

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO FIN DE GRADO

**Esperanza de vida con la introducción de nuevos
medicamentos a la terapéutica**

Rocío Benítez Fernández y Gianmarco Ventura Bazalar

53935026A

50618693V

Tutora: Dra. Juana Benedí González

Convocatoria: Febrero

INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	1
1. Indicadores de salud	2
1.1. Esperanza de vida al nacer	2
1.2. Brecha de género.....	2
1.3. Esperanza de vida saludable.....	3
2. Causas de muerte en España	3
3. Factores implicados en la cantidad y calidad de vida	4
3.1. Los ingresos de un país relacionados con la esperanza de vida	4
3.2. El gasto sanitario y su efecto en la esperanza de vida	5
3.3. El papel del medicamento en la esperanza de vida	6
III. OBJETIVOS	7
IV. METODOLOGÍA	7
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
1. El medicamento innovador	7
2. Clasificación de medicamentos por grupo terapéutico	10
2.1. Tracto alimentario y metabolismo	10
2.2. Sangre y órganos hematopoyéticos	11
2.3. Aparato cardiovascular.....	11
2.4. Terapia dermatológica.....	12
2.5. Terapia genitourinaria y hormonas sexuales	13
2.6. Antiinfecciosos.....	13
2.7. Antineoplásicos y terapia inmunomoduladora	14
2.8. Aparato locomotor	16
2.9. Sistema nervioso	16
2.10. Aparato respiratorio	16
VI. CONCLUSIONES	17
VII. BIBLIOGRAFÍA	18

I. RESUMEN

En este trabajo fin de grado se refleja la relación que existe entre la esperanza de vida y los nuevos medicamentos, concretamente aquellos comercializados en España desde el año 2011 hasta noviembre de 2015, última referencia consultada. Nuestro estudio farmacoepidemiológico muestra también otros datos recogidos sobre la población española: su esperanza de vida, sus causas de muerte y la evolución del virus de inmunodeficiencia humano (VIH) en los últimos años. Todo ello sirve para marcar el punto de partida de este proyecto, que muestra como la innovación terapéutica llevada a cabo por la industria farmacéutica, es un pilar importante para nuestra supervivencia.

Está claro que los medicamentos influyen en la cantidad y calidad de vida. El modo de medir ese progreso y evolución de la vida de los pacientes tratados farmacológicamente, está disponible en los diferentes estudios clínicos elaborados por los profesionales de la salud, y que se han utilizado en el presente trabajo para poder señalar como y cuanto influyen los nuevos medicamentos introducidos en la terapéutica.

En total 130 nuevos medicamentos han sido comercializados estos últimos 5 años, pero no todos son innovadores. Se ha revisado solamente 13 fármacos, considerados los más relevantes, pertenecientes a 10 de los 13 grupos terapéuticos presentes en el trabajo.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La esperanza de vida se define como el número medio de años que esperaría seguir viviendo una persona de una determinada edad en caso de mantenerse el patrón de mortalidad por edad¹. Aunque depende de una serie de factores no dependientes del medicamento, es indiscutible que el papel de los medicamentos ha sido determinante a lo largo de la Historia. Es, notablemente, uno de los elementos que más ha contribuido a los cambios demográficos históricos, no sólo disminuyendo la mortalidad y aumentando las expectativas de vida sino mejorando la calidad de vida de la Humanidad².

El desarrollo de medicamentos ha impactado decisivamente en la progresión de numerosas enfermedades. Desde una perspectiva histórica, existen varios hechos fundamentales que han contribuido a ese aumento en la esperanza de vida. El primero, la aparición de los antibióticos en la primera mitad del siglo XX que junto con las vacunas, han disminuido de forma drástica la mortalidad por enfermedades infecciosas. El segundo, la aparición, en la década de los 70, de los fármacos que disminuyen la morbi-mortalidad de enfermedades cardiovasculares. Por

último, cabe destacar los avances en el tratamiento del cáncer, incurable hace tan sólo unos años; la contribución de los antirretrovirales en la evolución del VIH, de los antidiabéticos en las complicaciones y mortalidad de la diabetes; las posibilidades de los trasplantes, las mejoras en las condiciones de vida de los asmáticos, o de las personas mayores afectadas por traumatismos, enfermedades reumáticas o mentales. Todos ellos son logros que han permitido disminuir el sufrimiento y aumentar la esperanza y calidad de vida de millones de personas².

En definitiva, los avances terapéuticos introducidos en las últimas décadas han logrado una mejora sin precedentes de la esperanza de vida en sociedades desarrolladas como es nuestro país.

1. Indicadores de salud

1.1. Esperanza de vida al nacer

Estima la vida media del recién nacido en un momento específico, siempre que se mantenga las tasas de mortalidad de dicho momento. De este modo, nos informa del estatus social que hay en el periodo de la estimación¹. En la *Figura II.1.1.* se observa la progresión de la esperanza de vida en España en los últimos 10 años³ (datos disponibles hasta el año 2013)

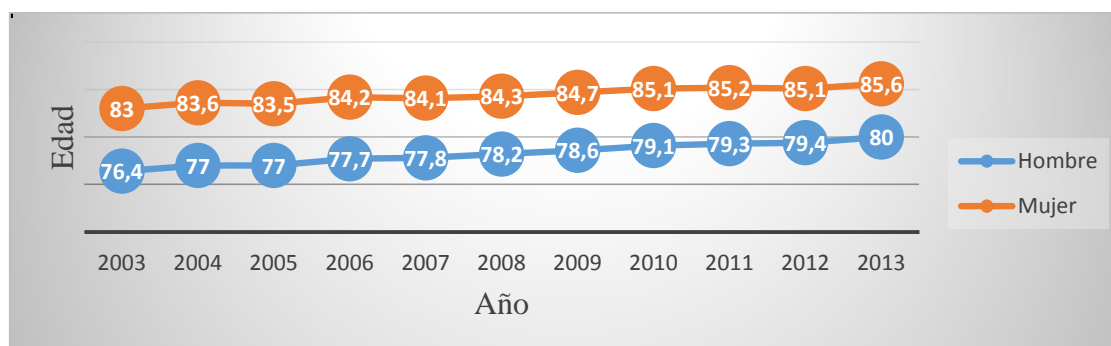


Figura II.1.1. Evolución en la última década de la esperanza de vida en España.

1.2. Brecha de género

La diferencia de edades entre sexos se conoce como brecha de género⁴. Dicha diferencia es a favor de las mujeres y se debe a diferentes factores, biológicos ya que las mujeres desarrollan enfermedades cardiovasculares más tarde que los hombres (los estrógenos circulantes en las mujeres en edad fértil reducen la morbi-mortalidad cardiovascular), el estilo de vida (tabaco, alcohol, etc.) tienen un menor porcentaje de consumo que los hombres y las conductas de riesgo (las mujeres son menos temerarias). Dicha tendencia a favor de la mujer se reduce

ligeramente en la última década, como puede verse en la figura anterior, en 2003 la brecha de género era de 6,6 y en 2013 de 5,6 años.

1.3. Esperanza de vida saludable

La vida se prolonga en más años, pero no asegura que el individuo tenga años de perfecta salud, por eso existe la esperanza de vida saludable, o años de vida saludable. Se define como el promedio de años que una población específica, en un periodo determinado, puede esperar a vivir en condiciones saludables, sin discapacidad que limite el funcionamiento cotidiano de las personas¹.

2. Causas de muerte en España

De la siguiente tabla se puede interpretar las principales causas de muerte en España³:

Tabla II.2. Principales causas de muerte en España en 2013

Sistema (patología)	TOTAL	Varones	%	Mujeres	%
Cardiovascular	117.484	53.487	45,5	63.997	54,5
- Infarto agudo y otras isquemias	33.413	19.402	58,1	14.011	41,9
- Patología cerebrovascular	27.850	11.593	41,6	16.257	58,4
- Insuficiencia cardiaca	16.888	6.136	36,3	10.752	63,7
- Enfermedades hipertensivas	11.243	3.648	32,4	7.595	77,6
Tumores neoplásicos	111.021	67.711	61,0	43.310	39,0
- Cáncer de pulmón	21.664	17.559	81,1	4.105	18,9
- Cáncer de colon	11.850	6.944	58,6	4.906	41,4
- Cáncer de mama	6.589	112	1,7	6.477	98,3
- Cáncer de páncreas	6.039	3.169	52,5	2.870	47,5
- Cáncer de próstata	5.787	5.787	100	-	-
Respiratorio	42.565	24.305	57,1	18.260	42,9
- ECVRI* menos Asma	14.434	11.189	77,5	3.245	22,5
Sistema Nervioso Central	21.486	8.360	39,0	13.126	61,0
- Alzheimer	12.775	3.843	30,1	8.932	69,9
Digestivo	19.378	10.245	52,9	9.133	47,1
Psiquiatría	16.977	5.772	34,0	11.205	66,0
Causas externas	14.678	9.265	63,1	5.413	36,9
- Suicidios	3870	2911	75,2	959	24,8
Sistema endocrino	12.206	5.063	41,5	7.143	58,5
- Diabetes Mellitus	9.391	3.985	42,4	5.406	57,6
Genitourinario	11.689	5.236	44,8	6.453	55,2
Enfermedades infecciosas	6.209	3.167	51,0	3.042	49,0
- VIH	749	603	80,5	146	19,5
Sistema Osteomuscular	3.361	1.121	33,3	2.240	66,7
Otros	13.365	-	-	-	-
DEFUNCIONES EN 2013	390.419	199.834	51,2	190.585	48,8

*Enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores.

- **Sistema cardiovascular:** 117.484 (30,1% del total de defunciones), es la principal causa de muerte entre los españoles, sobretodo isquemia cardiaca (33.413; 8,5%) y patología cerebrovascular (27.850; 7,1%). Es la mayor causa de muerte entre las mujeres, más que en los varones, especialmente las cerebrovasculares (ictus, 16.257; 4,2%).
- **Tumores neoplásicos:** 111.021 (28,4%), es la segunda causa de muerte, con mayor porcentaje en hombres (61%) que en mujeres (39%), y la primera causa de muerte en hombres, encabezados por el cáncer de pulmón y colon.
- **Sistema respiratorio:** 42.565 (10,9%), destaca la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras patologías obstructivas excepto el asma (2,8 veces mayor en hombres).
- **Sistema nervioso central:** 21.486 (5,5%), fundamentalmente la enfermedad de Alzheimer (2,2 veces mayor en mujeres).
- **Otros:** engloba las enfermedades de la sangre y de órganos hematopoyéticos, enfermedades de la piel y tejido subcutáneo, malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, afecciones originadas en el periodo perinatal, embarazo, parto y puerperio. Es el 3,4% de las muertes totales.

3. Factores implicados en la cantidad y calidad de vida

La esperanza de vida, total o saludable, va a depender de numerosas variables: económicas, culturales, ambientales, administrativas, genéticas, sanitarias, científicas, alimentarias e incluso afectivas⁴. Todas ellas relacionadas entre sí. Este trabajo detalla tres factores.

3.1. Los ingresos de un país relacionados con la esperanza de vida

Un estudio agrupó a 107 países según 4 criterios: Nivel de ingresos (PIB alto o bajo), miembro de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), perteneciente al núcleo del comercio mundial y sí su papel en él era insignificante (países periféricos)⁵.

La mayor diferencia de esperanza de vida se encontró entre los países considerados periféricos y los no periféricos, mientras que la mayor diferencia del PIB se observó en aquellos países que eran miembros de la OCDE y los que no eran miembros. El análisis combinado de los datos demostró que los ingresos tienen un efecto directo sobre la esperanza de vida, concluyendo que los de menor renta per cápita tenían menos esperanza de vida.

3.2. El gasto sanitario y su efecto en la esperanza de vida

En la *Figura II.3.2.* se observa 30 países ordenados de mayor a menor gasto sanitario y su respectiva esperanza de vida media al nacer⁶:

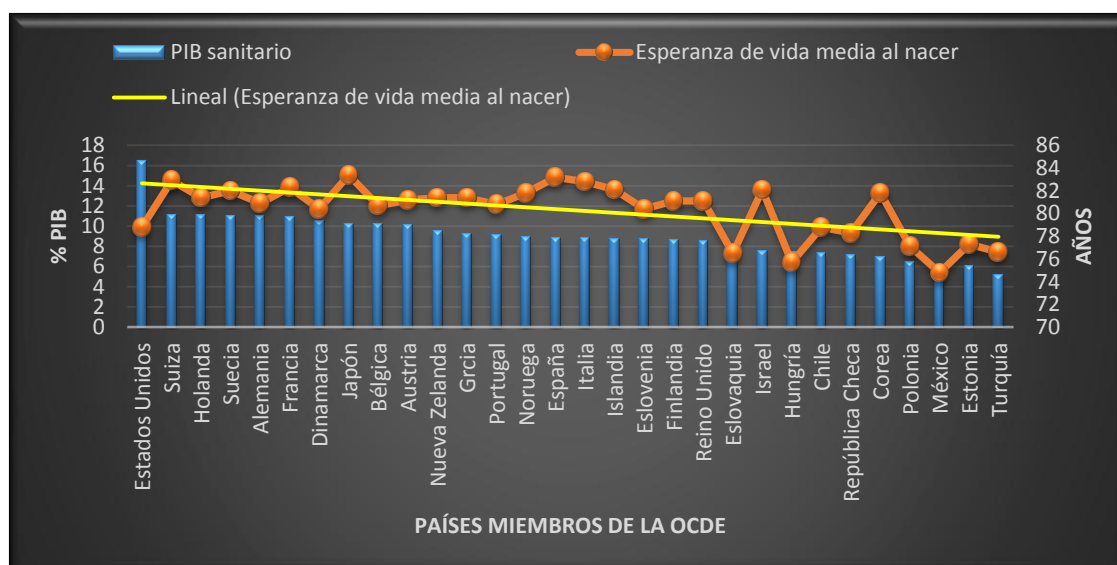


Figura II.3.2. Impacto del gasto sanitario en la esperanza de vida media al nacer en países miembros de la OECD, año 2013.

- A primera vista se observa una tendencia (línea amarilla), la que refleja que a menor gasto sanitario, menor será la esperanza de vida media.
- Hay 8 países que están por debajo de la media de esperanza de vida de los 30 países (80,3 años). Son Estados Unidos Hungría, Chile, República Checa, Polonia, México, Estonia y Turquía, siendo los 7 últimos los que menos aportan a sanidad. Paradójicamente Estados Unidos es el país que más dinero invierte en ella, pero no sobresale por su alta vida media (78,8). Otros países como Corea e Israel con bajo PIB sanitario tienen respectivamente 81,8 y 82,1 años.
- Son 13 países (Suiza, Holanda, Suecia, Alemania, Francia, Dinamarca, Japón, Bélgica, Austria, Nueva Zelanda, Grecia, Portugal y Noruega) los que tienen un PIB sanitario y una vida media altos. Pero países como España e Italia, por debajo del gasto medio (8,9% PIB), viven más que muchos de ellos.

En conclusión, se podría decir que el gasto sanitario es uno de los factores que puede incrementar la esperanza de vida. Aunque se ve claramente que hay otros puntos que influyen, casos como los de Corea, Israel, España e Italia muestran que dichos factores existen, pero no se profundizará en ellos (consumo de tabaco, estilo de vida, obesidad, etc.).

3.3. El papel del medicamento en la esperanza de vida

El medicamento tiene un papel importante para disminuir la mortalidad, aumentar la expectativa de vida, y mejorar la calidad de ésta. Casos como el VIH, han demostrado el papel tan importante que tienen los fármacos. En la *Figura II.3.3.* se observa la evolución de esta enfermedad en los últimos años.



Figura II.3.3. Evolución del VIH en España 2004-2013.

Gracias al desarrollo e innovación de retrovirales, la mortalidad debida al VIH se ha reducido (ver Figura 4.3.). La administración conjunta de varios antirretrovirales da lugar a una terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA)⁷, lo que ha supuesto una revolución en el curso de la enfermedad y constituye una de las mayores aportaciones humanas y sociales de la investigación farmacéutica. Otro campo, el de enfermedades tumorales ha sido muy investigado, y se ha conseguido importantes logros, por ejemplo el 70% de las pacientes con cáncer de mama en fase temprana se curan. Y en la actualidad existen alternativas que dejan atrás la politerapia, como el gefitinib⁷ para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico que inhiben selectivamente la tirosin cinasa del EGFR (receptos del factor del crecimiento epidérmico).

La disponibilidad de medicamentos, en especial de los innovadores, tiene efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, lucha contra el dolor y acorta la duración de la discapacidad, a pesar de sus efectos adversos, contraindicaciones, e interacciones⁴. El equilibrio positivo de beneficio-riesgo, depende del trabajo de los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios en los procedimientos de atención farmacéutica, ya que asegura la accesibilidad del medicamento, ofreciendo en coordinación con el médico, consejo sanitario, seguimiento farmacoterapéutico y apoyo profesional a los pacientes.

III. OBJETIVOS

- Revisar los nuevos medicamentos comercializados en España durante los últimos cinco años (2011-2015).
- Partiendo de esa revisión, analizar cada uno de los grupos terapéuticos.
- Describir los aspectos innovadores de ciertos medicamentos importantes que han supuesto una novedad terapéutica tanto farmacológicamente como influyendo en la esperanza y calidad de vida de las personas a partir de los resultados de diversos ensayos clínicos.

IV. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica extensa que ha implicado una gran diversidad de tipos de fuentes. La información de carácter general se ha obtenido consultando informes de organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA); y de las bases de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) y de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo económicos (OCDE). Para recopilar información más concreta, detallada y actualizada se han consultado publicaciones científicas biomédicas como PubMed, Medline Plus, The New England Journal of Medicine, y diferentes publicaciones de la revista Panorama Actual del Medicamento (PAM). También bibliotecas virtuales como CISNE o Bucea, a las cuales se accede a través de la Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. El medicamento innovador

"Es aquel medicamento que contiene un principio activo nuevo al cual se le ha realizado una investigación completa de su desarrollo desde su síntesis química hasta su utilización clínica" (Organización Mundial de la Salud). Durante los últimos cinco años, se registraron en España un total de 130 principios activos nuevos. De todos ellos, destacan 13 medicamentos debido a su grado de innovación, ya que son aquellos que aportan mejoras sustanciales que modifican la terapéutica estándar.

A continuación se ha elaborado la *Tabla V.1.* que recoge los nuevos medicamentos comercializados en España. Datos obtenidos a partir de distintas publicaciones de la revista PAM de los últimos 5 años. Se explicará algunos fármacos divididos por grupo terapéutico.

Tabla V.1. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España durante los últimos cinco años (I)

Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial	Año	Grado de innovación
A. Tracto Alimentario y metabolismo	Liraglutida	Victoza®	2011	**
	Tocofersolán	Vedrop®	2011	**
	Velaglucerasa alfa	Vpriv®	2011	**
	Prucaloprida	Resolor®	2012	**
	Linagliptina	Trajenta®	2012	***
	Dapagliflozina	Forxiga®	2013	**
	Lixisenatida	Lyxumia®	2013	**
	Fidaxomicina	Dificlir®	2013	**
	Linaclotida	Constella®	2014	**
	Albiglutida	Eperzan®	2015	**
	Alogliptina	Vipidia®	2015	*
	Canagliflozina	Invokana®	2015	*
	Empagliflozina	Jardiance®	2015	*
B. Sangre y órganos hematopoyéticos	Eltrombopag	Revolade®	2011	**
	Ticagrelor	Brilique®	2012	***
	Apixaban	Eliquis®	2012	***
	Catridedacog	Novothirteen®	2014	**
C. Aparato cardiovascular	Colesevelam	Cholestagel®	2011	**
	Pitavastatina	Alipza/Livazo®	2011	**
	Vernakalant	Brinavess®	2011	**
	Clevidipino	Cleviprex®	2014	**
	Regadenosón	Rapiscan®	2014	**
	Tetradecilsulfato sódico	Veinfibro®	2014	*
	Macitentan	Opsumit®	2015	*
Riociguat	Adempas®	2015	**	
D. Terapia Dermatológica	Sinecatequinas	Veregen®	2012	**
	Ingenol, mebutano	Picato®	2013	**
	Brimonidina	Mirvaso®	2014	**
	Ivermectina	Soolantra®	2015	**
G. Terapia Genitourinaria y Hormonas sexuales	Tadalafilo	Adcirca®	2011	**
	Normegestrol/estradiol	Zoely®	2012	**
	Corifolitropina alfa	Elonva®	2012	***
	Ulipristal	Esmya®	2013	*
	Avanafilo	Spedra®	2014	*
	Mirabegrón	Betmiga®	2014	**
J. Antiinfecciosos, uso sistémico	Boceprevir	Victrelis®	2011	*
	Virus gripales atenuados	Fluenz®	2012	**
	Telaprevir	Incivo®	2012	**
	Rilpivirina	Edurant	2013	**
	Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabina/ Tenofovir	Stribild®	2014	**
	Dolutegravir	Tivicay®	2014	**
	Sofosbuvir	Sovaldi®	2014	***
	Simeprevir	Olysio®	2014	***
	Vacuna Herpes zóster	Zostavax®	2014	**
	Vacuna meningococo B	Bexsero®	2014	***
	Dasabuvir	Exviera®	2015	**
	Daclatasvir	Daklinza®	2015	***
	Ledipasvir/Sofosbuvir	Harvoni®	2015	**
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	Viekirax®	2015	**

Tabla V.1. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España durante los últimos cinco años (II)

Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial	Año	Grado de innovación
L. Antineoplásicos y terapia inmunomoduladora	Bendamustina	Levact®	2011	**
	Cabazitaxel	Jevtana®	2011	**
	Fingolimod	Gilenya®	2011	**
	Hidroxicarbamida	Siklos®	2011	**
	Mifamurtida	Mepact®	2011	**
	Pazopanib	Votrient®	2011	**
	Tiotepa	Tepadina®	2011	**
	Vinflunina	Javlor®	2011	**
	Abiraterona	Zytiga®	2012	*
	Ipilimumab	yervoy®	2012	*
	Belimumab	Benlysta®	2012	***
	Ácido 5-aminolevulínico	Ameluz®	2013	**
	Aflibercept	Zaltrap®	2013	**
	Eribulina	Halaven®	2013	**
	Belatacept	Nulojix®	2013	***
	Crizotinib	Xalkori®	2014	**
	Brentuximab vedotina	Adcetris®	2014	**
	Ofatumumab	Arzerra®	2014	**
	Decitabina	Dacogen®	2014	***
	Pertuzumab	Perjeta®	2014	***
	Afatinib	Giotrif®	2014	**
	Axitinib	Inlyta®	2014	**
	Dabrafenib	Tafinlar®	2014	**
	Vemurafenib	Zelboraf®	2014	**
	Enzalutamida	Xtandi®	2014	**
	Lipegfilgrastim	Lonquex®	2014	*
	Pirfenidona	Esbriet®	2014	**
	Pomalidomina	Imnovid®	2014	**
	Alemtuzumab	Lemtrada®	2015	**
	Degarelix	Firmagon®	2015	*
	Secukinumab	Cosentyx	2015	**
	Pixantrona	Pixuvri®	2015	**
	Regorafenib	Stivarga®	2015	**
Ruxolitinib	Jakavi®	2015	**	
Teriflunomida	Aubagio®	2015	**	
Vandetanib	Caprelsa®	2015	**	
Vedolizumab	Entyvio®	2015	**	
M. Aparato Locomotor	Febuxostat	Adenuric®	2011	**
	Denosumab	Prolia®	2011	**
	Colagenasa	Xiapex®	2011	**
	Condrocitos autólogos	ChondroCelect®	2013	***
N. Sistema Nervioso	Eslicarbazepina	Zebinix®	2011	**
	Nabiximoles	Sativex®	2011	**
	Retigabina	Trobalt®	2011	**
	Tapentadol	Palexia®	2011	**
	Asenapina	Sycrest®	2012	**
	Desvenlafaxina	Pristiq®	2013	*
	Fampridina	Fampyra®	2013	**
	Melatonina	Circadin®	2013	**
	Perampanel	Fycompa®	2014	**
	Tafamidis	Vyndaqel®	2014	**
	Dexmedetomidina	Dexdor®	2014	**

Tabla V.1. Medicamentos con nuevos principios activos comercializados en España durante los últimos cinco años (III)

Grupo terapéutico	Principio activo	Nombre comercial	Año	Grado de innovación
N. Sistema Nervioso	Lisdexanfetamina	Elvanse®	2014	**
	Nalmefeno	Selincro®	2014	**
	Fumarato de dimetilo	Tecfidera®	2015	**
	Sufentanilo	Sufentanilo GES®	2015	*
	Tianeptina	Zinosal®	2015	**
	Peginterferón beta-1a	Plegridy®	2015	**
P. Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	Dihidroartemisina/ Piperaquina	Eurartesim®	2012	**
R. Aparato respiratorio	Bilastina	Bilaxten®	2011	**
	Roflumilast	Daxas®	2011	**
	Glicopirronio, bromuro	Seebri Breezhaler®	2013	*
	Aclidinio, bromuro	Eklira/Bretaris Genuair	2013	*
	Vilanterol/Fluticasona	Relvar Ellipta®	2014	**
	Ivacaftor	Kalydeco®	2015	***
	Olodaterol	Striverdi Respimat®	2015	*
	Umeclidinio, bromuro	Incruse®	2015	*
S. Órganos de los sentidos	Dexametasona (implante)	Ozurdex®	2011	**
	Bromfenaco	Yellox®	2012	**
	Nepafenaco	Nevanac®	2012	**
	Ocriplasmina	Jetrea®	2014	**
V. Varios	⁷⁵ Se Ácido tauroselcólico	SeHCAT®	2011	**
	^{99m} Tc-Besilesomab	Scintimun®	2011	**
	^{99m} Tc-Mebrofenina	Bridatec®	2011	**
	¹⁸ F Fluorodopa	Dopacis®	2012	***
	Cromo [⁵¹ Cr], edetato	Cromo [⁵¹ Cr] EDTA GE Healthcare®	2013	
	Erbio [¹⁶⁹ Er], citrato	Citrato de Erblio [¹⁶⁹ Er] coloidal CIS Bio®	2013	**
	Gaxilosa	LacTEST®	2013	**
	Somatorelina	GHRH Ferring®	2013	**
	Flúor [¹⁸ F], florbetapir	Amyvid®	2014	**
	Radio [²²³ Ra], cloruro	Xofigo®	2015	**

* Sin innovación (No tiene aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas).

** Innovación moderada (Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar).

*** Innovación importante (Aportación sustancial a la terapéutica estándar)

2. Clasificación de medicamentos por grupo terapéutico

2.1. Tracto alimentario y metabolismo:

La mayoría de nuevos medicamentos de este grupo van dirigidos al tratamiento contra la Diabetes Mellitus tipo 2 para mejorar el control glucídico. Son análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (*liraglutida*, *albiglutida* y *lixisenatida*), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) (*linagliptina*, *alogliptina*) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) (*dapagliflozina*, *canagliflozina* y *empogliflozina*). Todos

ellos son un tratamiento adicional, en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina, junto con dieta y ejercicio:

- **Linagliptina:** (Trajenta®) es un medicamento cuyo mecanismo de acción es inhibir la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), aumentando los niveles de incretinas, entre ellas GLP-1 y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), lo que estimula la secreción de insulinas y reduce la de glucagón. Las gliptinas pueden considerarse en terapia doble como alternativa a las sulfonilureas cuando están contraindicadas o no se toleran. También se ha demostrado su eficacia en pacientes con un pobre control de la glucemia y su bajo riesgo de producir hipoglucemia, en monoterapia o cambiando⁸

2.2. Sangre y órganos hematopoyéticos:

Los factores patogénicos responsables de la aparición de desequilibrios en la homeostasia, en factores de crecimiento hematopoyético y de una anemia son múltiples, por lo que su tratamiento correcto exige la tipificación exacta de la causa responsable y la utilización de fármacos con mecanismos de acción muy específicos; lo cual provoca que la terapia farmacológica sea muy limitada⁹. En los últimos años, se han desarrollado diversos fármacos, entre otros:

- **Ticagrelor:** (Brilique®) es un antagonista selectivo y reversible del receptor de ADP (P2Y₁₂), provoca la inhibición de la activación plaquetaria. Aportando un mecanismo parcialmente novedoso, ya que es el primer antiagregante plaquetario oral de tipo reversible, lo que le proporciona un margen adicional de seguridad frente a la inhibición irreversible de los receptores P2Y₁₂ de las tienopiridinas (*ticlopidina, clopidogrel, prasugrel*). En definitiva, el ticagrelor es un nuevo antiagregante plaquetario, potente y reversible, que amplía las opciones terapéuticas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo¹⁰.

2.3. Aparato cardiovascular:

Como se ha visto, las enfermedades relacionadas con este aparato son las que más muertes causaron en España durante el año 2013. Los problemas cardiacos junto con una presión elevada pueden causar una hipertensión pulmonar, una enfermedad crónica y progresiva que se caracteriza por una disminución de la producción de óxido nítrico (NO)

y el aumento de la actividad 5-fosfodiesterasa (5-PDE) en el músculo liso de la arteria pulmonar y en las células del miocardio ventricular derecho⁹.

La terapia actual está basada en el descubrimiento de prostanoides, inhibidores de la PDE-5 y antagonistas de receptores de endotelina. Recientemente se han aprobado el *riociguat* y *macitentan*, el primero estimula la guanilato ciclasa soluble (GCs) al sensibilizarla al NO, y el segundo es antagonista de los receptores de endotelina, siendo el primero el de mayor grado de innovación e indicado para 2 tipos de hipertensión pulmonar.

- **Riociguat:** (Adepas®) está indicado para la hipertensión pulmonar arterial (HPA) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) en clase funcional II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio. La ventaja de este fármaco sobre los inhibidores de la 5-PDE (Sildenafil), es que estimula directamente la GCs independientemente de la cantidad de NO. Un estudio seleccionó 443 pacientes con HPA, de los cuales unos recibieron tratamiento previo y otro no. Se demostró que con una dosis de 2,5 mg mejoró en primer lugar la capacidad para realizar ejercicio, que fue mayor en los de clase funcional III y IV que en los de clase I y II. En segundo lugar disminuyó la resistencia vascular pulmonar, la disnea y de los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT-proBNP), un indicativo de la disminución de la poscarga del ventrículo derecho¹¹.

2.4. Terapia dermatológica:

La terapia dermatológica consiste en la aplicación de fármacos en la piel para el tratamiento de enfermedades cutáneas, evitando así la absorción sistémica; y por tanto, muchos efectos secundarios. Un avance del último año es la **ivermectina**, agente con propiedades antibacterianas y antiparasitarias, que ha sido autorizado para el tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de la rosácea (pápulo-pustular) en pacientes adultos. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción; sin embargo, es un compuesto semisintético obtenido de la avermectina por lo que también presenta un efecto antiinflamatorio. Además, se ha visto que causa la muerte de parásitos, lo cual se puede deber, principalmente, a su unión selectiva y con alta afinidad a los canales de cloro glutamato, que se producen en las células nerviosas y musculares de los invertebrados (Solaantra®, AEMPS). Se han realizado varios estudios en los cuales se han mostrado una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en

comparación con placebo y con metronidazol tópico. En definitiva, la ivermectina tópica es una opción claramente preferible a los tratamientos sistémicos y a las formas tópicas con metronidazol, para poder reducir la utilización de este agente antibacteriano indicado para las infecciones por anaerobios.

2.5. Terapia genitourinaria y hormonas sexuales:

Los miomas uterinos son tumores benignos que pueden causar anemia, dolor pélvico, dolor menstrual y en ocasiones infertilidad, es decir disminuyen la calidad de vida. Su tratamiento habitual es la cirugía, y al ser dependiente de hormonas, se usan análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como tratamiento preoperatorio. Por sus severos efectos adversos (sofocos, pérdida de masa ósea, etc.) se necesita un tratamiento de terapia hormonal (terapia add back) para tratar la sintomatología climatérica además de un tratamiento antirresortivo para evitar la pérdida de masa ósea. Esto ha dado lugar a la búsqueda de nuevas terapias como el **ulipristal** (Esmya®) indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas miomas uterinos en las mujeres adultas en edad reproductiva¹².

El ulipristal es un modulador selectivo de los receptores de progesterona (RP), y ha demostrado una disminución del sangrado, una reducción del tamaño de los miomas, una mejora de la anemia y no presenta los efectos adversos de los análogos de GnRH. Por tanto no precisan tratamiento adicionales (add back y antirresortivos)¹³.

2.6. Antiinfecciosos:

En los últimos años la evolución de este grupo terapéutico ha ido encaminada hacia la terapia del virus de la hepatitis C (VHC), siendo la principal causa de complicaciones en enfermedad hepática crónica, incluyendo cirrosis, fallo hepático, carcinoma hepatocelular y muerte. El objetivo del tratamiento viral es erradicar la viremia y prevenir a largo plazo las complicaciones. El tratamiento clásico es de *interferón pegilado y ribavirina*¹⁴, pero la aparición de resistencias y la intolerancia al interferón han dado lugar al desarrollo en los últimos años de nuevas terapias: inhibidores de la proteasa (*boceprevir, telaprevir, simeprevir y paritaprevir*), inhibidores de la ARN polimerasa (*sofosbuvir y dasabuvir*) e inhibidores de la proteína NS5A (*ledipasvir, daclatasvir y ombitasvir*). En el año 2015 se han aprobado dos combinaciones de fármacos el *ledipasvir-sofosbuvir* (Harvoni®) y *ombitasvir-paritaprevir-ritonavir* (Viekirax®). Se destaca

- **Sofosbuvir:** (Sovaldi®) es un inhibidor de la ARN polimerasa (NS5B) del virus de la Hepatitis C (VHC), lo que impide la replicación del material genético viral. Se administra junto con otros fármacos para el tratamiento de la Hepatitis C crónica y tiene actividad frente a todos los genotipos. En un estudio clínico en fase 3, que asignó al azar a 647 pacientes sin tratamiento previo con genotipo 1 de VHC sin cirrosis¹⁶. Se dividieron en tres grupos de forma que el primero recibió ledipasvir y sofosbuvir durante 8 semanas, el segundo ledipasvir, sofosbuvir y ribavirina durante 8 semanas y el último ledipasvir y sofosbuvir durante 12 semanas. Los resultados fueron de una tasa de respuesta virológica sostenida respectivamente del 94%, 93% y 95%. Aparte que los efectos adversos fueron más notables en el grupo que recibió ribavirina, de hecho ningún paciente que tomó ledipasvir-sofosbuvir durante 8 semanas interrumpió el tratamiento por los efectos secundarios. La conclusión fue que ni la rivabirina, ni prolongar la terapia mejoran el tratamiento. Por tanto se mejora la calidad de vida, al disminuir los efectos adversos de fármacos del tratamiento clásico de la hepatitis C¹⁵.

2.7. Antineoplásicos y terapia inmunomoduladora:

La lucha contra el cáncer es uno de los puntos centrales de la investigación científica donde se han realizado numerosos avances en los últimos años ofreciendo a los pacientes no sólo una esperanza de vida mayor sino una mejor calidad de vida. La farmacología anticancerosa constituye un método terapéutico muy útil que coadyuva, junto con la cirugía y la radioterapia, a mejorar el pronóstico de la enfermedad⁹.

Dentro de los 37 medicamentos innovadores de los últimos cinco años, destacan el *belimumab*, el *belatacept*, el *pertuzumab* y el *crizotinib* los cuales han supuesto un gran avance en la terapéutica antineoplásica estándar.

- **Belimumab:** (Benlysta®) es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 λ que pertenece al grupo de inmunosupresores selectivos. Este fármaco inhibe los Linfocitos B humanos ya que se une específicamente a la forma soluble de la proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B), el cual está implicado en la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B. La aparición de este medicamento supuso un gran avance tanto farmacológico, abre una nueva vía farmacológica presentando un potencial farmacológico notable; como terapéutico, es el fármaco de elección para el

tratamiento de los cuadros más graves de lupus eritematoso sistémico ya que hasta el momento los fármacos utilizados eran inespecíficos (corticosteroides, antimaláricos, inmunosupresores, AINEs)¹⁶.

- **Belatacept:** (Nulojix®) es una proteína de fusión soluble, semejante a la CTLA-4, que bloquea la coestimulación de los linfocitos T ya que se une al CD80 y CD86, provocando la inactivación de los linfocitos T. Por ello, es un inmunosupresor que se utiliza para evitar el fracaso y la disfunción del aloinjerto en trasplantes de riñón. El Belatacept es el primer fármaco que da buenos resultados en este área y que incorpora un nuevo mecanismo de acción. Al actuar selectivamente sobre el sistema inmunológico, contribuye a preservar la función renal y se utiliza cada vez más como indicador de la respuesta a largo plazo en trasplantes de riñón, ya que tiene un gran impacto sobre la supervivencia, tanto del órgano trasplantado como del paciente¹⁷.
- **Pertuzumab:** (Perjeta®) es un anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización del HER2, lo cual desempeña un papel importante en la formación y el crecimiento de diversos tipos de cáncer. Es el primer fármaco desarrollado específicamente para impedir la formación de heterodímeros HER2 con otros miembros de la familia (HER1 o EGFR, HER3 y HER3). Se utiliza conjuntamente con otros antitumorales en el tratamiento del cáncer de mama ya que supone una relevante incorporación, al incrementar significativamente la supervivencia de los pacientes amplificando el perfil farmacológico¹⁸.
- **Crizotinib:** (Xalkori®) es una terapia dirigida, un inhibidor oral de los receptores de la tirosina quinasa. Está diseñado para atacar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la kinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado. En España hay 20.000 casos de cáncer de pulmón, de los cuales 450 son de este tipo. Antes de que existiera crizotinib, la esperanza de vida de estos pacientes era de dos meses, hoy más del 80% de esos pacientes tratados con crizotinib están vivos, por dos o tres años. Es una muestra del futuro que tiene la medicina de precisión¹⁹. Otro estudio demuestra que en comparación con la quimioterapia (pemetrexed más platino), el crizotinib conlleva mayor reducción de los síntomas en pacientes con cáncer de pulmón avanzado ALK positivos, y una mayor mejora de la calidad de vida²⁰.

2.8. Aparato locomotor:

Existen lesiones en el cartílago articular, ya sean de naturaleza aguda o crónica, que imposibilitan al paciente debido a que suelen acabar en un proceso degenerativo. En el año 2013, apareció un nuevo medicamento, que consiste en una terapia individualizada para cada paciente, llamado Condrocelect®. Es un medicamento de terapia avanzada – producto de ingeniería tisular – que consiste en una suspensión de **condrocitos autólogos** para su implantación quirúrgica en la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla²¹. Para comprender el gran avance que supone este medicamento en la terapéutica, se debe definir medicamento de terapia avanzada, el cual es aquel que contiene o está constituido por células o tejidos obtenidos por ingeniería celular o tisular y tiene la capacidad de regenerar, reparar o sustituir un tejido humano. El Condrocelect® es el primer medicamento de terapia avanzada comercializado en España, el cual es una terapia hecha a medida del paciente e inmunocompatible.

2.9. Sistema nervioso:

La farmacología del sistema nervioso está en continuo desarrollo buscándose en nuevos mecanismos de acción. El principal avance se sitúa dentro de los antiepilépticos, donde destaca el **Perampanel** (Fycompa®) por ser el primer antagonista no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) en las neuronas postsinápticas. Este fármaco presenta un mecanismo de acción conocido; sin embargo, no formaba parte del arsenal farmacológico disponible en clínica. El perampanel es el primer miembro efectivo de los antagonistas de los receptores AMPA lo cual permite ampliar las opciones terapéuticas en un campo patológico donde más del 30% de pacientes están inadecuadamente controlados. Sin embargo, la ausencia de estudios clínicos comparativos con el resto de nuevo antiepilépticos provoca que no se pueda situar de forma nítida al perampanel en el arsenal antiepiléptico²².

2.10. Aparato respiratorio:

La fibrosis quística es una enfermedad crónica, degenerativa y hereditaria que afecta principalmente a las zonas del cuerpo que producen secreciones mucosas y, en particular, a los pulmones y al aparato digestivo, dando lugar a un incremento de la viscosidad de

dichas secreciones como consecuencia de la disminución de su contenido de agua, sodio y potasio; provocando la obstrucción de los canales. Es una patología con una esperanza de vida limitada y que por el momento no tiene curación pero se ha desarrollado un nuevo fármaco que aumenta la esperanza y la calidad de vida de estos pacientes, el **Ivacaftor** (Kalydeco®). Este fármaco es un potenciador de la proteína CFTR; es decir, incrementa la actividad del canal de cloruro debido a un aumento del tiempo que permanece abierto el canal. Ha sido autorizado para el tratamiento de la fibrosis quística; sin embargo, únicamente en pacientes con mutaciones del canal. Aunque se ha definido como medicamento huérfano representa un avance esperanzador en la lucha contra la fibrosis quística, al ser el primer medicamento que actúa sobre uno de los componentes biomoleculares ligados etiológicamente a la enfermedad (PAM).

VI. CONCLUSIONES

En los últimos cinco años, el desarrollo de nuevas perspectivas terapéuticas ha supuesto un gran impacto en la calidad y esperanza de vida de las personas. Gracias a la mejora notable del conocimiento de la genética, del origen de las enfermedades, de los factores patogénicos, de la profundización en los mecanismos moleculares terapéuticos y toxicológicos de los fármacos; y por último, del refinamiento y generalización de técnicas más avanzadas de diagnóstico y de diseño de nuevas dianas farmacológicas, han podido diseñarse fármacos más efectivos, específicos y con mejor pronóstico.

Entre un gran abanico de éxitos, se encuentran tres acontecimientos que han marcado los últimos años. Se ha conseguido curar una enfermedad considerada incurable hasta hace diez años como es la Hepatitis C, enfermedad causada por VHC el cual hoy en día es eliminado totalmente del organismo de las personas infectadas. Incluso distintos tipos de cáncer con pronósticos muy desfavorables para el paciente, actualmente se ha conseguido aumentar su esperanza de vida y calidad de vida notablemente como es el caso del cáncer de pulmón. Un gran avance también ha sido la aparición de fármacos capaces de mejorar la condición realmente crítica y desoladora de aquellas personas con fibrosis quística.

En conclusión, la innovación farmacoterapéutica permite ampliar el arsenal farmacológico, disminuir la mortalidad, aumentar la calidad de vida, introducir nuevos conceptos hasta ahora desconocidos como terapias dirigidas y terapias avanzadas; por tanto, explorar campos clínicos actualmente desconocidos que traerán nuevas sorpresas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Castrodezca, J. J., Alfaro, M., Regidor, E., Gutiérrez-Fisac, J. L. 2015. Esperanzas de vida en España, 2013. Sistema de información sanitaria.
- [2] Farmaindustria. El valor del medicamento. La aportación de la industria farmacéutica a la salud.
- [3] Instituto Nacional de Estadística (INE).
- [4] Publicación del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 2015. El medicamento y la esperanza de vida. PAM 39 (380): 5-18.
- [5] Moore, S. 2006. Peripherality, income inequality, and life expectancy: revisiting the income inequality hypothesis. *Int J Epidemiol.* 35: 623-32.
- [6] Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Health Statistics 2015.
- [7] Camarasa, J., Faura, C.C., Iglesias-Osma, M.C., et al. 2011. Aportaciones de los medicamentos a la salud y calidad de vida de los pacientes. *Actualidad en Farmacología y Terepéutica* 9 (3): 198-205.
- [8] Del Prato, S., Taskinen, M., Owens, D., et al. 2013. Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control: Pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. *Jdcjournal.* 27: 274-79.
- [9] Flórez, J., Armijo, J. A., Mediavilla, A. 2008. *Farmacología Humana*. 5ªed.
- [10] Román, E., Luque, S. 2012. AstraZeneca va a realizar un nuevo estudio con Brilique (ticagrelor) en pacienres con enfermedad arterial periférica. *Inforpress*.
- [11] Ghofrani, H., Galiè, N., Grimminger, F., et al. 2013. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 369 (4): 330-40.
- [12] Vázquez, F., Barób, F., Palacios, S., et al. 2013. Acetato de ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos. *Prog Obstet Ginecol.* 56: 2-19.
- [13] Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Bouchard, P. 2012. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med.* 366 (5): 409-20
- [14] Chou, R., Hartung, D., Rahman, B., et al. 2013. Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 158 (2): 114
- [15] Kowdley, K. V., Gordon, S.C., Reddy, K.R., et al. 2014. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med.* 370 (20): 1879-87.
- [16] Publicación del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 2012. El medicamento y la esperanza de vida. PAM 36 (350): 27-75.
- [17] Publicación del consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. 2013. El medicamento y la esperanza de vida. PAM 37 (366): 737-44.
- [18] Hoffmann, F. 2011. El pertuzumab combinado con Herceptin y quimioterapia prolongó significativamente la supervivencia sin empeoramiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico. Roche. Comunicado de prensa.
- [19] Gil, C., Fernández, J.M., Sanz, E., Hessel, A., et al. 2013. Un mapa para la innovación farmacéutica. *Fundación Innovación Bankinter* 19: 13-17.
- [20] Solomon, B.J., Mok,T., Kim, Wu, Y., et al. 2014. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 371 (23): 2167-77.
- [21] Cerdá, T., Jato, M., Ruano, A. 2005. Eficacia y efectividad del Trasplante autólogo de condrocitos. *Avalia-t*
- [22] Jerez, E., López, P., Fraga, M. D., Martín, E. 2014. PERAMPANEL: Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha 15 (6).