

Visita al Museo Dalí y cena de clausura

Normas para los autores de colaboraciones

Basadas en las "normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas", redactadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

ACTUALIDAD EN FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA (AFT) es una revista de educación continuada que persigue informar y formar a los profesionales del medicamento, sobre los aspectos más actuales de la farmacoterapia. Por ello publica solo artículos de revisión y actualización sobre los más variados aspectos de las propiedades de los fármacos, siempre en el contexto de su aplicación en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades humanas. La información y contenido de sus distintas secciones se fundamentará en estudios serios y objetivos y se apoyará siempre en el más completo rigor científico. Todas sus secciones se editarán en lengua castellana.

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán (original y dos copias) a:

Prof. Antonio García García.
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.
Arzobispo Morcillo 4; 28029 Madrid.

Los manuscritos se acompañarán de una carta en la que se especificará que el trabajo no ha sido publicado, ni está en fase de publicación, en ninguna otra revista.

Los trabajos deben atenerse a las secciones de la revista, ajustarse en su confección a las normas dadas más abajo y redactarse en forma clara y concisa. Una vez aceptados, quedan como propiedad de los editores y no podrán ser reimpresos sin autorización de los mismos. Asimismo, los editores se reservan el derecho de realizar los cambios necesarios para conseguir una mayor homogeneidad en lo referente a la corrección, expresión y claridad idiomática de los mismos. En los trabajos sólo se utilizarán los nombres genéricos de los fármacos, en minúsculas.

La Redacción acusará recibo de los originales. En el plazo más breve posible (entre uno y dos meses), comunicará a sus autores la aceptación o no del trabajo, la fecha aproximada de su publicación y la sugerencia de posibles modificaciones. La responsabilidad del contenido de los trabajos recaerá exclusivamente sobre los autores que los firman.

Artículos originales

Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinética y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas. La extensión de los artículos no debe superar las 15 páginas a máquina, y unas 5 figuras o tablas. Constarán de las siguientes secciones:

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas del o de los apellidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

Presentación: Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

Texto: El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.

Resumen: Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al final, antes de la bibliografía.

Bibliografía: Se citará en el texto mediante numeración correlativa, según el orden de aparición en el mismo. En la relación bibliográfica las referencias aparecerán, igualmente, con la numeración correlativa, con el mismo orden de aparición que en el texto, SIN ALFABETIZAR. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente (20 como máximo), sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

Las referencias de artículos de revistas incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (sin abreviaturas), año, volumen, primera y última página. *Ejemplo:*

Baron, E.J.; Gates, J.W.: Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. *Journal of Clinical Microbiology*, 1979; 10: 80-84.

Las referencias de libros incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. *Ejemplo:*

Sabath, L.D.; Masten, J.M.: Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennette, E. H.; Spaulding, E. H.; Truant, J. (ed.): *Manual de Microbiología Clínica*. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

Frases para entresacar: En otra hoja aparte, se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.

Iconografía: Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Se enviarán los originales, y no fotocopia. Las tablas llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en una hoja independiente, **así como en formato digital** (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, con una **resolución de 300 ppp** (puntos por pulgada).

Cómo enviar un artículo

Al remitir un artículo por correo ordinario para su publicación en AFT debe comprobar que el sobre incluye el siguiente material:

- Tres copias del artículo con sus correspondientes figuras y tablas
- Un disco con el artículo grabado en formato word e imágenes grabadas por separado en los formatos descritos.
- Carta dirigida al Director, en los términos expresados con anterioridad.

27

Congreso
de la Sociedad
Española de
Farmacología

Congrés
de la Societat
Espanyola de
Farmacologia

Girona

27-30 Septiembre 2005 | 27-30 Setembre 2005



