

# REVISTA DE LA O.F.I.L.

**VOL. 21 - Nº 3 - 2011**

## **Editorial**

La receta de la Atención Farmacéutica  
CAMPO ANGORA M

**89**

## **Originales**

Estudio de la utilización de fármacos antipsicóticos en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla  
AGUILAR DE LEYVA A, CARABALLO RODRÍGUEZ I, HERRERA CARRANZA J

**92**

Determinación de gemcitabina y su metabolito, 2',2'-difluorodeoxiuridina, en plasma humano mediante HPLC  
ESCUDERO ORTIZ V, DUART DUART MJ, PÉREZ RUIXO JJ, VALENZUELA B

**103**

Estudio de la evolución de prescripción de antidiabéticos en España durante los años 2006 y 2007  
LÓPEZ RUIZ A, IBÁÑEZ GIL MA, CALLEJA MA, FAUS DADER MJ, MARTÍNEZ MARTÍNEZ F, ARIAS JL, PÉREZ VICENTE S

**113**

## **Revisión**

Estimulantes de la eritropoyesis en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica  
SERRANO GARROTE O

**121**

## **Artículo Especial**

Intercambio y difusión de plantas agrícolas entre el nuevo y el viejo mundo  
RECALDE MANRIQUE L

**133**

## **Actualidad O.F.I.L.**

1<sup>as</sup> Jornadas OFIL Ibero-Latinoamericanas

**143**

Disponible en Internet: [www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org)

Incluida en Índice Médico Español (IME)  
Incluida en Free Medical Journal



# O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Disponible en Internet  
[www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org)

Incluida en Índice Médico Español (IME)  
Incluida en Free Medical Journal

#### **Directora**

Mercedes Campo Angora

#### **Subdirector**

José Miguel Ferrari Piquero

#### **Comité Editorial**

Manuel Machuca González. España  
Elisa Rabito de Pino. Paraguay  
Jaime Román Alvarado. España  
María Lurdes de Santos Miranda. Portugal  
Carmen Sandoval Moraga. Chile

#### **Comité de Redacción**

Ana Álvarez Díaz  
Benito del Castillo García  
Ismael Escobar Rodríguez  
José Espejo Guerrero  
M<sup>a</sup> José Fáus Dader  
Borja García de Bikuña  
Pilar Gomis Muñoz  
Ana Herranz Alonso  
Alberto Herreros de Tejada  
Mariano Madurga Sanz  
Eduardo Mariño Fernández  
Diego Marro Ramón  
Joaquín Ronda Beltrán  
Martha Milena Silva Castro  
Mauro Silveira de Castro



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización (O.F.I.L.) es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los “curricula” académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

---

## ***Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) 2010-2012***

**Presidente**

*Manuel Machuca González  
E-mail: mmachucag@gmail.com*

**Vicepresidenta**

*Elisa Rabito de Pino  
E-mail: mrabito@ips.gov.py*

**Secretario General**

*Jaime Román Alvarado  
E-mail: jaimeroman@redfarma.org*

**Tesorera**

*María Lurdes de Santos Miranda  
E-mail: maria.l.miranda@ulsna.min-saude.pt*

**Presidenta Anterior**

*Carmen Sandoval Moraga  
E-mail: csandoval@unab.cl*

# Ex-Presidentes

†Juan Robayo (**Fundador de O.F.I.L.**)

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)  
Brasil

†Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)  
México

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)  
España

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)  
Bolivia

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)  
Puerto Rico

Yaritza Castillo (2002-2003)  
Venezuela

Antonio Ñesta García (1990-1992)  
España

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)  
Colombia

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)  
Chile

Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)  
Honduras

Ana María Menéndez (1994-1996)  
Argentina

Carmen Sandoval Moraga (2008-2010)  
Chile

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)  
España

## Delegados (2010-2012)

**Argentina**  
Fabián Pardón  
E-mail: fpardon@anlis.gov.ar

**Ecuador**  
Ketti Sacoto Aciaga  
E-mail: kettysacoto@yahoo.com

**Paraguay**  
Nilda Ortiz  
E-mail: nildaortiz11@gmail.com

**Bolivia**  
Ana María Blanco  
E-mail: marionnblanco@yahoo.com.ar

**El Salvador**  
Wendi Osorio  
E-mail: wendiosorio@hotmail.com

**Perú**  
Teresa Zamame Zatta  
E-mail: telisza2000@yahoo.com

**Brasil**  
Mauro Silveira Castro  
E-mail: decastro.mauro@gmail.com

**España**  
Mariano Madurga  
E-mail: mmadurga@aemps.es

**Portugal**  
Ana Gusmao  
E-mail: agusmao@esteve.es

**Chile**  
Liliana Jorge  
E-mail: ljorge@davila.cl

**Guatemala**  
Óscar Cobar Pinto  
E-mail: ocoabar@gmail.com

**Puerto Rico**  
Wanda T Maldonado  
E-mail: wanda.maldonado1@upr.edu

**Colombia**  
Yadira Parrado  
E-mail: yadira.parrado@shaio.org

**Honduras**  
Pendiente de renovación

**República Dominicana**  
Ana Isabel Herrera  
E-mail: anaisabelhp@hotmail.com

**Costa Rica**  
Isela Araya Piedra  
E-mail: iselaaraya@hotmail.com

**México**  
Raymundo Escutia Gutiérrez  
E-mail: raymundostereo@yahoo.com

**Uruguay**  
Washington Díaz  
E-mail: wdiaz@adinet.com.uy

**Cuba**  
Zeina Mirella Bárzaga Arencibia  
E-mail: zebaa@finlay.cmw.sld.cu

**Nicaragua**  
Roger González González  
E-mail: rgonzalez@unan.edu.ni

**Venezuela**  
Magaly Pedrique  
E-mail: pedriquem@hotmail.com

**Panamá**  
Leida Barrios  
E-mail: leidab\_@hotmail.com

# *Normas para la presentación y publicación de trabajos en la Revista de la O.F.I.L.*

Se considerarán para su publicación en la REVISTA DE LA OFIL todos los trabajos originales, así como los artículos de revisión o de opinión, cartas al director y otros artículos especiales que traten temas relacionados con farmacia hospitalaria, farmacia comunitaria, docencia e investigación y administración sanitaria, y en general todos los relativos a la profesión farmacéutica.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados.

Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos manuscritos que no se consideren apropiados para la publicación, así como de proponer a los autores las posibles modificaciones.

## **Presentación de trabajos**

Todos los artículos se enviarán a la dirección de correo electrónico: [publicacion@revistadelao-fil.org](mailto:publicacion@revistadelao-fil.org) o a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales" para su revisión por parte del Comité de Redacción.

Junto al manuscrito se deben enviar:

- 1) Una **carta de presentación** en la que el primer autor explique en 3 o 4 líneas cual es, a su juicio, la aportación del trabajo que presenta.
- 2) Una **declaración de autoría y cesión de derechos** firmada por todos los autores (enviar por Fax: 34-91 3908005), según el siguiente modelo: Los autores, abajo firmantes, declaran que el trabajo titulado: "....." es un trabajo original; que no ha sido previamente publicado; que todos ellos han contribuido a su elaboración; que han leído y aprobado el manuscrito remitido y que, en caso de ser publicado, transfieren todos los derechos de autor al editor, sin cuyo permiso no podrá ser reproducido ni total, ni parcialmente.

Los **manuscritos** deben elaborarse según las siguientes normas:

- 1) El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno Windows.
  - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño 12 puntos.

- b) Espaciado interlineal: Doble.
- 2) Los artículos podrán ser enviados en lengua española o portuguesa (idiomas oficiales de la OFIL) y también en lengua inglesa.
- 3) Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.
- 4) En la primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.
  - b) Título reducido (máximo de diez palabras) para la portada de la Revista, en el caso de que sea necesario.
  - c) Nombre completo y apellidos del autor o autores.
  - d) Centro de trabajo del autor o autores.
  - e) Título académico del autor o autores (Doctor en Farmacia, Doctor en Medicina, Licenciado en Ciencias Químicas, etc.).
  - f) Cargos del autor o autores en su centro de trabajo.
  - g) Dirección postal completa y **correo electrónico** del primer autor.
- 5) En su segunda página debe constar:
  - a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del trabajo y en los artículos originales debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito. Máximo 250 palabras.
  - b) Palabras clave en español (de tres a diez). Se deben emplear términos MeSH del Index Medicus. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.
- 6) En su tercera página debe constar:
  - a) Título del trabajo en inglés.
  - b) Abstract en inglés.
  - c) Key words en inglés.

## **Tipos de artículos**

### Editorial

Artículo de opinión elaborado por expertos, a solicitud de la Dirección, sobre temas de interés en el ámbito de la Farmacia.

### Originales

Artículos de investigación con estructura de trabajo científico con los siguientes apartados: introducción (mencionando los objetivos del trabajo), material y métodos, resultados, discusión y conclusiones. La extensión máxima del texto será de ocho páginas.

### Revisiones

Revisiones bibliográficas objetivas sobre un tema concreto. La extensión máxima del texto será de ocho páginas.

### Cartas al director

En esta sección se incluyen observaciones científicas, formalmente aceptables, sobre cualquiera de los temas de la Revista, así como aquellos trabajos que por su extensión reducida no se adecuen a la sección de originales. La extensión máxima del trabajo será de dos páginas, con un máximo de diez referencias bibliográficas.

### Artículos especiales

Artículos sobre un tema de particular interés o actualidad, generalmente por encargo del Equipo Editorial.

### Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con numeración correlativa en superíndice que indique el orden de aparición en el texto.

Sólo se incluirán las referencias que supongan una aportación relevante al texto, evitando las relaciones exhaustivas (con la excepción de las Revisiones). Se seguirán las normas de citación del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disponibles en: <http://www.icmje.org/>, que son las usadas por las revistas indexadas en el Index Medicus.

Los ejemplos citados a continuación son algunos de los empleados con mayor frecuencia.

### **Revistas**

1. Artículo de revista. Citar todos los autores (si son seis o menos) y citar los seis primeros y añadir la expresión et al. (si son siete o más).

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

2. Trabajo publicado por una organización o equipo.

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-86.

3. Volumen con suplemento.

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

### **Libros y otras monografías**

1. Autor/es individual/es.

Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.

2. Editor, compilador o director como autor.

Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.

3. Capítulo de libro.

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2.a ed. Nueva York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

4. Comunicación de conferencia.

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editores. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics;* 1992 Sep 6-10; Ginebra, Suiza, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

### **Otras publicaciones**

1. Artículo de periódico.

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post.* 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).

2. Material no publicado.

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* En prensa 2002.

3. Artículo de revista electrónica.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [revista electrónica] 1995 Jan-Mar [consultada 5 junio 1996];1(1):[24 p.]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

### **Dibujos, Tablas y Fotografías**

Los dibujos, tablas, gráficos y fotografías se enviarán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº. El número de tablas y figuras incluidas en el trabajo, será el mínimo necesario.

A ser posible deberán enviarse los dibujos o fotografías en formato JPG.

# *Recepción de originales*

Directora de la Revista:

***Dra. Mercedes Campo Angora***

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario 12 de Octubre

Madrid (España)

***E-mail: mcampo.hdoc@salud.madrid.org***

o bien

*Sitio Web de la Revista:* ***http://www.revistadelaofil.org***

*E-mail:* ***publicacion@revistadelaofil.org***

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

***Diseño y Coordinación editorial:***

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D) - 28003 Madrid (España)

Tel./Fax: +34 915 537 462

E-mail: ofil@ibanezylplaza.com

web: <http://www.ibanezylplaza.com>

***Impresión:***

Alba



## summary

### EDITORIAL

- 89 The recipe of pharmaceutical care  
CAMPO ANGORA M

### ORIGINALS

- 92 Study of the antipsychotic drug utilization in a public foundation for schizophrenic patients in Seville  
AGUILAR DE LEYVA A, CARABALLO RODRÍGUEZ I, HERRERA CARRANZA J
- 103 Determination of gemcitabine and its metabolite in human plasma by HPLC-UV  
ESCUDERO ORTIZ V, DUART DUART, MJ, PÉREZ RUIXO, JJ, VALENZUELA B
- 113 Study of the evolution of antidiabetic prescriptions in Spain during the years 2006-2007  
LÓPEZ RUIZ A, IBÁÑEZ GIL MA, CALLEJA MA, FAUS DADER MJ, MARTÍNEZ MARTÍNEZ F, ARIAS JL, PÉREZ VICENTE S

### REVIEW

- 121 Erythropoiesis stimulating agents in the anemia associated with chronic kidney disease  
SERRANO GARROTE O

### SPECIAL ARTICLE

- 133 Exchange and dissemination of agricultural plants between the new and the old world  
RECALDE MANRIQUE L

### NEWS

- 143 1<sup>st</sup> Ibero Latin American OFIL Conference

## sumario

### EDITORIAL

- 89 La receta de la Atención Farmacéutica  
CAMPO ANGORA M

### ORIGINALES

- 92 Estudio de la utilización de fármacos antipsicóticos en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla  
AGUILAR DE LEYVA A, CARABALLO RODRÍGUEZ I, HERRERA CARRANZA J
- 103 Determinación de gemcitabina y su metabolito, 2',2'-difluorodeoxiuridina, en plasma humano mediante HPLC  
ESCUDERO ORTIZ V, DUART DUART, MJ, PÉREZ RUIXO, JJ, VALENZUELA B
- 113 Estudio de la evolución de prescripción de antidiabéticos en España durante los años 2006 y 2007  
LÓPEZ RUIZ A, IBÁÑEZ GIL MA, CALLEJA MA, FAUS DADER MJ, MARTÍNEZ MARTÍNEZ F, ARIAS JL, PÉREZ VICENTE S

### REVISIÓN

- 121 Estimulantes de la eritropoyesis en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica  
SERRANO GARROTE O

### ARTÍCULO ESPECIAL

- 133 Intercambio y difusión de plantas agrícolas entre el nuevo y el viejo mundo  
RECALDE MANRIQUE L

### ACTUALIDAD

- 143 1<sup>as</sup> Jornadas OFIL Ibero-Latinoamericanas



# editorial

## La receta de la Atención Farmacéutica

MERCEDES CAMPO ANGORA  
DIRECTORA DE LA REVISTA DE LA OFIL

*“Una base de conocimiento, varias dosis de experiencia, un toque de iniciativa, una pizca de creatividad y un puñado de momentos de comunicación”*

Quizás las palabras Atención Farmacéutica sean unas de las más pronunciadas por los farmacéuticos en estos últimos años. Queda muy bien decir: "Yo hago Atención Farmacéutica". Pero la realidad es que desarrollar programas de Atención Farmacéutica, no es tan sencillo como seguir los pasos de una receta de alquimia. No existe ninguna receta mágica, sin embargo la mezcla de estos cinco componentes, puede sernos de gran ayuda a la hora de comenzar a implantar este tipo de programas. De hecho, los mayores logros de la historia se han conseguido gracias a ellos.

Los farmacéuticos tenemos conocimientos y experiencia, para generar grandes ideas. La iniciativa y la creatividad para ponerlas en práctica, están latentes en todos nosotros en mayor grado del que generalmente creemos. Sin embargo, ¿por qué no utilizamos todos estos talentos, para practicar la Atención Farmacéutica y mejorar así la asistencia a nuestros pacientes?; ¿por qué no buscamos la mejor forma de aplicar la Atención Farmacéutica, en la realidad concreta de nuestro trabajo?

El primer paso para hacer Atención Farmacéutica, comienza por reconocer nuestras limitaciones.

### • Una base de conocimiento

Las nuevas generaciones de farmacéuticos han aprendido en la Universidad el concepto y la metodología para hacer Atención Farmacéutica. Los Colegios Profesionales y las Sociedades Científicas, también han hecho un importante esfuerzo para difundir la Atención Farmacéutica entre los que no la aprendimos en la Facultad. Pero la realidad es que todavía existe un gran desconocimiento al respecto por parte de la mayoría de los profesionales de la salud.

Una anécdota: Hace unos años, desde nuestro Servicio de Farmacia de Hospital pusimos en marcha un proyecto para dar continuidad al seguimiento farmacoterapéutico de nuestros pacientes polimedicados después del alta hospitalaria. Para ello, nos pusimos en contacto con los médicos de atención primaria y con los farmacéuticos comunitarios. La coordinación entre farmacéuticos y médicos del hospital fue sencilla. Pero cuando presentamos el

proyecto en los Centros de Salud, la mayoría de los médicos nos preguntaban: “Y... eso de la Atención Farmacéutica, ¿en qué consiste?, ¿qué van a hacer exactamente los farmacéuticos?”. Y cuando nos poníamos en contacto con las Oficinas de Farmacia, nos decían: “Pero... si yo ya hago Atención Farmacéutica, si el paciente me pregunta, yo le informo”. Y es que en muchas ocasiones, el término se utiliza para denominar cualquier actuación propia de los farmacéuticos.

La Atención Farmacéutica requiere un aprendizaje que empieza por ser conscientes de nuestra necesidad de formación.

#### • Varias dosis de experiencia

Para poder utilizar los conocimientos se necesitan habilidades y para adquirirlas se requiere entrenamiento en la práctica clínica.

En España, los actuales licenciados universitarios terminan sus estudios sin haber visto pacientes con sus profesores. Sólo aquellos que han realizado sus prácticas tuteladas en alguno de los hospitales o en alguna de las, todavía escasas, oficinas de farmacia que practican el Seguimiento Farmacoterapéutico, han podido tener algún contacto con la experiencia.

En los hospitales, la relación con el médico y el acceso a los datos clínicos es más fácil que en el caso de las farmacias comunitarias. Los farmacéuticos de hospital, durante su formación como especialistas, se integran en los equipos asistenciales y aprenden a revisar historias clínicas, a entrevistar pacientes para identificar los problemas relacionados con su medicación, a interpretar datos clínicos (analíticas, cultivos, niveles de fármacos, etc.), a monitorizar perfiles farmacoterapéuticos y a dar información sobre los medicamentos al alta. Aún así, queda mucho por hacer.

La Atención Farmacéutica se aprende trabajando con los pacientes y con sus médicos.

#### • Un toque de iniciativa

La iniciativa es la capacidad para comenzar algo nuevo, resolviendo problemas o tomando decisiones sin necesidad de que nadie nos diga que lo hagamos. En mayor o menor medida, es algo innato en todas las personas, pero también puede potenciarse a base de esfuerzo. Y, como cualquier proceso, siempre empieza por uno mismo.

El punto de partida es querer cambiar y desear hacer Atención Farmacéutica. Y después, buscar las alternativas para hacerla, adaptándonos a la realidad de nuestro trabajo, a nuestros recursos y a las necesidades de nuestros pacientes.

Siempre podemos contar con la experiencia de quienes comenzaron antes que nosotros. Ellos también empezaron de cero, pero supieron con su iniciativa, organizarse y buscar la fórmula para que el Seguimiento Farmacoterapéutico de sus pacientes fuese una realidad en su práctica diaria.

La actitud emprendedora es el germen del cambio.

#### • Una pizca de creatividad

Probablemente, lo que no nos permite crear y desarrollar con éxito programas de Atención Farmacéutica, son nuestras propias ideas preconcebidas y limitantes acerca de lo que es posible lograr. En este sentido, existen técnicas que pueden ayudarnos a ser más creativos y todas ellas se basan en el principio de luchar contra lo asumido.

En la experiencia que relataba anteriormente, para dar continuidad al Seguimiento Farmacoterapéutico, los médicos de los Centros de Salud nos comentaban: “El proyecto me parece una buena idea, pero no va a dar resultado, porque las farmacias no van a colaborar”. Y por otro lado, cuando hablamos con los farmacéuticos comunitarios, nos decían: “El proyecto está muy bien, pero... aunque nosotros queremos cooperar con los médicos, a ellos no les interesa”. Es curioso, porque si había algo en lo que todos (médicos y farmacéuticos), estaban de acuerdo era en que la colaboración entre ellos es muy necesaria y beneficiaría mucho al paciente. Finalmente, se demostró que esta desconfianza era infundada, porque la mayoría de los médicos y farmacéuticos colaboraron, los pacientes mejoraron sus conocimientos sobre medicamentos y aumentó su adherencia al tratamiento.

Otras limitaciones: “Los farmacéuticos no tenemos tiempo para hacer Atención Farmacéutica”, “en las Oficinas de Farmacia falta espacio físico”.

Quizás, sea el momento de reorganizar el trabajo, delegar funciones y liberar parte de nuestro tiempo para hacer Atención Farmacéutica.

Posiblemente, podamos empezar a trabajar sólo con unos pocos pacientes, con una patología determinada y adquirir de forma progresiva las habilidades y las destrezas que necesitamos. Puede que nuestra farmacia sea pequeña y no tenga una sala de espera y un despacho para la atención individualizada, pero seguro que podemos disponer de un rincón que permita la confidencialidad, para atender a los pacientes. O ¿por que no?, también es posible que no podamos hacer Seguimiento Farmacoterapéutico en las Oficinas de Farmacia y el lugar idóneo para desarrollarlo sea en otra ubicación, como por ejemplo en los Centros de Salud.

Superar nuestras limitaciones, apartar nuestros miedos y emplear la creatividad para desarrollar programas de Atención Farmacéutica, contribuye en gran medida a conseguir el éxito.

• **Un puñado de momentos de comunicación**

La comunicación es el núcleo fundamental de la Atención Farmacéutica.

El farmacéutico debe tomar decisiones en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales de la salud, según establece la propia definición de Atención Farmacéutica. Por ello, para poner en práctica este tipo de programas, se necesita comunicación.

*1) Comunicación directa con el paciente*

Sólo se puede hacer Atención Farmacéutica, si existe una interacción directa con el paciente. En este sentido, coincido con las palabras del

Dr. Henri Manasse (American Society Health-System Pharmacist): Pharmacist must touch patients. Si no se cumple este requisito, podremos hacer Farmacia Clínica, pero no Atención Farmacéutica.

Este error es frecuente en algunas actividades realizadas en los hospitales, en las que la Atención Farmacéutica ha quedado reducida a detectar problemas, clasificar lo detectado, comunicárselo al médico y proponer posibles soluciones, pero el farmacéutico en ningún momento habla con los pacientes.

*2) Comunicación continua con el médico y los profesionales sanitarios que atienden al paciente*

La comunicación médico-farmacéutico o enfermero-farmacéutico, tan habitual a nivel hospitalario, sigue siendo un obstáculo a nivel comunitario para el desarrollo de la Atención Farmacéutica.

Es importante que los médicos y los enfermeros que atienden a nuestros pacientes nos conozcan, presentarles nuestro proyecto y conseguir su implicación. ¿Cómo?. Pues utilizando cualquier medio a nuestro alcance: visitas a los Centros de Salud, teléfono, fax, e-mail, etc. Lo importante es establecer relaciones con los demás profesionales sanitarios y lograr la colaboración mutua en beneficio del paciente.

En fin, creo que el gran secreto de la receta es utilizar bien estos componentes, centrarse en el paciente y comenzar.

# Estudio de la utilización de fármacos antipsicóticos en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:92-102

AGUILAR DE LEYVA A<sup>1</sup>, CARABALLO RODRÍGUEZ I<sup>2</sup>, HERRERA CARRANZA J<sup>3</sup>

1 Doctora en Farmacia. Investigadora del grupo de investigación CTS547 del Plan Andaluz de Investigación

2 Doctor en Farmacia. Profesor Titular de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia. Director de CISDEM (Cátedra Iberoamericana-Suiza de Desarrollo de Medicamentos de la Universidad de Sevilla)

3 Doctor en Farmacia. Profesor Titular de Biofarmacia y Farmacocinética (jubilado)

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla. España

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la farmacoterapia de dos grupos de pacientes esquizofrénicos de la Fundación Andaluza para la Integración Social del Enfermo Mental (FAISEM) en Sevilla, atendiendo al tratamiento antipsicótico.

**Método:** Se ha estudiado la historia farmacoterapéutica de todos los paciente esquizofrénico de "Casas-Hogar" (CH) y "Viviendas Supervisadas" (VS) de FAISEM. Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de la utilización y prescripción de fármacos antipsicóticos mediante el software SPSS 17.0.

**Resultados:** Se han estudiado datos de 83 pacientes de CH y 74 pacientes de VS. Los antipsicóticos atípicos (AA) son el grupo más utilizado por los pacientes (85,54% y 78,38% de los pacientes de CH y VS, respectivamente). Los antipsicóticos típicos (AT) son más utilizados por los pacientes de CH (51,81%) que por los de VS (29,73%). El 36,14% y el 43,24% de los pacientes de CH y VS, respectivamente, reciben antipsicóticos inyectables de liberación prolongada. El 79,52% y el 59,46% de los pacientes de CH y VS, respectivamente, reciben politerapia antipsicótica.

**Conclusion:** La polifarmacia antipsicótica es un problema de salud importante en estos pacientes esquizofrénicos, ya que incrementa el riesgo de aparición de interacciones y asociación de efectos adversos.

**Palabras clave:** Pacientes esquizofrénicos, tratamiento antipsicótico, polifarmacia.

Correspondencia:

Ángela Aguilar de Leyva

Correo electrónico: aguilardeleyva@us.es

## *Study of the antipsychotic drug utilization in a public foundation for schizophrenic patients in Seville*

### *Summary*

**Objective:** To analyze the pharmacotherapy of two groups of schizophrenic patients of the Andalusian public foundation for the social integration of the people with mental disorders (FAISEM) in Seville, attending to the antipsychotic treatment.

**Method:** Pharmacotherapeutic history of every schizophrenic patient of "Sheltered Homes" (CH) and "Supervised Housing" (VS) of FAISEM has been examined. Descriptive analysis of the use and prescription of antipsychotics has been carried out using SPSS version 17.0 software.

**Results:** Data of 83 and 74 CH and VS patients respectively, have been studied. Atypical antipsychotics (AA) is the group most used by patients (85.54% and 78.38% patients of CH and VS respectively, use them). Typical antipsychotics (AT) are more used by CH patients (51.81%) than by VS patients (29.73%). 36.14% and 43.24% patients of CH and VS respectively, receive prolonged release injectable antipsychotics. 79.52% and 59.46% patients of CH and VS respectively, are treated with antipsychotic polypharmacy.

**Conclusions:** Antipsychotic polypharmacy is an important health problem in this population of schizophrenic patients, since it increases the risk of interactions and association of side effects.

**Key Words:** Schizophrenic patients, antipsychotic treatment, polypharmacy.

### **Introducción**

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por presentar múltiples síntomas que afectan tanto a los aspectos cognitivos como emocionales y del comportamiento de la persona<sup>1</sup>.

La farmacoterapia es un elemento crítico en el tratamiento a corto y a largo plazo de la enfermedad, pero no es hasta la década de los 50, con la introducción de la clorpromacina, cuando se empieza a disponer de un tratamiento farmacológico eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>2,3</sup>. A lo largo de las siguientes tres décadas numerosos fármacos antipsicóticos fueron desarrollados e introducidos en la práctica clínica. Estos antipsicóticos se conocen comúnmente como antipsicóticos típicos (AT) y se caracterizan por presentar numerosos efectos secundarios de tipo neurológico. Por el contrario, antipsicótico atípico (AA) es el término utilizado para referirse a los antipsicóticos más modernos que presentan menos riesgo de pro-

ducir efectos secundarios de tipo extrapiramidal. La clozapina, sintetizada en 1959 por Schmutz y colaboradores<sup>4</sup>, es el primer AA, pero fue retirada del mercado debido a que produjo algunos casos de agranulocitosis. Sin embargo, fue reintroducida en la década de los 90 tras la publicación de ensayos clínicos que demostraron su eficacia en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento<sup>5</sup>. Desde ese momento comenzó la búsqueda de nuevas moléculas con menos efectos secundarios extrapiramidales conduciendo a la introducción de los AA. No obstante, estos fármacos están relacionados con la producción de efectos secundarios de tipo metabólico<sup>6,7</sup>. Por tanto, el principal inconveniente del tratamiento con fármacos antipsicóticos es la alta prevalencia de efectos adversos que puede dar lugar a la falta de cumplimiento por parte de los pacientes<sup>8,9</sup>. La falta de cumplimiento está relacionada con altas tasas de recaída<sup>10,11</sup>, por lo que la medicación juega un papel primordial en la consecución de resultados terapéuticos.

Con el objetivo de mejorar la adherencia en el tratamiento a largo plazo de los pacientes esquizofrénicos, la medicación antipsicótica inyectable de liberación prolongada fue introducida en la terapéutica en la década de los 60, ya que la principal ventaja de este tipo de formulaciones es el incremento del cumplimiento por parte de los pacientes<sup>12-14</sup>.

Es importante tener en cuenta que la polifarmacia afecta con frecuencia a los pacientes esquizofrénicos ya que la prescripción de politerapia antipsicótica es una práctica común en psiquiatría clínica.

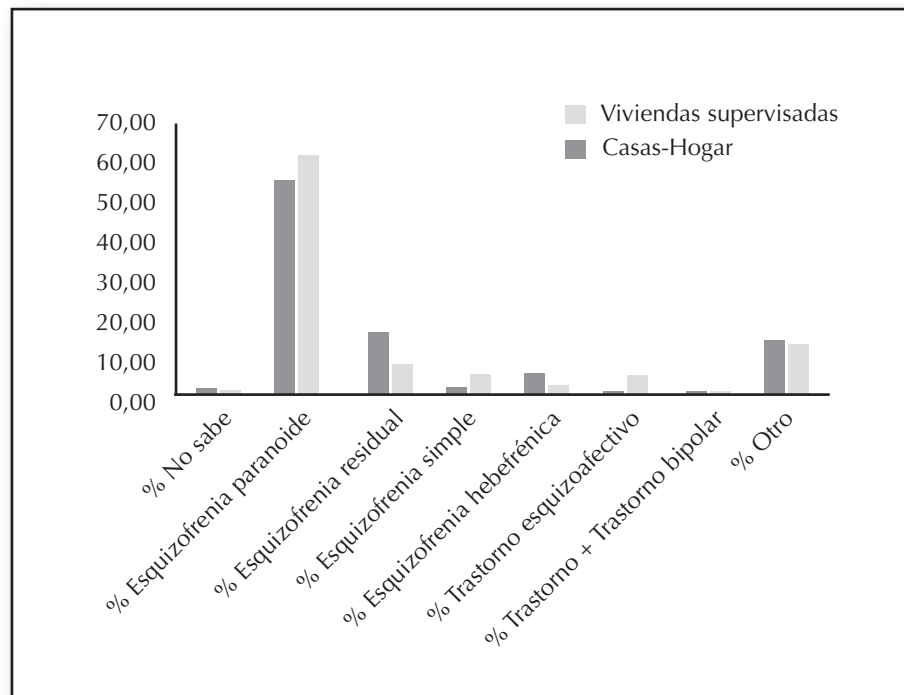
La Fundación Andaluza para la Integración Social del Enfermo Mental (FAISEM) ofrece un programa residencial que proporciona asistencia a los pacientes esquizofrénicos que no pueden vivir con sus familiares como consecuencia de las características de su enfermedad, solucionando el problema de la vivienda.

El objetivo de este estudio es analizar la utilización de fármacos antipsicóticos por parte de los pacientes pertenecientes a dos dispositivos diferentes dentro del programa residencial de FAISEM: "Casas-Hogar" (CH) y "Viviendas Supervisadas" (VS).

## Método

Se ha consultado la historia farmacoterapéutica de todos los pacientes esquizofrénicos pertenecientes al programa residencial de FAISEM en Sevilla. Los pacientes que han participado en el estudio están distribuidos en dos dispositivos diferentes: casas-hogar (CH) y viviendas supervisadas (VS). La principal diferencia entre estos pacientes es su grado de autonomía, siendo mucho menor en el caso de los pacientes

FIGURA 1  
*Diagnóstico principal de los pacientes*



pertenecientes a CH. Los pacientes que residen en CH se encuentran distribuidos en 5 casas con unos 20 pacientes cada una, aproximadamente. Estos pacientes se encuentran supervisados en todo momento por tres cuidadores. Por otro lado, existen 32 VS que se encuentran integradas en edificios privados en las cuales viven entre 1 y 4 pacientes y hay un cuidador a cargo de todos ellos, estando presente en las viviendas unas 2 horas al día.

Un total de 83 pacientes de CH (59 hombres y 24 mujeres) y 74 pacientes de VS (49 hombres y 25 mujeres) han participado en el estudio. Los datos recogidos incluyen información relacionada con la prescripción y utilización de fármacos antipsicóticos.

Los fármacos antipsicóticos se han organizado en cuatro grupos (AT, AA, antipsicóticos inyectables de liberación prolongada y litio).

Además se ha recogido otro tipo de información como es el diagnóstico de los pacientes, la edad de inicio de la enfermedad y datos sociodemográficos.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de los datos utilizando la versión 17 del software SPSS.



TABLA 1  
*Características sociodemográficas de los pacientes*

	CH (n=83)		VS (n=74)	
	n	%	n	%
Edad (años) Media (DE)	46,9 (8,5)		43,1 (9,9)	
Sexo				
Hombre	59	71,08	49	66,22
Mujer	24	28,92	25	33,78
<b>Nivel educativo completado</b>				
Ninguno	36	43,37	23	31,08
Estudios primarios	30	36,14	35	47,30
Educación secundaria	7	8,43	13	17,57
Estudios universitarios	1	1,20	1	1,35
Ns/Nc	9	10,84	2	2,70
<b>Estado civil</b>				
Soltero	68	81,93	65	87,84
Casado	3	3,61	0	0,00
Divorciado/separado	11	13,25	9	12,16
Viudo	1	1,20	0	0,00

## Resultados

### Datos clínicos y sociodemográficos

En la Tabla 1 se muestran los datos sociodemográficos de los pacientes. La edad media de los mismos es de  $46,9 \pm 8,5$  años para los pacientes de CH y  $43,1 \pm 9,9$  años para los pacientes de VS, respectivamente. Se ha observado que existe una mayor proporción de hombres en ambos grupos de pacientes, constituyendo estos más de dos tercios de los pacientes (71,08%) en CH y dos tercios (66,22%) en VS. La mayoría de los pacientes de ambos grupos son solteros (81,93% y 87,84% de los pacientes de CH y VS, respectivamente).

Con respecto al nivel educativo, la mayoría de los pacientes de ambos grupos o no ha completado ningún estudio o solamente ha completado los estudios primarios.

Con relación a los datos clínicos, como se puede observar en la Figura 1, el principal

diagnóstico de los pacientes de ambos grupos es esquizofrenia paranoide (55,42% en CH y 62,16% en VS) y la edad media de inicio de la enfermedad es  $19,8 \pm 6,6$  para los pacientes de CH y  $20,2 \pm 5,3$  para los pacientes de VS.

### Utilización de fármacos antipsicóticos

En la Tabla 2 se muestra, por un lado, el porcentaje de pacientes tratados con cualquiera de los antipsicóticos pertenecientes a los cuatro grupos considerados (AT, AA, antipsicóticos inyectables de liberación prolongada o litio) y por otro lado el porcentaje de prescripción de los distintos antipsicóticos considerando el porcentaje intra- e inter- grupo, es decir, el porcentaje de prescripción de un determinado antipsicótico con respecto al grupo al cual pertenece y el porcentaje de prescripción de ese mismo antipsicótico con respecto al total de prescripciones de fármacos antipsicóticos.

TABLA 2  
Utilización y prescripción de fármacos antipsicóticos

	CH (n=83)		VS (n=74)		CH %	VS %	CH %	V %
	n	%	n	%	Prescripciones (por grupos)	Prescripciones (por grupos)	Prescripciones (total)	Prescripciones (total)
<b>Antipsicóticos atípicos</b>	71	85,54	58	78,38	100	100	52,57	54,62
Leponex® (Clozapina)	20	24,10	9	12,16	21,74	12,68	11,43	6,92
Risperdal® (Risperidona)	22	26,51	12	16,22	23,91	16,90	12,57	9,23
Seroquel® (Quetiapina)	13	15,66	8	10,81	14,13	11,27	7,43	6,15
Seroquel prolong® (Quetiapina)	0	0,00	1	1,35	0,00	1,41	0,00	0,77
Invega® (Paliperidona)	4	4,82	4	5,41	4,35	5,63	2,29	3,08
Abilify® (Aripiprazol)	2	2,41	6	8,11	2,17	8,45	1,14	4,62
Zyprexa® (Olanzapina)	20	24,10	17	22,97	21,74	23,94	11,43	13,08
Soliam® (Amisulprida)	5	6,02	10	13,51	5,43	14,08	2,86	7,69
Zeldox® (Ziprasidona)	6	7,23	4	5,41	6,52	5,63	3,43	3,08
<b>Antipsicóticos típicos</b>	43	51,81	22	29,73	100	100	29,71	20
Sinogan® (Levomepromazina)	12	14,46	5	6,76	23,08	19,23	6,86	3,85
Etumina® (Clotiapina)	18	21,69	4	5,41	34,62	15,38	10,29	3,08
Haloperidol® (Haloperidol)	16	19,28	12	16,22	30,77	46,15	9,14	9,23
Largactil® (Clorpromazina)	3	3,61	3	4,05	5,77	11,54	1,71	2,31
Cisordinol® (Zuclopentixol)	2	2,41	1	1,35	3,85	3,85	1,14	0,77
Decentan® (Perfenazina)	0	0,00	1	1,35	0,00	3,85	0,00	0,77
Clopixol gotas® (Zuclopentixol)	1	1,20	0	0,00	1,92	0,00	0,57	0,00
<b>Antipsicóticos depot</b>	30	36,14	32	43,24	100	100	17,14	24,62
Risperdal consta® (Risperidona)	14	16,87	14	18,92	46,67	43,75	8	10,77
Modecate® (Fluphenazina)	5	6,02	5	6,76	16,67	15,63	2,86	3,85
Cisordinol depot® (Zuclopentixol)	9	10,84	9	12,16	30,00	28,13	5,14	6,92
Clopixol depot® (Zuclopentixol)	2	2,41	4	5,41	6,67	12,50	1,14	3,08
<b>Litio</b>	1	1,20	1	1,35	100	100	0,57	0,77

CH: casa-hogar; VS: vivienda supervisada

### *Antipsicóticos atípicos*

Como puede observarse en la Tabla 2, la mayoría de los pacientes de ambos dispositivos están tratados con AA (85,54% y 78,38% de los pacientes de CH y VS, respectivamente). El AA más usado por los pacientes de CH es la risperidona, ya que la utilizan más de un cuarto de los pacientes (26,51%). Es seguida por la clozapina y la olanzapina, utilizadas por el 24,10% de los pacientes cada una. Por otro lado, el AA más utilizado por los pacientes de VS es la olanzapina (22,97%) seguida de la risperidona (16,22%), amisulpirida (13,51%), clozapina (12,16%) y quetiapina (12,16%) (Tabla 2).

Con respecto al porcentaje de prescripción, los AA constituyen el 52,57% del total de prescripciones de fármacos antipsicóticos en CH y el 54,62% en VS. Como puede observarse en la Tabla 2, el porcentaje de prescripción de cada uno de los AA guarda relación con su porcentaje de utilización por parte de los pacientes.

En la Tabla 3 puede observarse el número de antipsicóticos del mismo grupo que utilizan los pacientes. Con respecto a los AA, el 22,89% y el 16,21% de los pacientes de CH y VS, respectivamente están tratados con más de un AA.

### *Antipsicóticos típicos*

Los AT son más utilizados por los pacientes de CH. El 51,81% de los pacientes de CH recibe AT, en contraste con los pacientes de VS que los utilizan en un 29,73%. Clotiapina y haloperidol son los AT más frecuentemente utilizados por los pacientes de CH (21,69% y 19,28%, respectivamente). En el caso de los pacientes de VS, el AT más utilizado es el haloperidol (16,22% de los pacientes). En relación con el porcentaje de prescripción, los AT representan el 29,71% del total de prescripciones de antipsicóticos en CH y el 20% en VS (Tabla 2).

En la Tabla 3 puede observarse que el 9,63% de los pacientes de CH y el 4,05% de los pacientes de VS están tratados con más de un AT.

### *Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada*

El 36,14% y el 43,24% de los pacientes de CH y VS, respectivamente recibe antipsicóticos en formulación inyectable de liberación prolongada (depot) como parte de su tratamiento. El antipsicótico en formulación inyectable de liberación prolongada claramente más utiliza-

do por los pacientes de ambos grupos es la risperidona, ya que es utilizada por el 16,87% de los pacientes de CH y el 18,92% de los pacientes de VS.

Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada constituyen el 17,14% del total de prescripciones de antipsicóticos en CH y el 24,62% en VS (ver Tabla 2).

### *Litio*

Solamente un paciente perteneciente a CH y un paciente perteneciente a VS están tratados con litio, por lo que éste representa el 0,57% del total de prescripciones en CH y el 0,77% en VS (ver Tabla 2).

### *Polifarmacia antipsicótica*

La mayoría de los pacientes de ambos grupos están tratados con más de un fármaco antipsicótico (el 79,52% y el 59,46% de los pacientes de CH y VS, respectivamente). Aproximadamente la mitad de los pacientes están tratados con dos fármacos antipsicóticos (55,42% en CH y 44,59% en VS). El resto de los pacientes están tratados con 3, 4 y 5 fármacos antipsicóticos diferentes (Tabla 3).

### *Combinación de antipsicóticos*

En la Tabla 4 se muestra el número y porcentaje de pacientes que recibe cualquiera de las posibles combinaciones de antipsicóticos de los diferentes grupos. Se puede observar que la combinación más frecuente de fármacos antipsicóticos en CH es la combinación de AT y AA (40,96% de los pacientes), seguida por la combinación de AA y antipsicóticos depot (26,51% de los pacientes) y de la combinación de AT y antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (14,46% de los pacientes).

En VS, sin embargo, la combinación más frecuente la constituyen los AA y los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (25,68% de los pacientes) seguida por la combinación de AT y AA (17,57% de los pacientes) y la combinación de AT y antipsicóticos inyectables de liberación prolongada (13,51% de los pacientes).

## **Discusión**

Este estudio proporciona una visión global sobre la utilización de fármacos antipsicóticos por parte de dos grupos diferentes de pacientes esquizofrénicos integrados en una fundación

**TABLA 3**  
**Número de fármacos antipsicóticos empleado en el tratamiento de los pacientes**

	CH (n=83)		VS (n=74)	
	n	%	n	%
<b>Antipsicóticos atípicos</b>				
0	12	14,46	16	21,62
1	52	62,65	46	62,16
2	17	20,48	11	14,86
3	2	2,41	1	1,35
<b>Antipsicóticos típicos</b>				
0	40	48,19	52	70,27
1	35	42,17	19	25,68
2	7	8,43	2	2,70
3	1	1,20	1	1,35
<b>Antipsicóticos depot</b>				
0	53	63,86	42	56,76
1	30	36,14	32	43,24
<b>Litio</b>				
0	82	98,80	73	98,65
1	1	1,20	1	1,35
<b>Total*</b>				
0	0	0	0	0
1	17	20,48	30	40,54
2	46	55,42	33	44,59
3	16	19,28	10	13,51
4	2	2,41	1	1,35
5	2	2,41	0	0,00

CH: casa-hogar; VS: vivienda supervisada

\*Se refiere al número total de antipsicóticos de cualquiera de los grupos considerados que reciben los pacientes

pública andaluza que asiste a pacientes esquizofrénicos. Se ha observado que existe un claro predominio de pacientes masculinos en ambos grupos, lo cual concuerda con varios estudios que demuestran que las mujeres presentan un mejor funcionamiento social<sup>15,16</sup>. Dado que los pacientes acogidos en el programa residencial de FAISEM son aquellos que presentan proble-

mas de convivencia con familiares o bien no tienen capacidad para vivir solos, no sorprende la mayor proporción de pacientes masculinos. Existe además una clara mayoría de pacientes solteros y la mayor parte de ellos no ha completado ningún estudio o solamente ha completado los estudios primarios. Este hecho refleja el efecto que produce la esquizofrenia sobre las habi-

lidades sociales y educativas de las personas afectadas por la enfermedad.

Con respecto a la farmacoterapia, la mayoría de los pacientes están tratados con AA. Varios estudios han demostrado que estos fármacos presentan menos riesgo de inducir efectos secundarios extrapiramidales<sup>17-19</sup>, por lo que la prescripción de los mismos experimentó un aumento desde el momento de su introducción en el mercado<sup>20,21</sup>, aunque estos fármacos se caracterizan por la producción de importantes efectos metabólicos<sup>6,7</sup>. Otros estudios también han reportado altas tasas de prescripción para los AA comparados con los AT<sup>22,23</sup>, lo cual concuerda con diferentes directrices para el tratamiento que consideran los AA como los fármacos de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia<sup>24-26</sup>.

Con respecto a la utilización de antipsicóticos inyectables de liberación prolongada, se han reportado tasas de utilización muy heterogéneas<sup>27,28</sup>. No obstante la tasa de utilización de los mismos por parte de los pacientes de FAISEM puede considerarse bastante alta en comparación con muchos estudios en los que las tasas de utilización se sitúan por debajo del 20%<sup>29-31</sup>.

La prescripción de estos antipsicóticos está indicada en la fase de estabilización de los pacientes esquizofrénicos, así como en los casos de falta de adherencia a la medicación<sup>26</sup>. Aún así, su prescripción puede estar influenciada por las actitudes negativas que algunos pacientes muestran hacia este tipo de medicación<sup>32</sup>. En el caso de los pacientes esquizofrénicos estudiados no se ha observado actitud negativa hacia las formulaciones inyectables de liberación prolongada, por lo que ésta puede ser una de las razones que expliquen las altas tasas de utilización obtenidas.

Se ha observado que la utilización de polifarmacia antipsicótica es muy común entre estos pacientes. En torno al 80% y el 60% de los pacientes de CH y VS, respectivamente, están tratados con más de un fármaco antipsicótico. Estas tasas de utilización de polifarmacia antipsicótica son mucho más elevadas que las observadas en otros estudios, que están por debajo del 40%<sup>22,33-35</sup>. Llama la atención el hecho de que hay poca evidencia que avale la práctica de la polifarmacia antipsicótica<sup>36</sup>. Existe poco conocimiento acerca de la prevalencia y severi-

dad de los efectos adversos que se producen cuando se combinan diferentes fármacos antipsicóticos, por lo que las diferentes directrices para el tratamiento de la esquizofrenia recomiendan a los psiquiatras precaución a la hora de utilizar combinaciones de antipsicóticos.

Las directrices para el tratamiento del *Journal of Clinical Psychiatry* aconsejan la utilización de politerapia antipsicótica solamente cuando se cambia el tratamiento antipsicótico de un fármaco por otro<sup>24</sup>. Por otro lado, las directrices para el tratamiento de la esquizofrenia de la Sociedad Americana de Psiquiatría afirman que no existe evidencia que avale la combinación de fármacos antipsicóticos, pero considera que es posible que el paciente se beneficie de dicha asociación. De todas formas insiste en que se justifique con la suficiente documentación el hecho de que el paciente no se beneficiaría del mismo modo si se tratara con cualquiera de los componentes de la asociación por separado<sup>26</sup>.

El alto porcentaje de utilización de politerapia antipsicótica observado, con incluso cinco antipsicóticos diferentes utilizados en el tratamiento de dos pacientes de CH puede explicarse si se tiene en cuenta que estos pacientes presentan un grado de deterioro a causa de la enfermedad elevado y sufren síntomas severos que son difíciles de abordar con monoterapia. Esta es la razón por la cual viven en un dispositivo residencial de una fundación y puede ser la causa por la cual la polifarmacia es más utilizada por los pacientes de CH que por los pacientes de VS, los cuales son más independientes y por esta razón menos afectados por la enfermedad en comparación con los pacientes de CH.

## Conclusión

Los pacientes esquizofrénicos estudiados se caracterizan por presentar altas tasas de utilización de polifarmacia antipsicótica. Esta práctica aumenta el riesgo de interacciones y asociaciones de efectos adversos. Además incrementa el riesgo de incumplimiento por parte de los pacientes, por lo que su uso debe estar limitado. A pesar de que algunos pacientes, especialmente los que presentan síntomas severos o los pacientes que no responden al tratamiento pueden beneficiarse de la asocia-

**TABLA 4**  
**Número y porcentaje de pacientes que utiliza combinaciones de antipsicóticos**

	CH (n=83)		VS (n=74)	
	n	%	n	%
<b>Antipsicóticos atípicos</b>				
Tratamiento antipsicótico concomitante				
Antipsicótico típico	34	40,96	13	17,57
Antipsicótico depot	22	26,51	19	25,68
Litio	1	1,20	1	1,35
<b>Antipsicóticos típicos</b>				
Tratamiento antipsicótico concomitante				
Antipsicótico depot	12	14,46	10	13,15
Litio	1	1,20	0	0,00
<b>Antipsicóticos depot</b>				
Tratamiento antipsicótico concomitante				
Litio	0	0,00	1	1,35
Antipsicótico atípico + Antipsicótico típico + Antipsicótico depot	7	8,43	4	5,41
Antipsicótico atípico + Antipsicótico típico + Litio	1	1,20	0	0,00
Antipsicótico atípico + Antipsicótico depot + Litio	0	0,00	1	1,35
Antipsicótico típico + Antipsicótico depot + Litio	0	0,00	0	0,00
Antipsicótico atípico + Antipsicótico típico + Antipsicótico depot + Litio	0	0,00	0	0,00

CH: casa-hogar; VS: vivienda supervisada

ción de fármacos antipsicóticos, hay pocos estudios que avalen esta práctica debido a la complejidad que implica este tipo de investigación, por lo que sería beneficioso emplear protocolos que guiaran acerca de cómo abordar el problema de la politerapia antipsicótica en los pacientes esquizofrénicos.

#### Bibliografía

1. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res* 1997;28: 105-9.
2. Kane JM. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:1396-408.

3. Schultz SH, North SW, Shields CG. Schizophrenia: A Review. *Am Fam Physician* 2007;75:1821-9.
4. Schmutz J, Eichenberger E. Clozapine. In: Bindra JS, Ledmicer D, editors. *Chronicles of drug discovery*. New York; Wiley: 1982 p.39-59.
5. Elizondo JJ. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Ars Pharm* 2008;49:135-44.
6. Huang T-L, Chen J-F. Serum lipid profiles and schizophrenia: Effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. *Schizophr Res* 2005;80:55-59.
7. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
8. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry* 2004;19:415-22.
9. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2002;57:209-19.
10. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings. *Schizophr Bull* 1997;23:637-51.
11. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among california medicaid patients with schizophrenia. *Psichiatr Serv* 2004;55:886-91.
12. Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotics drgus. Place in therapy. *Drugs* 1994;47:741-73.
13. Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:87-92.
14. Heyscue BE, Levin GM, Merrick JP. Compliance with depot antipsychotic medication by patients attending outpatient clinics. *Psychiatr Serv* 1998;49:1232-4.
15. Thara R, Rajkumar S. Gender differences in schizophrenia: Results of a follow-up study from India. *Schizophr Res* 1992;7:65-70.
16. Häfner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrino* 2003;28:17-54.
17. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
18. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
19. Appelberg B, Tuisku K, Joffe G. Is it worth while changing clinically stable schizophrenic out-patients with mild to moderate residual symptoms and/or side effects from conventional to atypical antipsychotics? A prospective, randomised study with olanzapine. *Eur Psychiatry* 2004;19:516-8.
20. Mauri MC, Regispani F, Beraldo S, Volonteri LS, Ferrari VM, Fiorentini A, et al. Patterns of clinical use of antipsychotics in hospitalized psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:957-63.
21. Sayin A, Karslioglu E, Yavas G, Candansayar S. The use of antipsychotic prescription for an university psychiatry clinic: A retrospective study. *Bull Clin Psychopharmacol* 2006;16:160-6.
22. Montejo AL, Majadas S, Mayoral F, Sanjuán J, Ros S, Olivares JM, et al. Analysis of prescription patterns of antipsychotics agents in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:323-9.
23. Atik L, Erdogan A, Karaahmet E, Saracli O, Atasoy N, Kurcer MA, et al. Antipsychotic prescriptions in a university hospital outpatient population in Turkey: A retrospective database analysis, 2005-2006. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:968-74.
24. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The

- Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Schizophrenia 1999. *J Clin psychiatry* 1999;60:1-80.
25. Kane JM, Leucht S, Carpenter D. Expert Consensus Guidelines for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 95-100.
  26. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Second Edition. Washington DC; American Psychiatric Association: 2004.
  27. Xiang YT, Weng YZ, Leung CM, Tang WK, Ungvary GS. Clinical and social determinants of use of depot antipsychotics for patients with schizophrenia in Hong Kong. *Hong Kong J Psychiatry* 2006; 16:71-5.
  28. Citrome L, Levine J, Allingham B. Utilization of depot neuroleptic medication in psychiatric inpatients. *Pharmacol Bull* 1996;32:321-6.
  29. West JC, Wilk JE, Olfson M, Rae DS, Marcus S, Narrow WE, et al. Patterns and Quality of Treatment for Patients with Schizophrenia in Routine Psychiatric Practice. *Psychiatr Serv* 2005;56:283-91.
  30. West JC, Marcus SC, Wilk J, Countis LM, Regier DA, Olfson M. Use of Depot Antipsychotic Medications for Medication Nonadherence in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:995-1001.
  31. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin psychiatry* 2001;62:545-51.
  32. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: A survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res* 2010;175:58-62.
  33. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends and factors associated with antipsychotic polypharmacy among medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin psychiatry* 2004;65:1377-88.
  34. Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing of Antipsychotic Medication in a Medicaid Population: Use of Polytherapy and Off-Label Dosages. *J Manag Care Pharm* 2005;11:17-24.
  35. Arilla JA, Fernández ME, Viñuales E, Lozano I. Politerapia antipsicótica en una unidad de hospitalización psiquiátrica. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2010; 3:90-96.
  36. Miller AL, Craig CS. Combination Antipsychotics: Pros, Cons, and Questions. *Schizophr Bull* 2002;28:105-9.



# Determinación de gemcitabina y su metabolito, 2',2'-difluorodeoxiuridina, en plasma humano mediante HPLC

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:103-112

ESCUDERO ORTIZ V<sup>1</sup>, DUART DUART MJ<sup>2</sup>, PÉREZ RUIXO JJ<sup>3</sup>, VALENZUELA B<sup>4</sup>

1 Licenciada en Farmacia. Técnico especialista de laboratorio. Unidad de Farmacoterapia Personalizada, Plataforma de Oncología. USP Hospital San Jaime. Torrevieja. Alicante. España

2 Doctora en Farmacia. Profesora del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Departamento de Ingeniería. Universidad Miguel Hernández de Elche. Alicante. España

3 Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Profesor del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Departamento de Ingeniería. Universidad Miguel Hernández de Elche. Alicante. España

4 Doctora en Farmacia. Responsable de la Unidad de Farmacoterapia Personalizada. Plataforma de Oncología. USP Hospital San Jaime. Torrevieja. Alicante. España

## Resumen

La utilización de la farmacocinética clínica para la personalización de los tratamientos con gemcitabina en pacientes oncológicos exige disponer de métodos analíticos selectivos, exactos, precisos y rápidos para determinar de forma fiable y reproducible la concentración del fármaco y su metabolito (2',2'-difluorodeoxiuridina) en muestras plasmáticas. Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido desarrollar un método de análisis de gemcitabina y su metabolito en plasma humano mediante HPLC-UV. La validación del método analítico se ha realizado mediante el cálculo de la linealidad, la exactitud, la precisión, el límite de cuantificación, la selectividad y la recuperación de la técnica, según las directrices de la FDA y de la EMA. Los resultados obtenidos en la validación confirman que el método analítico desarrollado puede utilizarse para la monitorización de las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y 2',2'-difluorodeoxiuridina dentro del rango de concentraciones de 0,5 a 20 µg/mL y de 1 a 90 µg/mL, respectivamente, y podría utilizarse en la individualización posológica de los tratamientos con gemcitabina en pacientes oncológicos.

Palabras clave: **Gemcitabina, 2',2'-difluorodeoxiuridina, farmacocinética clínica, HPLC, tetrahidrouridina.**

---

Correspondencia:  
Belén Valenzuela Jiménez  
Correo electrónico: belen.valenzuela@usphospitales.com

# Determination of gemcitabine and its metabolite in human plasma by HPLC-UV

## Summary

The use of clinical pharmacokinetics as a tool for personalization treatment with gemcitabine in cancer patients requires selective, accurate, precise and rapid analytical methods to determine in a reliable and reproducible form concentrations of the drug and its metabolite (2',2'-difluorodeoxyuridine) in plasma samples. Therefore, the aim of this work is to develop a method of gemcitabine and its metabolite in human plasma by HPLC-UV. Analytical method validation was conducted by calculating the linearity, accuracy, precision, limit of quantitation, selectivity and recovery of the analytical method, according to the guidelines of the FDA and the EMA. The results confirm that the analytical method developed and validated can be used for monitoring plasma concentrations of gemcitabine and 2',2'-difluorodeoxyuridine within the concentration range of 5 a 20 µg/mL and 1 a 90 µg/mL respectively, and could be used in dosage individualization of treatment with gemcitabine in patients with cancer.

**Key Words:** Gemcitabine, 2',2'-difluorodeoxyuridine, clinical pharmacokinetics, HPLC-UV, tetrahidrouridine.

## Introducción

Gemcitabina (2',2' difluorodeoxicitidina, dFdC) es un profármaco análogo de pirimidinas (Figura 1) que debe fosforilarse en el interior celular para ejercer su acción citotóxica. Este antimetabolito atraviesa la membrana celular mediante transportadores de nucleósidos e inicia un complejo proceso de fosforilación mediado por la enzima nucleósido-quinasa, que da lugar a sus metabolitos activos, gemcitabina trifosfato (dFdCTP) y gemcitabina bifosfato (dFdCDP). El derivado trifosfato compite con la deoxicitidina trifosfato (dCTP) para incorporarse a la cadena de ADN, circunstancia que provoca la apoptosis celular por inhibición de la ADN polimerasa. El derivado bifosfato ejerce su actividad citotóxica mediante la inhibición de la ribonucleosido reductasa<sup>1</sup>. La gemcitabina también es metabolizada a 2',2' difluorodeoxyuridina (dFdU) por la citidina-desaminasa presente en hígado, riñones, sangre y otros tejidos. Esta enzima puede ser inhibida mediante tetrahidrouridina (THU), circunstancia que se utiliza para impedir *ex vivo* el paso de gemcitabina a metabolito<sup>2</sup>. Aunque el dFdU presenta una actividad citotóxica ( $IC_{50} = 45-200$  mM) sensiblemente menor que gemcitabina trifosfato ( $IC_{50} = 3-5$

nM)<sup>3</sup>, su presencia en plasma se ha asociado con un aumento de la citotoxicidad en tejidos sanos<sup>3</sup>. Por tanto, conocer su concentración plasmática permitiría estudiar mejor la relación entre la exposición al fármaco y la toxicidad iatrogénica.

Actualmente, gemcitabina está indicada en el tratamiento de diferentes tipos de tumores, entre los que destaca el carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, el adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastásico, el cáncer de páncreas refractario a 5-fluorouracilo, el cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en asociación con cisplatino y el carcinoma epitelial de ovario. En el tratamiento de carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, la gemcitabina se considera tratamiento de primera elección y se administra a dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) o carboplatino (dosis para un AUC = 5 mg/mL/min). Estudios recientes en fase III han demostrado una mayor respuesta al tratamiento de este esquema de quimioterapia cuando se asocia con bevacizumab<sup>4</sup> a dosis de 7,5 o 15 mg/kg (34,1% *versus* (vs) 20,1%) o una mayor supervivencia libre de enfermedad cuando se asocia a docetaxel<sup>5</sup> a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> (5,7 meses vs 2,7 meses).

El estudio realizado por Georgoulías y col. pone de manifiesto el beneficio de la administración de gemcitabina a dosis de 1.100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) respecto a la administración de docetaxel como agente único en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en cáncer de pulmón avanzado no microcítico. Dicha combinación supone una supervivencia de 9,4 meses con una tasa de respuesta del 26,8 % vs 8,3 meses con una tasa de respuesta del 11,6%, con un perfil de toxicidad similar en ambos regímenes<sup>6</sup>.

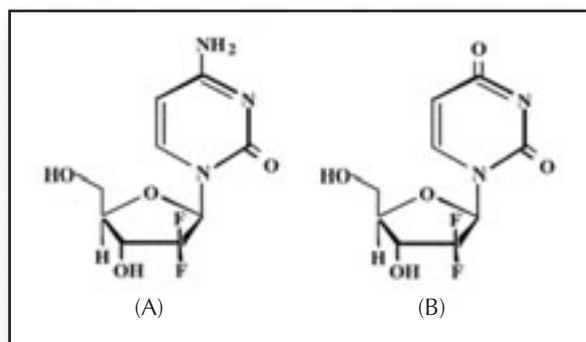
La dosis recomendada de gemcitabina para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico es de 1.000 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 30 minutos administrada en monoterapia o en combinación con erlotinib<sup>7</sup> a dosis de 100-150 mg/día o con oxaliplatino<sup>8</sup> a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. En este tipo de cáncer, la administración conjunta con irinotecán (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 90 minutos) supone una respuesta tumoral del 16,1% vs un 4,4% de la gemcitabina en monoterapia, pero no se aprecian diferencias en cuanto a la supervivencia<sup>9</sup>.

Según el estudio realizado por Albain y col. en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con antraciclinas, la combinación de gemcitabina a dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> con paclitaxel a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> vs paclitaxel a la misma dosis en monoterapia supone una supervivencia de 18,6 meses vs 15,8 meses, tiempo de progresión del tumor de 6,14 meses vs 3,98 meses y una respuesta al tratamiento de 41,4 % vs 26,2%<sup>10</sup>.

La gemcitabina en combinación con cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup>) y bevacizumab (10 mg/kg) ha demostrado una excelente eficacia en el tratamiento de cáncer de ovario epitelial, según el estudio realizado por Richardson en un grupo de 33 pacientes, de las que el 48% presentó una respuesta completa, el 30% de las pacientes tuvo una respuesta parcial, en el 15% se estabilizó la enfermedad y en un 6% de las pacientes hubo progresión tumoral. Sin embargo según Richardson y colaboradores serían necesarios estudios de toxicidad de la administración conjunta de estos tres fármacos<sup>11</sup>.

Como otros fármacos antineoplásicos, los esquemas de quimioterapia basados en gemcitabina presentan una gran variabilidad interindividual en su respuesta clínica, así como un amplio abanico de efectos adversos como edema, toxicidad hematológica, proteinuria y hematuria,

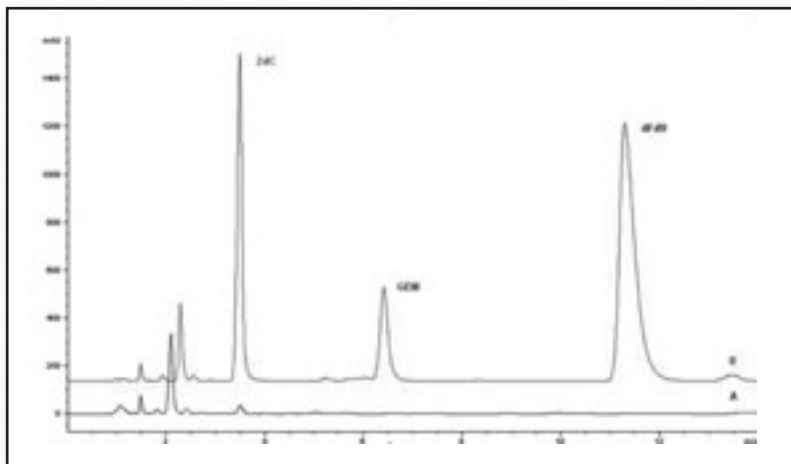
FIGURA 1  
Estructura química de gemcitabina (A)  
y 2',2'-difluorodeoxiuridina U (B)



hechos que justifican el estrecho margen terapéutico de gemcitabina<sup>12</sup>. Además, en el estudio realizado por Venook y col. en pacientes con insuficiencia hepática y niveles elevados de bilirrubina concluyen que existe un mayor riesgo de toxicidad hepática tras la administración de gemcitabina y se recomienda reducir la dosis, sin embargo, los autores no detallan una recomendación específica<sup>13</sup>.

Por ello, una de las estrategias más eficientes para prevenir el desarrollo de toxicidad y maximizar la eficacia de los tratamientos farmacoterapéuticos oncológicos es la monitorización de las concentraciones plasmáticas y la individualización posológica<sup>3,14</sup>. La monitorización garantiza un mayor porcentaje de ciclos de quimioterapia con concentraciones plasmáticas dentro de los ámbitos terapéuticos definidos respecto a cuando el tratamiento se aplica utilizando las dosificaciones estándar. Una de las limitaciones de la implantación clínica rutinaria de la monitorización antineoplásica es la disponibilidad de métodos analíticos adecuados para la determinación y cuantificación de los fármacos<sup>15</sup>. En el caso de gemcitabina y dFdU, en la actualidad son escasos los métodos analíticos descritos en la literatura y, principalmente, se basan en la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada tanto a detector ultravioleta<sup>2,16</sup> como a detector de diodo-array (DAD)<sup>17</sup>. En general, todos ellos presentan escasa selectividad y tiempos de análisis elevados (30 minutos)<sup>16</sup>. Por tanto, si se pretende utilizar rutinariamente las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y dFdU para su individualización posológica, existe la necesidad de desarrollar métodos analíticos más selectivos y

**FIGURA 2**  
**Cromatogramas de patrones en plasma,**  
**A: blanco plasma humano, B; muestra patrón**  
**correspondiente a la concentración de 20 µg/mL**  
**de gemcitabina y 90 µg/mL de dFdU**



2dC: 2-deoxicitidina, GEM: gemcitabina, dFdU: 2',2'-difluorodeoxiuridina

rápidos respecto al tiempo de análisis. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido desarrollar y validar un método analítico para la determinación de gemcitabina y su metabolito dFdU mediante HPLC acoplada a detector de ultravioleta que permita cuantificar de forma selectiva, eficaz, exacta, precisa y rápida la concentración de estos fármacos en plasma humano.

## Métodos

### Reactivos

Como productos de ensayo se han empleado gemcitabina (Gemzar® 200 mg, Eli Lilly), 2',2'-difluorodeoxiuridina (Lilly S.A.) y como patrón interno se ha utilizado 2'-deoxicitidina (2dC) (Sigma Aldrich Química). Los reactivos utilizados han sido cloruro sódico (NaCl) 0,9% (Baxter), THU (Merck), acetato amónico (Riedel-Häen), ácido ortofosfórico 85% (Panreac Química S.A.), así como acetato de etilo, metanol e isopropanol de calidad HPLC (Panreac Química S.A.). El agua, también con calidad HPLC, se ha obtenido mediante el sistema Milli Q (Equipo Milli Q Gradient A10 de Millipore®). El plasma humano libre de fármaco ha sido cedido por el Centro de Transfusión de San Juan de Alicante.

### Equipos empleados en el estudio

Se ha empleado un sistema HPLC Agilent® serie 1.200 equipado con desgasificador (mod.

G1233A), bomba cuaternaria (mod. G1354A), inyector automático (mod. G1329A), componente termostatzado para columna (mod. G1316A), detector de ultravioleta de múltiple longitud de onda (mod. G1365B) y sistema automático de adquisición y procesamiento de datos cromatográficos ChemStation® (versión B.02.01).

### Condiciones cromatográficas

El análisis cromatográfico de gemcitabina y su metabolito se ha realizado bajo las mismas condiciones de ensayo. Como fase estacionaria se ha utilizado una columna cromatográfica Ultrabase C18 (5 µm; 4,6 mm x 150 mm) y una precolumna Ultrabase C18 (5 µm; 4,6 mm x 10 mm). Como fase móvil se ha

seleccionado acetato amónico 0.01M a pH 5 y metanol en proporción 97:3 (v/v). La elusión de los analitos ha sido isocrática y se ha realizado a un flujo de 1,7 mL/min. La longitud de onda seleccionada en ambos casos ha sido 258 nm. El análisis se ha desarrollado a temperatura ambiente y el volumen de muestra inyectado ha sido de 100 µL. El patrón interno empleado para la valoración de gemcitabina y dFdU ha sido 2dC a una concentración igual a 50 µg/mL.

### Preparación de soluciones madre y patrones de calibrado

Para la preparación de las disoluciones de gemcitabina se ha partido de una disolución madre (M) de concentración igual a 40 mg/mL, que se ha obtenido tras adicionar 5 mL de NaCl 0,9% al vial comercial de gemcitabina de 200 mg. A partir de esta disolución madre se han realizado, cada día de ensayo, disoluciones seriadas en tampón acetato amónico 0,01M a pH 5, de forma que se han obtenido para gemcitabina cinco disoluciones (M1 a M5) de concentración decreciente: 4,75 mg/mL (M1), 0,5 mg/mL (M2), 0,1 mg/mL (M3), 0,05 mg/mL (M4) y 0,02 mg/mL (M5).

Para la preparación de las disoluciones madre de dFdU (MT) de concentración igual a 4 mg/mL, se han pesado 4 mg de dFdU y se han disuelto en 1 mL de metanol. A partir de esta disolución madre se ha realizado, cada día de ensayo, diso-

luciones seriadas en tampón acetato amónico 0,01M a pH 5, de forma que se han obtenido tres disoluciones (MT1 a MT3) de concentración decreciente: 1 mg/mL (MT1), 0,5 mg/mL (MT2) y 0,1 mg/mL (MT3).

Para la preparación del patrón interno se ha partido de una disolución madre de 2dC de concentración igual a 1 mg/mL. Para ello, se han pesado 10 mg de 2dC y se han adicionado 10 mL de metanol. A partir de 1 mL de la disolución madre y 1 mL de la disolución de acetato amónico 0,01 M a pH 5 se obtiene la disolución de concentración igual a 0,5 mg/mL.

Cada día de ensayo se han preparado los patrones de calibrado a partir de las disoluciones madre de gemcitabina (M1 a M5), dFdU (MT1 a MT3) y patrón interno 0,5 mg/mL. Se ha adicionado un volumen conocido de las soluciones madre al plasma libre de fármaco para obtener los niveles de concentración de la curva de calibrado. El plasma libre de fármaco ha sido tratado previamente con THU en proporción 1:100 (v/v) para bloquear el paso de gemcitabina a dFdU y no alterar los niveles reales de ambos analitos en plasma humano. El ámbito de concentraciones se ha seleccionado en función de las concentraciones plasmáticas esperadas según las pautas posológicas utilizadas en la Plataforma de Oncología del Hospital USP San Jaime de Torrevieja y los esquemas de monitorización desarrollados por la Unidad de Farmacoterapia Personalizada (UFP).

#### *Procedimiento de extracción para las muestras de plasma humano*

Previamente al análisis, las muestras plasmáticas se han sometido a un proceso preparativo consistente en una extracción líquido-líquido. De esta forma, se han podido eliminar proteínas y demás componentes plasmáticos que pudiesen interferir en la valoración del fármaco. El procedimiento utilizado se describe a continuación. En primer lugar, se toman 500  $\mu$ L del plasma humano y se depositan en un tubo de vidrio, se añaden 50  $\mu$ L de patrón interno y 1 mL de isopropanol, se agita en vórtex durante 15 segundos y se deja reposar 5 minutos. A continuación, se añaden 2,5 mL de acetato de etilo, se agita en vórtex durante 15 segundos y se centrifuga a 3.500 r.p.m durante 10 minutos. Se decanta el sobrenadante en un tubo de vidrio y se evapora a sequedad mediante corriente de nitrógeno a 40°C. El residuo seco se reconstituye en 200  $\mu$ L de tampón acetato amónico

co 0,01 M a pH 5 y se filtra mediante filtros jeringa de teflón (PTFE) de 0,45 $\mu$ m de poro (Millex® - LH) antes de su procesado en el cromatógrafo.

#### *Validación del método analítico*

El protocolo de validación del método analítico ha incluido la realización de los ensayos de linealidad, exactitud y precisión intradía e interdía, límite de cuantificación, selectividad y recuperación de la técnica. El cálculo de estos parámetros y los criterios de aceptación de los mismos se han realizado según los protocolos normalizados de trabajo de la UFP, desarrollados según las directrices de la FDA<sup>18,19</sup> y de la EMEA<sup>20,21</sup>.

El estudio de linealidad se ha realizado para el rango de concentraciones de 0,5 a 20  $\mu$ g/mL para gemcitabina y se han seleccionado las concentraciones de 0,5; 0,9; 1,5; 2,5; 5,0; 10; 15 y 20  $\mu$ g/mL. En este estudio, el ámbito de concentraciones para dFdU ha comprendido de 1 a 90  $\mu$ g/mL y se han seleccionado las concentraciones de 1; 2,5; 5; 7,5; 10; 40; 70 y 90  $\mu$ g/mL. Este estudio se ha realizado para cada analito en tres días diferentes. Cada día, además de valorar cada muestra patrón, se ha valorado una muestra blanco (matriz procesada sin patrón interno) y una muestra cero (matriz procesada con patrón interno). Con los resultados obtenidos se han construido tres rectas de calibración, una para cada día de ensayo. La variable dependiente ha sido la relación de áreas entre el analito y el patrón interno y, la variable independiente, la concentración teórica de analito expresada en  $\mu$ g/mL. La ordenada en el origen y la pendiente de la recta de calibración se han obtenido mediante regresión lineal con estimación por mínimos cuadrados ponderados a partir del software Sigmaplot versión 9.0. La función de ponderación utilizada ha sido la inversa del cuadrado de la variable dependiente. A partir de la recta de calibrado, se han recalculado las concentraciones de analito para cada muestra. Se ha considerado que existía linealidad en los rangos de concentraciones seleccionados si el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) era superior a 0,99 en cada una de las tres curvas de calibrado. Para los patrones de calibración, al menos dos tercios de los patrones debían presentar una desviación de su valor nominal inferior al 15%. En el caso del límite de cuantificación, el criterio de aceptación establece que al menos dos tercios de los patrones deben presentar una desviación de su valor nominal inferior al 20%<sup>19,21</sup>.

La exactitud se ha expresado mediante el error relativo medio (ERM) y se ha calculado como la diferencia entre la concentración teórica y la experimental, tal y como se describe en la ecuación 2.1.

$$\text{Exactitud (ERM\%)} = \frac{(\text{Concentración teórica} - \text{Concentración experimental})}{\text{Concentración teórica}} \times 100 \quad \text{Ecuación 2.1}$$

Para determinar la exactitud de la técnica analítica se ha realizado el análisis de tres niveles de concentración por quintuplicado. Para gemcitabina se han seleccionado las concentraciones de 0,9; 2,5 y 15 µg/mL, mientras que para dFdU se han seleccionado 2,5; 7,5 y 70 µg/mL. Se ha establecido como criterio de aceptación que el error relativo medio de cada nivel de concentración fuese inferior al 15%<sup>19,21</sup>.

La precisión de la técnica analítica se ha evaluado con la desviación estándar relativa (DER) (Ecuación 2.2). Para determinar la precisión de la técnica analítica, se ha realizado el análisis por quintuplicado de los patrones de gemcitabina a concentraciones de 0,9; 2,5 y 15 µg/mL y de dFdU a concentraciones de 2,5; 7,5 y 70 µg/mL. Se ha establecido como criterio de aceptación que, para cada valor de concentración, la DER (%) no fuera superior al 15%<sup>19,21</sup>. Tanto la precisión como la exactitud se han calculado como el coeficiente de variación intra- e inter-ensayo.

$$\text{Precisión (DER\%)} = \frac{\text{Desviación estándar}}{\text{Concentración experimental}} \times 100 \quad \text{Ecuación 2.2}$$

El límite de cuantificación se ha definido como la mínima concentración de analito que puede determinarse con una exactitud y precisión adecuadas bajo las condiciones experimentales establecidas. Se corresponde con el patrón de menor concentración de la curva de calibración. Para el límite de cuantificación también se ha evaluado la exactitud y precisión aceptándose, en este caso, valores menores o iguales al 20%<sup>19,21</sup>.

La selectividad es la capacidad de la técnica analítica para medir y diferenciar los analitos de otros componentes presentes en la muestra biológica, como metabolitos, impurezas o componentes de la matriz. Para determinar la selectividad de la técnica analítica se han utilizado cuatro muestras de plasma de diferentes individuos (sin fármaco ni patrón interno). Se han comparado los resul-

tados de estas muestras y los obtenidos con el patrón de calibrado correspondiente al límite de cuantificación, de manera que se ha evaluado la capacidad del método para identificar el producto de ensayo y el patrón interno sin interferencias debidas a otros componentes de la muestra o la fase móvil. Se ha considerado que el método era selectivo si no existían interferencias en los tiempos de retención correspondientes a los analitos y al patrón interno, o si en caso de existir, éstas eran cinco veces inferiores a la señal observada para el límite de cuantificación de la técnica analítica<sup>19</sup>.

La recuperación del producto de ensayo evalúa la eficiencia de la extracción del proceso analítico y se ha expresado como porcentaje del producto de ensayo obtenido tras el proceso de extracción. La recuperación de gemcitabina se ha determinado a las concentraciones de 0,9, 2,5 y 15 µg/mL, mientras que la recuperación de dFdU se ha evaluado a 2,5; 7,5 y 70 µg/mL. Para el patrón interno, 2dC, se evaluó el porcentaje de recuperación a una concentración de 50 µg/mL. Cada una de las concentraciones se analizó por triplicado. La recuperación se ha calculado mediante la comparación de las relaciones de áreas de los productos de ensayos (o del patrón interno) extraídos a partir de plasma y las relaciones de áreas del producto de ensayo (o del patrón interno) sin extraer, disueltos en fase móvil. Los analitos y patrones no extraídos han representado el 100% de recuperación. La recuperación se ha calculado como media y su desviación estándar. Se ha considerado que el porcentaje de recuperación debía mantenerse constante a lo largo del rango de concentraciones y, además, ser superior al 50%<sup>19,21</sup>.

## Resultados

El objetivo del presente artículo es presentar el desarrollo y la validación de un método nuevo para la cuantificación de gemcitabina y dFdU mediante HPLC con detección de ultravioleta. Las condiciones de ensayo en ambos casos son iguales y han sido descritas en el apartado anterior. Con las condiciones analíticas empleadas, los tiempos de retención obtenidos han sido 3,6 minutos para 2dC, 6,5 minutos para gemcitabina y de 11,7 minutos para dFdU (Figura 2).

Los resultados del ensayo de linealidad confirman el cumplimiento del criterio de aceptación para los dos analitos (Tabla 1). Los patrones eva-

luados para el límite de cuantificación han presentado una desviación del valor nominal comprendida entre 1 y 10% en el caso de gemcitabina y entre 0,4 y 4% en el caso de dFdU, que es inferior al 20% en ambos casos. Para el resto de concentraciones evaluadas, todos los patrones de gemcitabina y dFdU, han presentado una desviación del valor nominal comprendida entre 0,004 y 12,4% en el caso de gemcitabina y entre 0,06 y 10,4% en el caso de dFdU, que es inferior al 15% en ambos casos. Las características de las rectas de calibración para cada día de estudio muestran que la técnica analítica es lineal en los rangos de concentraciones evaluadas ya que el

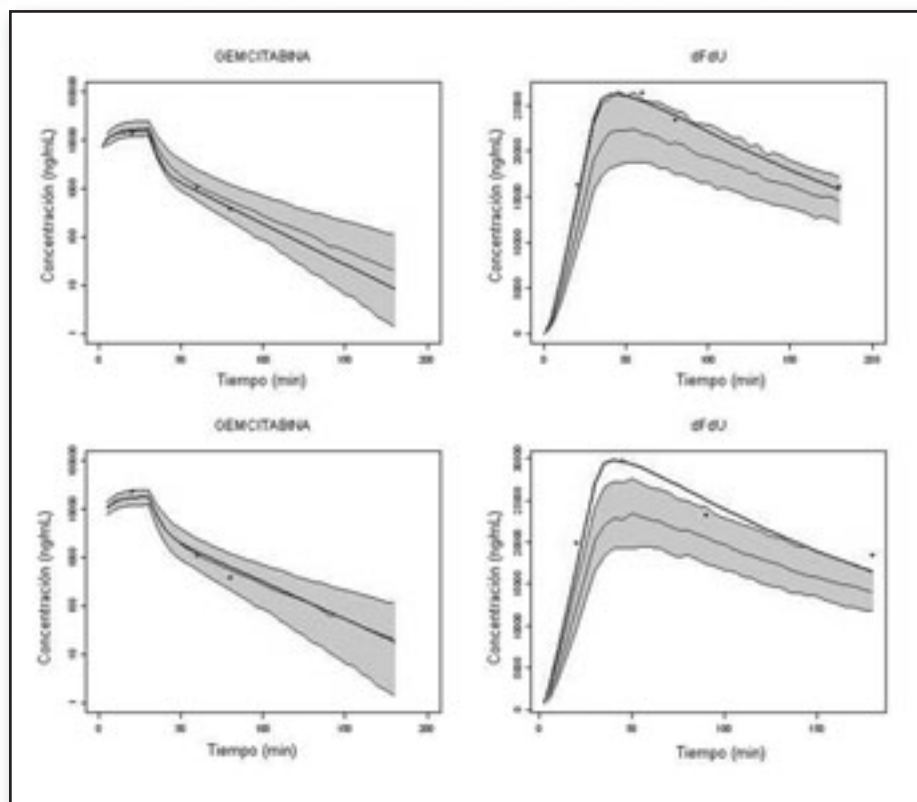
coeficiente de correlación ha sido superior a 0,99 en cada una de las tres curvas de calibrado realizadas con cada uno de los dos analitos.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de los ensayos de precisión y exactitud intradía e interdía para la cuantificación de gemcitabina y dFdU en plasma humano. Estos resultados evidencian que la técnica analítica es precisa y exacta en el rango de concentraciones seleccionadas para cada uno de los analitos, puesto que los errores relativos medios y su coeficiente de variación son ambos inferiores al 15% en todos los casos. Para el límite de cuantificación, se analizó por quintuplicado la precisión y exactitud y en todos los casos han sido inferiores al 20%.

Cada día de estudio, se ha analizado una muestra blanco. Estas muestras se utilizaron para evaluar posibles interferencias. Los cromatogra-

FIGURA 3

*Perfiles de concentraciones plasmáticas de gemcitabina y 2',2'-difluorodeoxiuridina en dos pacientes tras la administración de gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa de 30 minutos de duración. Las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y 2',2'-difluorodeoxiuridina han sido determinadas por HPLC acoplada a detector de ultravioleta, según el método descrito en el presente artículo*



mas correspondientes a una muestra blanco evidencian la ausencia de interferencias en los tiempos de retención 6,5 y 11,7 minutos, correspondientes a gemcitabina y dFdU, respectivamente. Por el contrario, se observa una interferencia en el blanco de plasma a 3,9 minutos que solapa con el pico de 2dC. Sin embargo en todos los casos, la señal de dicha interferencia es 5 veces menor de la señal observada con el patrón interno (Figura 2).

Con la técnica de extracción líquido-líquido empleada, la recuperación de los fármacos en las muestras ha sido superior al 85% para gemcitabina y superior al 86% para dFdU. El porcentaje de recuperación del patrón interno ha sido de 79%.

Estos resultados demuestran que la técnica analítica desarrollada cumple los requerimientos de las guías de validación de métodos analíticos de las agencias reguladoras, FDA<sup>18,19</sup> y EMEA<sup>20,21</sup>.

TABLA 1  
**Resultados de los ensayos de linealidad para la cuantificación de gemcitabina y 2',2'-difluorodeoxiuridina en plasma humano**

Fármaco	Día de estudio	Ordenada en origen (EER) x10 <sup>-3</sup>	Pendiente (EER) x 10 <sup>-5</sup>	r <sup>2</sup>
Gemcitabina	1	2,1 (0,4)	2,3 (3,5·10 <sup>-2</sup> )	0,996
	2	1,2 (0,3)	2,3 (2,2·10 <sup>-2</sup> )	0,998
	3	1,0 (0,2)	2,3 (2,0·10 <sup>-2</sup> )	0,998
dFdU	1	6,5 (0,6)	2,5 (2,2·10 <sup>-2</sup> )	0,998
	2	6,1 (0,8)	2,6 (3,2·10 <sup>-2</sup> )	0,997
	3	4,8 (0,6)	2,6 (2,4·10 <sup>-2</sup> )	0,998

dFdU: 2',2'-difluorodeoxiuridina; EER: error estándar relativo; r<sup>2</sup>: coeficiente de correlación

## Discusión

Gemcitabina es un análogo de pirimidinas utilizado ampliamente en el tratamiento de diversos tipos de cánceres y que, al igual que la mayoría de los antineoplásicos, presenta una elevada variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, estrecho margen terapéutico y diversos efectos adversos hematológicos que hacen necesaria la monitorización de sus niveles plasmáticos y la individualización de los regímenes de dosificación de gemcitabina con objeto de optimizar los resultados clínicos<sup>13</sup>. Además estudios recientes han puesto de manifiesto que la presencia en plasma del metabolito de la gemcitabina, el dFdU, se ha asociado con una mayor citotoxicidad en tejidos sanos<sup>3</sup> y por tanto sería conveniente la determinación de los niveles de dFdU en las muestras plasmáticas de los pacientes. Para ello, es necesario disponer de técnicas analíticas sencillas, exactas y precisas que presenten tiempos de retención suficientemente pequeños para permitir el análisis de gemcitabina y de dFdU en muestras plasmáticas de pacientes de forma rutinaria en la práctica clínica.

La bibliografía consultada respecto a métodos analíticos para la determinación de gemcitabina y dFdU ha evidenciado que existen diferentes métodos de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de ambas moléculas, en las que los tiempos de retención para 2dC, gemcitabina y dFdU son de 13, 18 y 29 minutos respectivamente, lo que limita su uso en la prác-

tica clínica rutinaria. La principal ventaja de la técnica analítica desarrollada en este trabajo es que presenta unos tiempos de retención de 3,9; 6,5 y 11,7 minutos para 2dC, gemcitabina y dFdU, respectivamente, lo que disminuye el tiempo para el análisis de cada muestra de forma considerable y por tanto resulta útil para la monitorización rutinaria de gemcitabina. Asimismo el proceso de extracción líquido-líquido al que se somete la muestra es rápido y sencillo y permite obtener cromatogramas más selectivos que los obtenidos en otros estudios<sup>2</sup> con unos porcentajes de recuperación para gemcitabina, dFdU y 2dC de 85, 86 y 79% respectivamente.

Por otra parte, y como ejemplo de la validez de este método analítico en la monitorización rutinaria de gemcitabina y dFdU, la Figura 3 muestra las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y dFdU (puntos rojos) obtenidas de dos pacientes en tratamiento con 800 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos de duración. La zona sombreada corresponde al intervalo de predicción del 90% alrededor del valor típico de las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y dFdU obtenidas del modelo farmacocinético poblacional publicado por Jiang y colaboradores<sup>3</sup>. Según estos autores, el comportamiento farmacocinético de gemcitabina puede describirse de acuerdo a un modelo farmacocinético bicompartimental lineal con eliminación de primer orden. La formación del metabolito a partir de gemcitabina y su eliminación también se consideran procesos



**TABLA 2**  
**Resultados de los ensayos de precisión y exactitud intradía e interdía para la cuantificación de gemcitabina y 2',2'-difluorodeoxiuridina en plasma humano**

Fármaco	Concentración teórica (µg/mL)	Intradía			Interdía		
		Concentración experimental (DER) (µg/mL)	CV (%)	ERM (%)	Concentración experimental (DER) (µg/mL)	CV (%)	ERM (%)
Gemcitabina	0,5	0,47 (0,002)	3,69	7,78	0,48 (0,02)	3,62	4,33
	0,9	0,97 (0,01)	0,89	-8,22	0,97 (0,02)	2,45	-7,56
	2,5	2,53 (0,64)	2,54	-1,20	2,56 (0,07)	2,73	-2,38
	15	15,1 (0,10)	0,68	-0,67	14,9 (0,46)	3,11	0,67
dFdU	1	1,00 (0,01)	1,26	0,46	0,99 (0,02)	1,96	0,40
	2,5	2,44 (0,02)	0,91	2,07	2,42 (0,03)	1,03	3,08
	7,5	7,85 (0,08)	1,06	-4,62	7,97 (0,17)	2,15	-6,26
	70	67,4 (0,46)	0,68	3,77	67,5 (0,31)	0,46	3,55

dFdU: 2',2'-difluorodeoxiuridina; DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; ERM: error relativo medio

lineales caracterizados por constantes de primer orden. Este modelo es aplicable dentro del rango de dosis de 87 a 2.500 mg/m<sup>2</sup>, donde se ha evidenciado que gemcitabina y dFdU presentan una cinética lineal<sup>22,23</sup>. La línea verde representa el perfil farmacocinético de gemcitabina y dFdU obtenido para cada paciente a partir de la estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos individuales gemcitabina y dFdU, cuando se utiliza como información a priori los parámetros del modelo previamente publicado. Como se puede observar, la técnica analítica desarrollada permite determinar las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y dFdU, que además se sitúan dentro del ámbito de valores esperado de acuerdo con los datos obtenidos de la literatura.

En resumen, los resultados obtenidos en los ensayos de validación confirman que el método analítico desarrollado para la determinación y cuantificación de gemcitabina y dFdU en plasma humano mediante HPLC con detección de ultravioleta está convenientemente validado y, por tanto, podría utilizarse para la monitorización de las concentraciones plasmáticas de gemcitabina y dFdU, y su individualización posológica en pacientes oncológicos.

#### Bibliografía

1. Mini E, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;5:7-12.
2. Freeman KB, Anliker S, Hamilton M, Osborne D, Dhahir PH, Nelson R, et al. Validated assays for the determination of gemcitabine in human plasma and urine using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B* 1995;665:171-81.
3. Jiang X, Galettis P, Links M, Mitchell PL, McLachlan AJ. Population pharmacokinetics of gemcitabine in patients with cancer: effect of oxaliplatin and infusion rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65:326-33.
4. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Rmalau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
5. Fidiás PM, Dakhil R, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemci-

- tabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-8.
6. Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A, Hatzidaki D, Syrigos K, Polyzos A, et al. Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 2008;59:57-63
  7. Moure MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
  8. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
  9. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;15:3776-83.
  10. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-7.
  11. Richardson DL, Gackes FJ, Seamon LG, Zanagnolo V, O'Malley DM, Cohn DE, et al. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 113:461-6.
  12. Faivre S, Le Chevalier T, Monnerat C, Lokiec F, Novello S, Taieb J, et al. Phase I-II and pharmacokinetic study of gemcitabine combined with oxaliplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer and ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1479-89.
  13. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, Hollis D, Mani S, Hawkins M, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* 2000;18:2780-7.
  14. Gan HK, Mitchell PL, Galettis P, Davis ID, Cebon J, Souza P, Links M. A phase I and pharmacokinetics study of gemcitabine and oxaliplatin in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:157-64.
  15. Jiménez Torres NV, Pérez Ruixo JJ, Medina Hernández CA, Llopis García MC. Estado actual de la individualización posológica en quimioterapia antineoplásica. *Farm Hosp* 1999;23:145-57.
  16. Keith B, Xu Y, Grem JL. Measurement of the anti-cancer agent gemcitabine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 2003;785:65-72.
  17. Yilmaz B, Kadioğlu YY, Aksoy Y. Simultaneous determination of gemcitabine and its metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 2003;791:103-9.
  18. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.
  19. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). May 2001.
  20. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Topic Q2(R1). CPMP/ICH/381/95.
  21. Validation of Analytical Methods: Methodology. ICH Topic Q2B. CPMP/ICH/281/95.
  22. Grunewald R, Du Kantarjian HM, Faucher K, Tarassoff P, Plunkett W. Gemcitabine in leukemia: a phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study. *J Clin Oncol* 1992;10:406-13.
  23. Delaloge S, Llombart A, Di Palma M, Tourani JM, Turpin F, Ni L, et al. Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment: a pharmacokinetic phase I study. *Am J Clin Oncol* 2004;27:289-93.

# Estudio de la evolución de prescripción de antidiabéticos en España durante los años 2006 y 2007

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:113-120

LÓPEZ RUIZ A<sup>1</sup>, IBÁÑEZ GIL MA<sup>2</sup>, CALLEJA MA<sup>3</sup>, FAUS DADER MJ<sup>4</sup>, MARTÍNEZ MARTÍNEZ F<sup>5</sup>, ARIAS JL<sup>6</sup>, PÉREZ VICENTE S<sup>7</sup>

1 Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia Universidad de Granada. España

2 Médico de familia del Centro de Salud Mariano Yago. Yecla. Murcia. España

3 Servicio Farmacéutico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. España

4 Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.

Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. España

5 Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Departamento de Química y Física. Facultad de

Farmacia. Universidad de Granada. España

6 Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.

Universidad de Granada. España

7 Unidad de Investigación Científica del Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España

## Resumen

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la prescripción de antidiabéticos orales e insulina en el territorio español durante los años 2006 y 2007, así como para evaluar las consecuencias resultantes en la calidad de la asistencia en los servicios de salud.

El presente trabajo es un estudio descriptivo transversal, de crítica social, y la interpretación que se centra en el análisis de los índices de prescripción de antidiabéticos orales e insulina durante los años 2006 y 2007. Hemos examinado con éxito la evolución de las prescripciones de estos fármacos en España en este periodo de tiempo. Se comprobó que la farmacoterapia de la diabetes mellitus es principalmente a cargo de un procedimiento de tratamiento de mono o, alternativamente, mediante un tratamiento combinado (que consiste en no menos de dos antidiabéticos orales, o dos o más medicamentos de insulina) por grupo de medicamentos analizados. Gracias al análisis de toda la información recogida durante el estudio, fue posible valorar adecuadamente las consecuencias resultantes de la calidad de los servicios de salud en el manejo de la diabetes. Curiosamente, se determinó que la calidad de la asistencia del sistema de salud es eficiente o adecuada sobre la prescripción y el logro de los objetivos terapéuticos.

Palabras clave: **Diabetes, insulina, antidiabéticos orales, atención farmacéutica, prescripción, calidad asistencial.**

---

Correspondencia:  
Alfonso López Ruiz  
Correo electrónico: lablilly@gmail.com

## *Study of the evolution of antidiabetic prescriptions in Spain during the years 2006-2007*

### *Summary*

The objective of this study is to analyze the evolution of the prescription of oral antidiabetic drugs and insulin in the Spanish territory during the years 2006 and 2007, as well as to evaluate the resulting inferences on the quality of assistance within the health services. The present work is a transversal descriptive, socially critical, and interpretative study which is focused on the analysis of prescription indices for oral antidiabetics and insulin during the years 2006 and 2007. We have successfully examined the evolution of the prescriptions of these drugs in Spain within this period of time. It was proved that pharmacotherapy of diabetes mellitus is primarily undertaken by a mono treatment procedure or, alternatively, by a combined treatment (consisting of no less than two oral antidiabetics, or two or more insulin drugs) per group of analyzed medicines. Thanks to the analysis of all the information collected during the study, it was possible to evaluate satisfactorily the resulting inferences on the quality of the health services in the management of diabetes. Interestingly, it was determined that the quality of assistance of the health system is efficient or adequate regarding the prescription and achievement of therapeutic objectives.

**Key Words:** Diabetes, insulin, oral antidiabetics, pharmaceutical care, prescription of medication, quality of assistance of the health service.

### **Introducción**

La Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, A.D.A.) define la diabetes mellitus como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por un estado de hiperglucemia, consecuencia de deficiencias en la secreción o en la acción de la insulina<sup>1</sup>. Como es bien conocido, este grupo de enfermedades se clasifican en diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ambas diabetes primarias, diabetes secundaria, prediabetes, diabetes mellitus pregestacional, diabetes mellitus gestacional, e intolerancia a la glucosa y glucemia de ayuno alterada. Las complicaciones asociadas pueden tener una sintomatología muy variada, pudiendo ser reversibles (hipoglucemia, hiperglucemia, cetoacidosis, coma hiperosmolar), crónicas, e incluso llevar a la muerte de la persona (retinopatía diabética, insuficiencia renal progresiva, polineuropatía, cardiopatía diabética, arteriosclerosis generalizada, enfermedades cerebrovasculares, etc.)<sup>2-4</sup>.

En la actualidad, en España, más de 2.500.000 de personas padecen diabetes mellitus, siendo esta enfermedad la tercera causa de muerte en mujeres y la séptima en hombres<sup>5</sup>. Además, diversos estudios muestran un claro incremento de la incidencia de factores de riesgo relacionados en la población (como la obesidad y el sedentarismo), por lo que las previsiones postulan que 3.166.197 de personas en el año 2026 padecerán esta enfermedad<sup>6,7</sup>. Por este motivo, es de vital importancia hacer especial hincapié en la capacidad y la calidad de los sistemas sanitarios actuales para solventar las necesidades asistenciales previstas.

La intervención no farmacológica (educación, dieta y ejercicio) es la primera y fundamental medida terapéutica de la diabetes mellitus. Sólo cuando no se alcanzan los objetivos marcados en la terapia no farmacológica, debe recurrirse a la utilización de tratamientos farmacológicos, entre los que destaca la utilización de antidiabéticos orales e insulinas, en

**TABLA 1**  
**Antidiabéticos orales e insulinas analizados en el estudio**

	Subgrupo farmacológico	Principio activo
Antidiabético oral	Sulfonilurea	Glimepirida
	Meglitinida/secretagogos de acción rápida	Repaglinina Pioglitazona
	Tiazolidinadionas	Metformina y Rosiglitazona Rosiglitazona
	Biguanida Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas	Metformina Acarbosa
Insulina	Insulina intermedia	Insulina humana
	Insulina mix (mezcla)	
	Análogo rápido	
	Análogo mix (mezcla)	Análogo de insulina humana
	Análogo lento	

monoterapia o en terapia combinada, como la principal estrategia farmacoterapéutica<sup>8-10</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar la evolución de la prescripción de antidiabéticos orales y de insulinas en el territorio español durante los años 2006 y 2007. Así como evaluar las inferencias resultantes sobre la calidad asistencial de los servicios sanitario.

### Material y métodos

El presente estudio es descriptivo transversal, interpretativo, y sociocrítico. Se ha considerado como universo, todos los ámbitos locales de España. La unidad de análisis viene dada por cada una de las localizaciones sobre las que se evaluará el uso o prescripción de antidiabéticos orales e insulina. Para la obtención de la muestra objeto de estudio, se recurrió a un procedimiento de muestreo no probabilístico e intencional, seleccionando todo el ámbito del estado español.

Los datos sobre prescripción de antidiabéticos orales e insulinas fueron obtenidos de la empresa I.M.S. Health, S.A. En la Tabla 1, se recogen los antidiabéticos orales e insulinas analizados en este trabajo. Los datos sobre su prescripción se consideraron primero en unidades de *pacientes equivalentes*, parámetro obtenido mediante cociente de los DOT'S (días que dura un envase del medicamento en función del número de unidades de dosificación que contiene y de la dosis prescrita) entre los días transcurridos en un período considerado. En segundo lugar, se cuantificaron las variaciones del crecimiento trimestral (ocho trimestres correspondientes a los años 2006 y 2007), indicando cuánto representa en *pacientes equivalentes* [en %, positivo o negativo; y como índice (un índice <1, indica un crecimiento de magnitud negativa)] el trimestre actual (año 2007) sobre el mismo período del año anterior (2006). Como variable principal se consideró la variación del

TABLA 2  
Evolución trimestral (años 2006-2007) del número de prescripciones de medicamentos tipo insulina según la unidad pacientes equivalentes

Medicamento	Trimestre 1 (2006)	Trimestre 2 (2006)	Trimestre 3 (2006)	Trimestre 4 (2006)	Trimestre 1 (2007)	Trimestre 2 (2007)	Trimestre 3 (2007)	Trimestre 4 (2007)
Análogo Rápido Lilly	893,72	954,08	970,01	980,91	1.118,84	1.196,37	1.120,35	1.107,21
Análogo Rápido Novo	1.498,34	1.644,62	1.682,10	1.724,88	2.093,39	2.199,85	2.092,30	2.121,46
Análogo Intermedio Lilly	46,74	82,49	88,66	103,47	130,71	139,58	198,00	222,01
Análogo Mix Lilly	1.941,41	2.165,90	2.143,53	2.105,90	2.337,86	2.379,66	2.194,87	2.208,11
Análogo Mix Novo	4.011,27	5.065,58	5.196,40	5.217,59	5.758,98	5.768,04	5.293,17	5.247,22
Análogo Lento Novo	872,88	1.274,99	1.303,64	1.442,86	1.756,94	2.063,18	2.610,76	2.774,27
Análogo Lento Sanofi Aventis	3.262,78	3.759,37	3.844,41	4.070,18	4.877,29	5.270,91	5.217,86	4.889,64
Insulina Intermedia Lilly	2.162,07	2.090,05	1.918,28	1.780,46	1.874,03	1.690,26	1.532,53	1.496,42
Insulina Intermedia Novo	5.997,80	6.098,05	5.948,43	5.794,07	6.181,73	5.749,45	4.167,92	4.268,21
Insulina Mix Lilly	580,34	629,80	567,27	528,62	546,76	513,09	454,47	441,83
Insulina Mix Novo	3.005,86	2.288,27	2.286,93	2.295,32	2.497,94	2.501,27	2.233,82	2.179,45
Total (suma)	24.273,21	26.053,20	25.949,66	26.044,26	29.174,47	29.471,66	27.116,05	26.955,83

crecimiento trimestral de consumo de estos medicamentos, definido como el incremento (%), positivo o negativo) en *pacientes equivalentes* del trimestre actual sobre el mismo periodo del año anterior.

El análisis de los datos siguió varias etapas, discriminando entre los antidiabéticos orales y las insulinas, realizadas mediante el programa SPSS versión 15.0 (Windows): I) cálculo de las unidades de *pacientes equivalentes* según los datos de DOT'S; II) cálculos porcentuales de crecimiento trimestral de la prescripción de medicamentos, representados de manera

transversal y evolutiva; III) estudio de la normalidad e interdependencia, mediante las pruebas Kolmogorov-Smirnov y *t* de *student*, respectivamente, para analizar las asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los crecimientos trimestrales.

El análisis crítico del presente trabajo nos permite identificar una serie de limitaciones a nivel espacial y temporal. La limitación espacial se circunscribe al estudio descriptivo del uso de insulinas y antidiabéticos orales en la región de Murcia (áreas I, VI, y 1-B), y los municipios de Bonete, Alcadozo y Hellín de la

**TABLA 3**  
**Índices de crecimiento trimestral (años 2006-2007) del número de prescripciones de medicamentos tipo insulina según la unidad pacientes equivalentes**

Medicamento	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Trimestre 4
Análogo Rápido Lilly	1,25	1,25	1,15	1,13
Análogo Rápido Novo	1,40	1,34	1,24	1,23
Análogo Intermedio Lilly	2,80	1,69	2,23	2,15
Análogo Mix Lilly	1,20	1,10	1,02	1,05
Análogo Mix Novo	1,44	1,14	1,02	1,01
Análogo Lento Novo	2,01	1,62	2,00	1,92
Análogo Lento Sanofi Aventis	1,49	1,40	1,36	1,20
Insulina Intermedia Lilly	0,87	0,81	0,80	0,84
Insulina Intermedia Novo	1,03	0,94	0,70	0,74
Insulina Mix Lilly	0,94	0,81	0,80	0,84
Insulina Mix Novo	0,83	1,09	0,98	0,95
Total (media)	1,39	1,20	1,21	1,19

provincia de Albacete; y la extrapolación de los resultados obtenidos a nivel de España, no siendo posible realizar generalizaciones de cualquier índole. Finalmente, la limitación temporal se refiere a que el estudio abarca sólo dos años de la muestra predeterminada, lo que podría producir fluctuaciones actuales y anteriores de gran relevancia.

## Resultados

Según los datos trimestrales de *pacientes equivalentes* con insulinas prescritas (Tabla 2), el medicamento que registró un mayor uso por *paciente equivalente* fue la insulina intermedia Novo (5.997,86 prescripciones), seguida del análogo Mix Novo (4.001,27 prescripciones). Por el contrario, el de menor índice de prescripción fue el análogo Intermedio Lilly (46,74 prescripciones). Todos estos valores corresponden al primer trimestre del año 2006. A partir de este momento, se observó un aumento en la prescripción del análogo lento Sanofi Aventis en función del tiempo. La misma tendencia pudo también apreciar-

se en el análogo lento de Novo a partir del año 2007. En el segundo trimestre de 2007, se produjo la retirada de la insulina NPH insulatard de Novo, lo que coincidió con una menor prescripción de la insulina intermedia de Novo y de la insulina intermedia de Lilly, y, simultáneamente, con un aumento en la prescripción de los análogos lentos de Novo y de Sanofi Aventis, y con una leve subida en la tasa de prescripción del análogo NPL de Lilly. Sin embargo, no se apreció modificación alguna en la prescripción de insulinas mezclas análogas.

La autorización en España de la insulina inhalada (de acción rápida) en el segundo trimestre de 2007, no generó ningún cambio significativo en la prescripción de insulinas (humanas y análogos) durante el tercer trimestre de 2007: - 4,89% para el análogo rápido Novo, y - 6,35% para el análogo rápido Lilly. A partir de entonces y de forma general, sí se produjo una menor prescripción de las mezclas, y un aumento en la prescripción de los análogos lentos y rápidos. Si bien la insulina intermedia Novo fue la más prescrita durante el primer trimestre de 2006, a

**TABLA 4**  
**Evolución trimestral (años 2006-2007) del número de prescripciones de antidiabéticos orales según la unidad pacientes equivalentes**

Medicamento	Trimestre 1 (2006)	Trimestre 2 (2006)	Trimestre 3 (2006)	Trimestre 4 (2006)	Trimestre 1 (2007)	Trimestre 2 (2007)	Trimestre 3 (2007)	Trimestre 4 (2007)
Pioglitazona	27.145,58	27.815,67	27.004,49	27.562,76	29.900,17	31.164,22	30.393,15	32.297,52
Glimepirida	355.153,42	354.602,35	321.959,14	314.700,18	336.871,39	338.697,87	306.420,17	304.146,04
Rosiglitazona +metformina	2.4061,42	25.290,89	27.810,04	32.697,11	38.550,26	41.907,14	40.162,30	39.200,43
Rosiglitazona	25.787,80	25.345,32	24.498,20	24.015,55	26.192,27	25.247,99	23.645,83	22.177,55
Metformina	524.086,71	521.147,97	461.831,68	459.037,89	486.261,74	513.770,81	492.363,18	503.109,68
Acarbosa	65.091,84	63.627,92	59.366,89	57.433,24	56.577,97	54.785,73	50.760,78	48.842,90
Repaglinida	95.718,56	102.432,38	98.758,50	102.025,25	106.136,63	107.323,66	109.547,79	110.611,01

**TABLA 5**  
**Índices de crecimiento trimestral (años 2006-2007) del número de prescripciones de antidiabéticos orales según la unidad pacientes equivalentes**

Medicamento	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Trimestre 4
Pioglitazona	1,10	1,12	1,13	1,17
Glimepirida	0,95	0,96	0,95	0,97
Rosiglitazona+metformina	1,60	1,66	1,44	1,20
Rosiglitazona	1,02	1,00	0,97	0,92
Metformina	0,93	0,99	1,07	1,10
Acarbosa	0,87	0,86	0,86	0,85
Repaglinida	1,11	1,05	1,11	1,08

partir de este momento vio reducida su prescripción, coincidiendo con una mayor prescripción del análogo lento Novo.

Los peores índices de prescripción de insulinas correspondieron a la insulina intermedia Novo, la cuál registró en los últimos tres trimestres un índice de crecimiento negativo en relación al mismo trimestre del año anterior. Así como la insulina Mix Lilly y la insulina intermedia Lilly, las cuáles presentaron unos índices de crecimiento negativos en los cuatro

trimestres analizados (Tabla 3). Por el contrario, el número de *pacientes equivalentes* creció en el caso de los cuatro tipos de insulina no análoga (insulina intermedia Lilly, insulina intermedia Novo, insulina Mix Novo, e insulina Mix Lilly), por lo que los índices de crecimiento trimestral del número de prescripciones fueron positivos durante el año 2007, en comparación con el año anterior.

En el caso de la prescripción de antidiabéticos orales, se aprecia que el medicamento más pres-



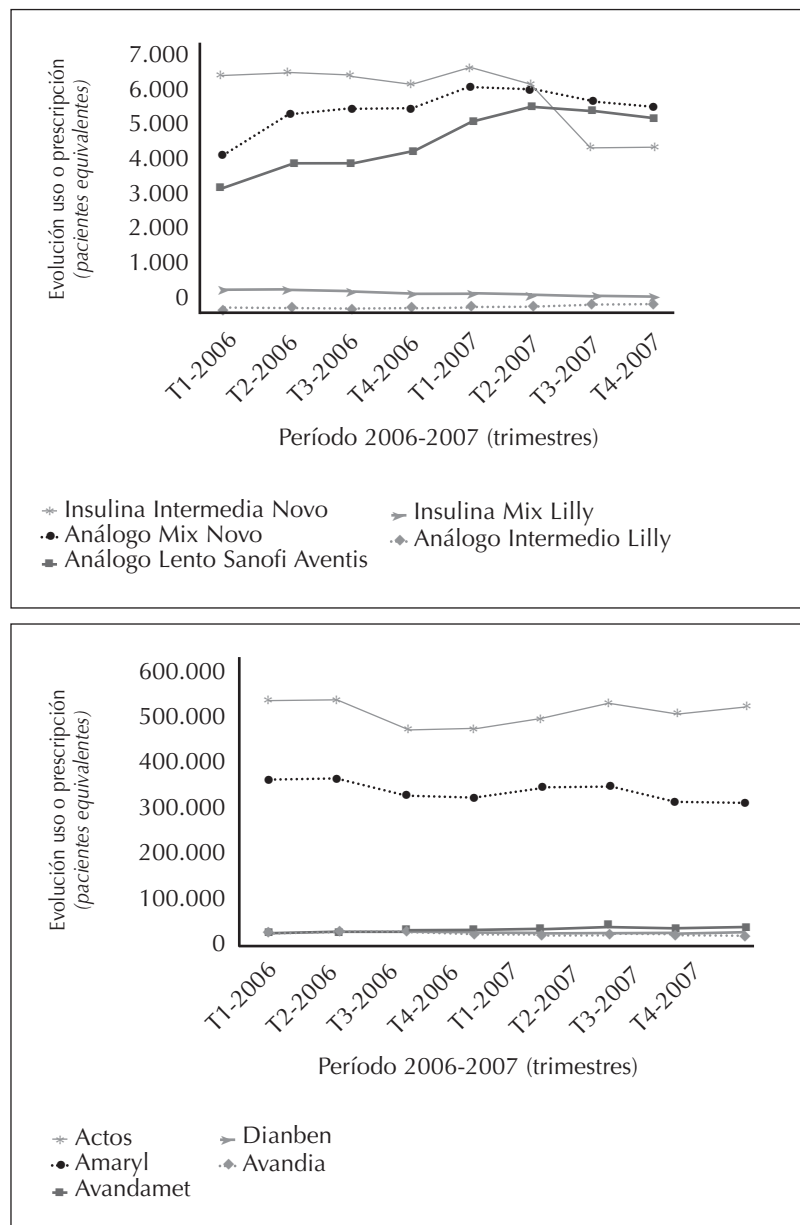
crito fue la metformina durante todos los trimestres analizados, seguido de las sulfonilureas de nueva generación (por ejemplo, la glimepirida) (Tabla 4). Durante el primer trimestre de nuestra investigación, al analizar la prescripción minoritaria de antidiabéticos orales, pudo detectarse una prescripción similar de los medicamentos de la misma familia de tiazolidinodionas. Sin embargo, con el transcurso del tiempo, se observó un aumento de la prescripción de la combinación rosiglitazona+metformina, con respecto a la prescripción de las glitazonas sin asociación.

El análisis de las tasas de crecimiento inter-trimestrales en la prescripción de antidiabéticos orales se realizó según la metodología aplicada en el caso de las insulinas. El crecimiento observado en la prescripción de cuatro de los siete antidiabéticos orales analizados fue positivo (pioglitazona, rosiglitazona+metformina, metformina, y repaglinida). Por el contrario, no pudo decirse lo mismo de los principios activos glimepirida y acarbose, en los que los valores del año 2007 fueron inferiores a los de 2006 (Tabla 5).

### Discusión

El tratamiento de la diabetes mellitus dentro del contexto espacio-tiempo de nuestro estudio se relacionó principalmente con medidas de monoterapia, o de terapia combinada (dos o más antidiabéticos orales, o dos o más insulinas) por grupo de medicamentos analizado. Asimismo, se determinó que los principios activos de mayor prescripción fueron la metformina y la glimepirida, en caso de los antidiabéticos orales; y la insulina intermedia Novo, el análogo Mix Novo y el análogo lento Sanofi Aventis, en el caso de las

**FIGURA 1**  
**Evolución de pacientes equivalentes (trimestres de años 2006-2007) de los antidiabéticos orales e insulinas de mayor y menor consumo**



insulinas. Por el contrario, se determinó que los antidiabéticos orales de menor prescripción fueron las glitazonas. Nuestros datos sobre prevalencia de prescripción de glitazonas (un 0,051%) fueron muy similares a los obtenidos en un reciente estudio realizado en diez centros de salud de atención primaria de Santiago de Compostela (un 0,050%)<sup>11</sup>. En cuanto a las insulinas de menor prescripción, éstas fueron el análogo intermedio Lilly y la insulina Mix Lilly, si bien, presentaron un

relativo aumento en su prescripción a través de los 8 trimestres de estudio. En cualquier caso, los antidiabéticos presentaron una prescripción 79 veces mayor que las insulinas (Figura 1).

Estos resultados son un reflejo de la adecuada eficacia terapéutica de los antidiabéticos orales, la cuál minimiza la necesidad de prescribir insulina al paciente diabético. La prescripción de ésta última se reserva sólo para cuando los antidiabéticos orales dejan de ser útiles<sup>4,9</sup>.

### Conclusiones

En este estudio se ha puesto de manifiesto el relativo aumento en la prescripción de insulinas y antidiabéticos orales a nivel español durante el período de años 2006-2007. Esto parece confirmar el notable incremento de la incidencia de diabetes mellitus en la población, por lo que se hace indispensable optimizar la calidad de la asistencia sanitaria a los pacientes que padecen esta enfermedad.

Cabe destacar que el índice de prescripción de antidiabéticos orales es mucho mayor que el de insulinas. Este hecho podría ser consecuencia principalmente de que: I) la mayoría de los pacientes españoles padece diabetes mellitus tipo 2, aspecto que concuerda con los datos estadísticos disponibles; y, II) la calidad asistencial del sistema sanitario es eficiente o adecuada, con respecto a una adecuada prescripción y cumplimiento de los requerimientos terapéuticos, lo que podría prevenir la adopción de medidas terapéuticas más drásticas.

Los resultados del presente trabajo parecen también apuntar que la calidad asistencial en farmacoterapia antidiabética es muy buena. Por otro lado, consideramos necesaria la valoración de otras medidas de consumo de antidiabéticos, como la participación en el mercado [S.O.M. (%)], y la utilización de contextos espaciales más específicos, para lograr un análisis más completo de los hábitos de prescripción y utilización de antidiabéticos en la población española.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad de Granada y al Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región de Murcia su colaboración en la realización del presente trabajo.

### Bibliografía

1. American Diabetes Association. Report of committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
2. Maurren HI. Classification, diagnostic criteria, and screening for diabetes. En: National Diabetes Data Group. Editor. *Diabetes in America*. 1995. Disponible en: URL: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/contents.htm>.
3. Lebovitz HE. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. Lebovitz HE. Editor. *Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones*. 3º Ed. Barcelona: American Diabetes Association; 1998. p. 5-7.
4. Batista Moliner R, Ortega González LM, Fernández López G. Diabetes mellitus. Manejo y consideraciones terapéuticas. *Revisión* 1998;11(1):6-23.
5. Calderón Velasco R. Panorámica actual de la diabetes mellitus. 1999. Disponible en: URL: <http://encolombia.com/medicina/academedia/medicina23201-articulos-cien.htm>.
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Diabetes Programme. 2008. Disponible en: URL: <http://www.who.int/diabetes/facts/en/index.html>.
7. Federación Internacional de Diabetes (FID). Care and Education. 2008. Disponible en: URL: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=7>.
8. Sackett D. Ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos. *Epidemiología clínica*. Ciencia básica para la medicina clínica. 2º Ed. Buenos Aires: Interamericana; 1994.
9. Simó R, Hernández C. Tratamiento de la diabetes mellitus: Objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(8):845-60.
10. Arias JL, Linares-Molinero F, Santamaría-López JM. Detección de posibles diabéticos no diagnosticados en una farmacia comunitaria. *Ars Pharm* 2007;48(2):187-200.
11. Carracedo Martínez E. Uso de gliotazonas en grupos de población gallega: Un estudio de utilización de medicamentos. *Farmacia de Atención Primaria* 2005;3(3):68-72.

# Estimulantes de la eritropoyesis en la anemia asociada a la enfermedad renal crónica

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:121-132

SERRANO GARROTE O

Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

## Resumen

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica y su severidad está en relación inversa con el grado de función renal. La causa más importante es la producción inadecuada de eritropoyetina, aunque pueden existir otros factores (deficiencia de hierro, hemólisis y aquellos que dificultan la respuesta a la eritropoyetina).

La aparición de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) significó un gran avance terapéutico en el manejo de la anemia, al ser capaces de estimular el proceso de la eritropoyesis. Desde su descubrimiento, las guías de práctica clínica han ofrecido recomendaciones sobre diferentes cuestiones relativas a su utilización, como cuándo iniciar el tratamiento, la conveniencia de un aporte de hierro antes y durante el tratamiento, los efectos adversos y el nivel objetivo de hemoglobina recomendado. Este último punto ha variado considerablemente desde que los AEE hicieron su aparición como consecuencia de los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados hasta ahora. Esto ha supuesto que las diferentes sociedades científicas hayan tenido que ir adecuando las recomendaciones de sus guías a estos resultados.

Es necesario realizar más estudios para solventar cuestiones que aún quedan sin definir, como cuándo suspender los AEE y cómo actuar una vez alcanzado el nivel objetivo de hemoglobina.

Palabras clave: **Anemia, enfermedad renal crónica, factores estimulantes de la eritropoyésis, hemoglobina.**

## *Erythropoiesis stimulating agents in the anemia associated with chronic kidney disease*

### *Summary*

Anemia is a common complication of chronic kidney disease and its severity is inversely related to the degree of renal function. The most important is the inadequate production of erythropoietin, although there may be other factors (iron deficiency, hemolysis, and those that hinder the response to erythropoietin).

The appearance of Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) marked a breakthrough therapy in the management of anemia. They are capable of directly or indirectly stimulate the process of erythropoiesis. Since its discovery, clinical practice guidelines have provided recommendations on various issues concerning their use, such as when to start treatment, the convenience of an iron intake before and during use, adverse effects and the recommended target hemoglobin level. This last point has undergone a major change since the ESA made its appearance as a consequence of the results obtained in different studies conducted to date. This has meant that different societies have had to be adapting the recommendations of clinical practice guidelines to the results of these studies.

Further studies are needed to resolve remaining issues without defining issues such as when to stop the ESA and how to act after reaching the target hemoglobin level.

**Key Words:** Anemia, chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, hemoglobin.

### **Enfermedad renal crónica (ERC), anemia y enfermedad cardiovascular**

La enfermedad renal crónica (ERC) se define, según la *National Kidney Foundation* americana, como la reducción progresiva e irreversible de la tasa de filtración glomerular durante un periodo superior a 3 meses. Tiene un curso progresivo hacia la pérdida de la función renal y según los datos del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), su prevalencia en la población española es relativamente elevada (10% de la población adulta) y similar a la de otros países del mismo entorno geográfico<sup>1</sup>. Se clasifica en 5 estadios en función del daño renal y del descenso del filtrado glomerular calculado o estimado (Tabla 1)<sup>2</sup>.

La anemia es una complicación habitual en los pacientes con ERC. Suele aparecer en los primeros estadios y empeora conforme progresa la enfermedad, estando presente en la mayoría de

los pacientes en estadio 5<sup>3-5</sup>. La Organización Mundial de la Salud define la anemia en adultos como una concentración de hemoglobina menor de 13g/100ml para varones y mujeres postmenopáusicas, y menor de 12g/100 ml para mujeres premenopáusicas<sup>6</sup>.

En los pacientes con ERC, la anemia se produce fundamentalmente por un déficit de producción de eritropoyetina endógena por el riñón. La disminución de glóbulos rojos y hemoglobina produce una reducción del aporte de oxígeno a los tejidos, provocando una vasodilatación periférica hipóxica, y un aumento de la actividad simpática, de la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad, todo lo cual provoca un incremento del volumen por minuto cardíaco. Como consecuencia se produce una hipertrofia ventricular izquierda y un agrandamiento cardíaco, que en ocasiones llegan a manifestarse clínicamente como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). El descenso de la

**TABLA 1**  
**Clasificación de la enfermedad renal crónica en función del grado de filtración glomerular**

Estadios de la enfermedad renal crónica		
Estadio	Descripción	FGR(*) (ml/min)
1	Daño renal con FGR(*) normal o elevado	≥90
2	Daño renal con ligero descenso del FGR(*)	60-89
3	Descenso moderado del FGR(*)	30-59
4	Descenso severo del FGR(*)	15-29
5	Fallo renal Prediálisis/diálisis	<15 (o diálisis)

\*FGR: filtración glomerular

función renal se relaciona de forma significativa con un mayor riesgo cardiovascular<sup>7,8</sup>. Con frecuencia coexisten la ERC, la anemia y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), denominándose en conjunto síndrome cardio-renal. Es importante conocer la relación entre la tres, puesto que la anemia no tratada puede empeorar y dar lugar a la progresión de la ERC y al desarrollo o progresión de la ICC<sup>10,11</sup>.

En los pacientes con ERC, la anemia provoca alteraciones sobre casi todos los órganos y sistemas principales del organismo: sistema inmunológico (inmunosupresión, hemostasis alterada), sistema nervioso (alteración de la función cognitiva y de la concentración, trastornos del sueño, depresión) y sistema cardiovascular (hipertrofia ventricular izquierda, infarto, disnea de esfuerzo, taquicardia, palpitaciones, palidez, hipotermia) y afecta a la calidad de vida del paciente al provocarle fatiga, debilidad y reducción de la capacidad para el ejercicio<sup>12-15</sup>.

#### **Tratamiento de la anemia asociada a ERC con agentes estimulantes de la eritropoyésis**

El objetivo del tratamiento de la anemia en los pacientes renales es erradicar los síntomas asociados a la misma (principalmente las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas) y mejo-

rar la calidad de vida del paciente. Es importante iniciar el tratamiento tan pronto como se diagnostique, independientemente de la enfermedad de base, de la comorbilidad asociada o de la posibilidad de tratamiento renal sustitutivo<sup>16</sup>.

Antes de la década de los ochenta, la única terapia disponible para tratar la anemia severa en la ERC era la transfusión de sangre, con los consiguientes riesgos de infecciones virales, sensibilización de los pacientes ante un eventual trasplante renal y sobrecarga de hierro. Esta situación cambió a raíz de la identificación del gen de la eritropoyetina humana en 1983 y la síntesis posterior de los diferentes agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

Los primeros AEE que aparecieron en la terapéutica fueron la epoetina alfa y la epoetina beta, dos formas de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO), que se diferencian de la eritropoyetina endógena en la mayor proporción de ácido siálico en su molécula<sup>17-19</sup>. A pesar de esta diferencia estructural, también presentan una semivida de eliminación corta. En el año 2002 se comercializa la darbepoetina alfa, con un grado aún mayor de glucosilación, proporcionándole una semivida más prolongada<sup>20</sup>. Hasta el año 2007 no se incorpora al arsenal terapéutico la metoxi-polietilenglicol epoetina beta (CERA), que lleva unido

TABLA 2  
Semividas de eliminación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis

AEE(*)	Población	Semivida (h) vía IV	Semivida (h) vía SC
Epoetina alfa	Voluntarios sanos	6.8	19.4
Epoetina beta	Voluntarios sanos	8.8	24.2
Darbepoetina alfa	Prediálisis Diálisis	- 25.3	69.6 48.8
C.E.R.A(**)	Voluntarios sanos Prediálisis Diálisis	133 77 134	137 142 139

\* AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis

\*\* CERA: Metoxipolietilenglicol epoetina beta

covalentemente un polímero de metoxi-polietilenglicol (PEG) lineal, lo que le confiere una vida media mucho más prolongada<sup>21</sup>. La Tabla 2 muestra la diferente semivida de eliminación de los AEE más utilizados en España, lo que va a condicionar su diferente frecuencia de administración.

Los AEE anteriores son producidos por ingeniería genética en líneas celulares de ovario de hámster chino. Actualmente también existen comercializados en España algunos biosimilares que han sido autorizados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA para su empleo en el tratamiento de la anemia por ERC.

En la Tabla 3 aparecen los AEE comercializados actualmente en España. Todos están autorizados para el tratamiento de la anemia sintomática asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos, dializados o no. Actualmente algunos de estos AEE también están autorizados para el tratamiento de anemias asociadas a patologías no renales.

### Nivel objetivo de hemoglobina

Las discrepancias en los resultados de los diferentes estudios realizados desde la comercialización de los primeros AEE han motivado

que el nivel objetivo de hemoglobina que se debe alcanzar para obtener el máximo beneficio y evitar los efectos adversos haya ido variando a lo largo de los últimos veinte años<sup>22,23</sup>.

Los primeros estudios realizados a finales de los años ochenta y los resultados de un metanálisis con los datos de todos los estudios realizados hasta el año 2001 sugerían que la obtención de concentraciones más altas de hemoglobina con el uso de los AEE eran beneficiosas para el tratamiento de la anemia, mejorando sus síntomas, las complicaciones asociadas, la calidad de vida de los pacientes y su capacidad para el ejercicio, a la vez que disminuyen la hospitalización y la mortalidad<sup>14,24,25</sup>.

Esta situación cambió a raíz de la realización de tres estudios que demostraron que el uso de AEE para normalizar las concentraciones de hemoglobina podría resultar perjudicial. El estudio prospectivo *Normal Hematocrit Study* (pacientes en hemodiálisis con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica) tuvo que ser suspendido prematuramente debido a un mayor porcentaje de muertes e infarto de miocardio no mortal en el grupo de pacientes que recibió dosis altas de epoetina alfa. Dos estudios realizados simultá-

**TABLA 3**  
**Agentes estimulantes de la eritropoyesis autorizados en España**  
**(Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios 2010)**

Agente estimulante de la eritropoyesis	Marca registrada
Epoetina alfa	Eprex <sup>®</sup> , Epopen <sup>®</sup>
Epoetina beta	Neorecormon <sup>®</sup>
Darbepoetin alfa	Aranesp <sup>®</sup>
CERA(**)	Mircera <sup>®</sup>
Biosimilares	Marca registrada
Epoetina alfa (Biosimilar de EPREX)	Binocrit <sup>®</sup>
Epoetina alfa (Biosimilar de EPREX)	Epoetina Alfa Hexal <sup>®</sup>
Epoetina alfa (Biosimilar de EPREX)	Abseamed <sup>®</sup>
Epoetina zeta (Biosimilar de EPREX)	Retacrit <sup>®</sup>
Epoetina zeta (Biosimilar de EPREX)	Silapo <sup>®</sup>
Epoetina theta (Biosimilar de la epoetina beta)	Eporatio <sup>®</sup>

\*\* CERA: Metoxipolietilenglicol epoetina beta

neamente, uno en Europa (estudio CREATE: *cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetina beta*) y el otro en EEUU (estudio CHOIR: *Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency*) realizados con pacientes en prediálisis<sup>26</sup>. En ambos fue mayor el porcentaje de pacientes con concentraciones elevadas de hemoglobina que tuvieron complicaciones cardiovasculares (infarto de miocardio, fallo cardiaco agudo, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) y muerte comparado con el porcentaje de pacientes con la hemoglobina más baja (niveles objetivos de 13-15 g/dl frente a 10,5-11,5 g/dl y de 13,5 g/dl frente a 11,3 g/dl respectivamente)<sup>27,28</sup>.

Posteriormente, en el año 2007 se publica un metanálisis en la revista *Lancet* cuyos resultados confirman de nuevo que los niveles elevados de hemoglobina podrían asociarse con un mayor riesgo de la morbimortalidad cardiovascular<sup>29</sup>. Estos resultados provocaron la aparición de unas alertas de seguridad realizadas por la EMEA y la FDA, en las que se instaba a

los laboratorios a modificar las fichas técnicas en cuanto a la indicación y la posología de manera que los AEE únicamente deben utilizarse en casos de anemia "sintomática"<sup>30,31</sup>. Y además se definió un nuevo rango terapéutico de hemoglobina para todos los AEE entre 10 y 12 g/dl, advirtiendo que una concentración superior a 12 g/dl se asocia con un aumento de las complicaciones cardiovasculares graves y de la mortalidad<sup>32,33</sup>. La aparición de estas alertas motivó la necesidad de revisar las guías de práctica clínica para el manejo de la anemia existentes.

A finales de octubre del 2009 los resultados publicados del estudio TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*) realizado en EEUU con pacientes diabéticos, con ERC y anemia moderada (nivel objetivo de hemoglobina de 13 mg/ml) vuelven a confirmar la relación entre las altas concentraciones de hemoglobina y el incremento de efectos adversos cardiovasculares y de fenómenos tromboembólicos<sup>34,35</sup>. En base a estos resultados, la Sociedad Española de Nefrología (SEN)

se planteó la necesidad de redefinir el objetivo terapéutico de la hemoglobina, recordando la dificultad de mantener a los pacientes en un rango estrecho. Es importante destacar que este nivel objetivo debe adecuarse a cada situación particular del paciente, teniendo en cuenta factores tales como la edad, el sexo, la situación basal del paciente y la comorbilidad asociada, no debiendo nunca superar los 12 g/dl, por el posible incremento del riesgo cardiovascular<sup>23,27,28,36</sup>.

La reciente publicación en *Annals of Internal Medicine* de la última revisión sistemática de la utilización de los AEE en el manejo de la anemia asociada a la ERC de nuevo corroboran la relación niveles elevados de hemoglobina y mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares. Igualmente pone de manifiesto la necesidad de adecuar las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales a los resultados obtenidos<sup>37,38</sup>.

### Posología de los AEE en el tratamiento de la anemia asociada a ERC

Las pautas de utilización de los AEE aparecen en las guías de actuación elaboradas por distintas sociedades científicas, entre ellas la *National Kidney Foundation Dialysis Quality Outcomes Initiative* (NFKDOQI), la *European Renal Association* (ERA-EDTA) (*European Best Practise Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure*) y la Sociedad Española de Nefrología (SEN).

Todos presentan perfiles similares de eficacia y seguridad, sin embargo se diferencian en su frecuencia de administración. Se pueden administrar por vía intravenosa o subcutánea, prefiriendo esta última en el caso de pacientes en pre-diálisis o en diálisis peritoneal, puesto que de esta manera se protegen las venas, se dejan disponibles accesos para una posible hemodiálisis y permite la administración por el propio paciente.

Según el protocolo del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre, en los pacientes con anemia por ERC que no precisan diálisis, se debe valorar el inicio del tratamiento con AEE cuando la concentración de hemoglobina permanezca por debajo de 11 g/dl (hematocrito < 33%) en dos determinaciones

consecutivas, separadas por un intervalo de dos semanas y cuando se haya descartado otras posibles causas de anemia.

El tratamiento con los AEE se divide en dos etapas: una primera fase de corrección (o de inicio) y una fase de mantenimiento una vez alcanzado el nivel objetivo de hemoglobina. Cuando se inicia el tratamiento, la dosis inicial y el posterior ajuste de dosis deben determinarse según el nivel basal de hemoglobina, del nivel objetivo, de la tasa de incremento de los niveles de hemoglobina y de la situación clínica de cada paciente (Tablas 4 y 5)<sup>39</sup>.

### Monitorización de los niveles de hemoglobina y ajuste de dosis del AEE

Hay que utilizar la menor dosis del AEE que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia. La monitorización de la hemoglobina se realizará al menos mensualmente para evitar cifras por encima del objetivo terapéutico y así evitar el incremento del riesgo de eventos tromboembólicos y de la mortalidad<sup>40</sup>. En pacientes con niveles inestables de hemoglobina, se llevará a cabo con mayor frecuencia.

Los ajustes de dosis deben realizarse con intervalos superiores a 2 semanas, ya que el efecto de la mayoría de los cambios de dosis no es visible con periodos de tiempo inferiores. Se realiza modificando la dosis (incrementándola o reduciéndola) y/o el intervalo de dosificación del AEE (Tabla 5).

### Equivalencia de dosis entre rHuEPO, darbepoetina y metoxi-PEG-epoetina beta

En la Tabla 6 se muestran las dosis equivalentes de los tres tipos de AEE más utilizados en España. La equivalencia entre la dosis de rHuEPO y darbepoetina se realiza en función de un factor de conversión que se basa en la equivalencia en masa peptídica de 200UI de rHuEPO alfa y 1 mcg de darbepoetina<sup>41</sup>.

### Fluctuaciones de los niveles de hemoglobina fuera del rango recomendado

Los pacientes en tratamiento con AEE ocasionalmente pueden presentar fluctuaciones



**TABLA 4**  
**Dosis inicial de los agentes estimulantes de la eritropoyesis**

AEE(*)	Dosis inicial
Epoetina alfa y beta	50-100 UI/kg/semana, en 2-3 dosis semanales
Darbepoetina	0,45 g/kg/semana. Posteriormente, 0,75 µg/kg/2 semanas
Metoxipolietilenglicol epoetina beta (CERA(**))	0,6 µg/kg cada dos semanas. Posteriormente, 1,2 µg/kg/mes

\* AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis

\*\* CERA: Metoxipolietilenglicol epoetina beta

**TABLA 5**  
**Ajuste de dosis de los agentes estimulantes de la eritropoyesis**

AEE(*)	Epoetrina alfa	Darbepoetina	CERA(**)	Epoetina Beta
Incremento de dosis del AEE(*)	Si ↑ de Hb < 1g/dl en 1 mes, ↑ dosis 25% (esperar mín. 4 sem. para nuevos incrementos)			Si ↑ de Hb < 1g/dl en 1 mes, duplicar la dosis semanal
Reducción de dosis del AEE(*)	Si ↑ de Hb > 2,5g/dl o Hb > 12 g/dl en 1 mes, ↓ dosis 25-50%. Si Hb > 13 g/dl suspender AEE(*) hasta Hb < 12g/dl y reiniciar con reducción de dosis 25%			

\* AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis

\*\* CERA: Metoxipolietilenglicol epoetina beta

**TABLA 6**  
**Equivalencia entre dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis**

Dosis semanal previa de darbepoetina alfa por vía IV o SC (mcg/semana)	Dosis semanal previa de r-HuEPO por vía IV o SC (UI/semana)	Dosis mensual de CERA(**) por vía IV o SC (mcg/1 vez al mes)
< 40	< 8000	120
40-80	8000-16000	200
> 80	> 16000	360

\*\* CERA: Metoxipolietilenglicol epoetina beta

TABLA 7

### Recomendaciones del Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología sobre el control de hierro previo al tratamiento con AEE\*\*

<p>1. Todo paciente con ERC* no en diálisis, con hemoglobina inferior a 11 g/dl y con déficit de hierro (Índice de Saturación de Transferrina &lt;20%; ferritina &lt;100 ng/ml) debe recibir hierro oral (ERC* 3-4) o intravenoso (ERC* 4-5) hasta cumplir los objetivos de las guías, no superando los valores de ferritina por encima de 500 ng/ml.</p>
<p>2. Una vez conseguidos los parámetros férricos recomendados, de persistir la anemia hay que tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso de pacientes diabéticos, utilizar AEE** siempre que la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl con la finalidad de lograr un objetivo comprendido entre 10 y 11 g/dl y, en casos seleccionados, sin sobrepasar los 12 g/dl. En los pacientes con historia previa de ictus no recomendamos tratar con AEE** y de hacerlo (excepcionalmente por anemia sintomática) sólo como recuperación cuando el nivel de hemoglobina sea de menos de 9,0 g/dl.</li> <li>- En caso de pacientes no diabéticos, una vez corregidos los parámetros férricos utilizar AEE** siempre que la hemoglobina sea inferior a 11 g/dl, con un objetivo entre 11 y 12 g/dl y sin sobrepasar los 13 g/dl.</li> </ul>
<p>3. En cualquier caso, los límites mensuales de dosis de eritropoyetina máximos recomendados en pacientes con anemia, ERC* 3-5, no en diálisis son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40.000 U/mes de Epo alfa o beta</li> <li>- 200 µg/mes de darbepoetina</li> <li>- 200 µg/mes CERA***</li> </ul>

\* ERC: Enfermedad Renal Crónica

\*\* AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis

\*\*\* CERA: Metoxipolietilenglicol epoetina beta

importantes en los niveles de hemoglobina presentando valores situados fuera del intervalo recomendado<sup>42</sup>. Estas fluctuaciones no fisiológicas se caracterizan por una variación mayor de 1 g/dl en la hemoglobina en torno a un determinado valor, en un periodo inferior a 8 semanas. Es un fenómeno frecuente, con un número medio de oscilaciones de alrededor de 3 por paciente y año. Estas oscilaciones cíclicas se asocia a un aumento tanto en la comorbilidad de las complicaciones clínicas como en la mortalidad<sup>43</sup>.

Esta variabilidad de la hemoglobina parece estar causada por múltiples factores (aumento de peso, los niveles de fósforo, patologías inflamatorias, infecciones y cambios de dosis). Según parece, la pauta de administración del AEE elegido y los ajustes de dosis están asociados al 80% de las desviaciones de hemoglobina<sup>43</sup>. A la hora de realizar un ajuste de dosis es aconsejable no suspender totalmente los AEE para evitar estas oscilaciones cíclicas de la hemoglobina.

#### Principal efecto adverso de los AEE

Es muy importante monitorizar la presión sanguínea, principalmente al inicio del tratamiento puesto que el principal efecto adverso de los AEE es el incremento dosis dependiente de la presión sanguínea o la agravación de una hipertensión ya existente<sup>44</sup>. Suele aparecer entre la 2ª y la 16ª semana del inicio del tratamiento y habitualmente se controla con fármacos antihipertensivos.

#### Aplasia pura de células rojas

Durante el tratamiento de la anemia con AEE puede aparecer, aunque se trata de un trastorno poco frecuente, una aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina<sup>45</sup>. Puede aparecer tras meses o años de tratamiento. Se caracteriza por la aparición súbita de una anemia normocítica y normocrómica severa. Hay

una ausencia casi total de precursores de células rojas de la médula ósea (5% de los eritoblastos), estando presentes las otras líneas celulares sanguíneas y con una morfología aparentemente normal; este aspecto distingue la APCR de la anemia aplásica, en la cual están implicadas las tres líneas celulares. Los niveles de ferritina sérica y de saturación de transferrina están elevados.

En el momento en que se diagnostique la APCR mediante la identificación de estos anticuerpos neutralizantes de la eritropoyetina, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con el AEE, debido a que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas (epoetina alfa, la epoetina beta, la darbepoetina alfa e incluso la eritropoyetina endógena)<sup>46</sup>. Debe valorarse el tratamiento con inmunosupresores para inducir la desaparición de los anticuerpos. La mayoría de los pacientes requieren transfusiones sanguíneas hasta que la APCR se resuelva<sup>47</sup>.

### Resistencia a los AEE

Se considera que existe resistencia o hiporrespuesta al tratamiento cuando no se logra alcanzar el objetivo terapéutico de hemoglobina con las dosis adecuadas del AEE en 4-6 meses o bien este objetivo se logra a costa de aumentar considerablemente la dosis de AEE (dosis superiores a las 300 UI/Kg/semana de epoetina subcutánea, ó 450 UI/Kg/semana de eritropoyetina intravenosa ó 1,5 g/Kg/semana de darbepoetina)<sup>14,48</sup>. Son varias las posibles causas de esta hiporrespuesta que deben ser analizadas y si es posible, tratarlas<sup>49</sup>. Si hay administración ambulatoria de los AEE primero se debe confirmar que existe un correcto cumplimiento del tratamiento.

*Deficiencia de hierro:* es la principal causa de resistencia puesto que el hierro es necesario para que exista una eritropoyesis eficaz. No se debe iniciar el tratamiento con AEE hasta que las reservas férricas estén aseguradas, por lo que es conveniente realizar una valoración de los depósitos de hierro antes y durante el tratamiento de la anemia. Para ello, lo más habitual es medir los niveles de ferritina y el

índice de saturación de transferrina (IST) (valores recomendados: ferritina >100 ng/ml y IST >20%). Si es necesario se deben administrar suplementos de hierro oral<sup>13,23</sup> y en casos de absorción escasa, puede ser necesario la administración intravenosa<sup>50</sup>. En algunos casos la corrección de la ferropenia es suficiente para corregir la anemia.

El Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) ha realizado una serie de recomendaciones relativas al control de hierro previo al tratamiento con AEE, el momento de iniciar el tratamiento con AEE, el nivel objetivo de hemoglobina y las dosis máximas mensuales de los diferentes AEE (Tabla 7)<sup>23</sup>.

Otras posibles causas de resistencia al tratamiento con AEE pueden ser pérdidas hemáticas ocultas, intoxicación grave por aluminio (al alterar la síntesis del grupo hemo y el transporte de hierro), estado inflamatorio (las citoquinas proinflamatorias pueden inhibir la maduración de los precursores de células rojas, deficiencias vitamínicas (ácido fólico y vitamina B12), efecto adverso de determinados fármacos como los citotóxicos e inmunosupresores, el hiperparatiroidismo, hemoglobinopatías, mieloma múltiple, mielofibrosis y otros tumores, hemólisis y una técnica dialítica inadecuada<sup>14</sup>.

Desde la aparición de los AEE, las guías de práctica clínica han ofrecido recomendaciones sobre su utilización, como cuándo iniciar el tratamiento, la importancia del aporte de hierro antes y durante su uso, sus efectos adversos y el nivel objetivo de hemoglobina recomendado. Pero aún quedan en el aire otras cuestiones, como en qué momento suspender los AEE y cómo actuar una vez alcanzado el nivel objetivo de hemoglobina, que deberán resolverse con la realización de otros estudios que aborden estos puntos.

### Bibliografía

1. Arnal LML, Campos B, Gracia O, López I, Turón A, de Francisco ALM, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología* 2010;30(1):78-86.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT,

- Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137.
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162(12):1401.
  4. Eschbach JW. The anaemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-148.
  5. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency\* 1. *American journal of kidney diseases* 2001;38(4):803-812.
  6. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
  7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296.
  8. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney disease as a risk factor for recurrent cardiovascular disease and mortality. *American journal of kidney diseases* 2004;44(2):198-206.
  9. Brosius 3rd F, Hostetter T, Kelepouris E, Mitsnefes M, Moe S, Moore M, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2006;114(10):1083-1087.
  10. Levin A, Foley RN. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Insufficiency\* 1. *American Journal of Kidney Diseases* 2000;36(6):S24-S30.
  11. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Wollman Y, Iaina A. Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney Int* 2003;64:S40-S47.
  12. Rao M, Pereira B. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(4):1432.
  13. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008.
  14. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):1-47.
  15. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000;15(5):650.
  16. López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008:63-66.
  17. Ficha Técnica de Eprex®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas>.
  18. Ficha Técnica de Epopen®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas>.
  19. Ficha Técnica de Neorecormon®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas>.
  20. Ficha Técnica de Aranesp®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas>.
  2. Ficha Técnica de Mircera®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas>.
  22. de Diego Santos T. Calidad de la farmacoterapia y seguridad de los pacientes en hemodiálisis tratados con estimulantes eritropoyéticos. *Farmacia hospitalaria* 2008;32(06):315.
  23. de Francisco A, Aljama P, Arias M, Portolés J. Corrección de la anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo: enseñanzas del estudio TREAT Anaemia correction in diabetic patients with chronic kidney disease: lessons from the TREAT study. *Nefrología* 2010;30(1):15-20.

24. Cody J, Daly C, Campbell M, Khan I, Rabindranath K, Vale L, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. status and date: Edited (no change to conclusions), published in 2005;1.
25. Ófsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63(5):1908-1914.
26. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339(9):584.
27. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071.
28. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085.
29. Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2009;33(1):3.
30. EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>. 2007.
31. FDA alert on erythropoiesis stimulating agents [11/16/2006, Updated 2/16/2007 and 3/09/2007] Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.pdf>. 2007.
32. Pons R, Torregrosa E, Jaras J, García H, Ríus A, Calvo C, et al. El coste de tratamiento farmacológico en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2006;26(3):358.
33. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre "Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. Ref: 2008/10 26 de junio de 2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/>.
34. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009.
35. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Systematic review: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010.
36. García C, Antorán R, López S. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2009;33(1):3.
37. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153(1):23.
38. Weiner DE, Miskulin DC. Anemia Management in Chronic Kidney Disease: Bursting the Hemoglobin Bubble. *Ann Intern Med* 2010.
39. Oliva MOL, del Castillo Caba D, Fresnedo GF. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2009;29:Sup1-25-30.
40. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Supl. 3): S11-145. *Am J Kidney Dis* 2006;47.
41. Scott SD. Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 2002;22(9 Part 2):160-165.
42. Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007.
43. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005;68(3):1337-1343.

44. McEvoy G, Miller J, Snow E. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Inc, Bethesda 2002.
45. Schellekens H. Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure red cell aplasia: a potential role for micelles. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19(9):2422.
46. Weber G, Gross J, Kromminga A, Loew HH, Eckardt KU. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13(9):2381.
47. Rossert J, Macdougall I, Casadevall N. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) treatment and re-treatment: multiple options. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20(Supplement 4).
48. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:S182. *Am J Kidney Dis* 2001;37.
49. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:47. 2007.
50. Jaras JH. El reto de disminuir los costes en el tratamiento de la anemia renal con factores eritropoyéticos. *Farmacia hospitalaria* 2009;33(05):235.

# Intercambio y difusión de plantas agrícolas entre el nuevo y el viejo mundo

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:133-142

PROF. DR. D. LUIS RECALDE MANRIQUE  
DISCURSO DE INGRESO EN LA ACADEMIA IBEROAMERICANA DE FARMACIA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia Iberoamericana de Farmacia,  
Honorable Sres. Académicos,  
Ilustrísimas Autoridades,  
Señoras y Señores  
Queridos Amigos:

Sean mis primeras palabras de agradecimiento por mi designación por ingresar en esta Academia; que atribuyo, mucho más que a mis escasos méritos personales, a la cordial amistad que me une con sus miembros; fruto de muchos años de convivencia y esperanzas compartidas en la cotidiana labor de la investigación, la enseñanza y la gestión universitaria.

Cuando el Prof. Ramos me invitó a formar parte de esta institución y me pidió que eligiese un tema para mi discurso de ingreso, me pareció que hablarles del intercambio y difusión de plantas agrícolas entre el nuevo y el viejo mundo iniciado con los viajes de Colón a América y que modificó de forma sustancial la forma en la que nos alimentamos a ambos lados del Atlántico, podría ser de interés dado los objetivos de esta Academia.

El descubrimiento de América supuso el inicio de un intercambio entre el Nuevo y el Viejo Mundo. Cuando se considera el intercambio económico, la primera imagen que acude a la mente es sin duda, la de los galeones españoles cargados de metales preciosos.

Si al oro y la plata le añadimos otras riquezas minerales del Nuevo Mundo, así como el tráfico de esclavos con destino a América, constituye la idea más extendida de este intercambio. Por supuesto, esta parte resulta fundamental, pero es precisamente esta importancia la que

nos lleva a olvidar otros aspectos igualmente importantes. Pocas veces nos detenemos a considerar los cambios que se produjeron en el terreno de la agricultura y la alimentación. Para comprenderlo, basta con pensar en algunos ejemplos típicos, como el de la patata, una planta americana que se convertiría en alimento imprescindible de las clases pobres europeas, hasta alcanzar el extremo de la dependencia de un país entero, como lo demostraron en Irlanda las catástrofes generadas por una plaga de esta planta importada. En sentido contrario, podemos pensar, por ejemplo, en el café, que tan fácilmente asociamos con algunas regiones americanas, aunque se trate de una planta originaria de África.

En fechas muy anteriores al descubrimiento de América, existía ya un considerable movimiento de las plantas empleadas por el hombre en la agricultura. Plantas cultivadas de la India habían alcanzado China hace 4.000 años, mientras que cultivos originarios de África llegaron a la India y viceversa, hace unos 3.000 años.

Desde el siglo VII d.C., el movimiento de pueblos que supuso el avance del imperio islámico permitió que muchos cultivos orientales, como la naranja y la caña de azúcar alcanzaran en poco tiempo el sur de Europa.

Por lo que se refiere al Nuevo Mundo, las pruebas arqueológicas han demostrado que existía comunicación entre los pueblos de Méjico y los de la zona costera de Perú, cerca del 1000 a.C., lo que tuvo como consecuencia movimientos de cultivos entre las dos regiones, aunque en menor medida de lo que habría cabido esperar.

Sin embargo, no existen pruebas de intercambio humano de plantas entre el Viejo y el Nuevo Mundo en época precolombina. La principal difusión entre los hemisferios este y oeste debió de producirse en épocas geológicas muy anteriores a la aparición del hombre, posiblemente vía la Antártida y el Estrecho de Bering<sup>1</sup>.

Después de 1492, el intercambio de cultivos entre ambos continentes resulta impresionante por su rapidez y volumen. Algunas de las plantas que se trajeron a España en los primeros momentos alcanzaron China en menos de un siglo, como ocurrió en el caso del maíz.

Pero la generalización del consumo de nuevas plantas no siempre ha sido tan rápida como lo es hoy. En la mayoría de las ocasiones, se necesitaron decenas de años, siglos incluso, para que una planta dejara de ser adorno de jardines o alimento esporádico de ricos y extravagantes. Las plantas importadas cruzaban el Atlántico con una carga de prejuicios y malas interpretaciones que impedían su aceptación inmediata: falsas ideas sobre el carácter tóxico o afrodisíaco de las nuevas plantas, sobre su insalubridad o su baja calidad con respecto a las plantas locales, prejuicios religiosos que calificaban ciertos hábitos de consumo como vicios.

Sin embargo, y a pesar de todo ello, no cabe duda de que el descubrimiento de América supuso importantes transformaciones en la dieta de ambas orillas del Atlántico. Si consideramos, por ejemplo, la dieta vegetal de España a fines de la Edad Media, vemos que ésta se basaba en un consumo abundante de pan y otros productos obtenidos a partir de la harina de trigo, como papillas, sopas espesas de harina, etc., además de verduras condimentadas con pimienta y azafrán, lentejas, garbanzos, frutas propias de cada región, como los higos, uvas, manzanas, cítricos, sandía, aceitunas..., también el arroz, y los frutos secos y, dentro de las bebidas de origen vegetal, el vino.

Destacaba asimismo el consumo de fritos realizados con aceite de oliva, y el gusto por la pastelería, en la que tuvo una influencia fundamental la cocina hispano-musulmana de Al-Andalus<sup>2</sup>.

Por lo que se refiere a la dieta americana anterior a 1492, las fuentes básicas de calorías eran el maíz, la yuca y, en altitudes donde el maíz no resistía las heladas, la patata.

A ello habría que añadirle un consumo secundario de frutas y otros productos vegetales característicos de cada zona.

Los primeros europeos en familiarizarse con el consumo de plantas americanas fueron sin duda, los conquistadores españoles. Durante el período de exploración y conquista de América no había posibilidad de establecer cultivos, de forma que el abastecimiento provenía, una vez agotadas las reservas, de la recolección de plantas nativas, el trueque con las comunidades indígenas o el saqueo de lo almacenado por ellas.

Abastecerse de alimentos europeos suponía mantener comunicaciones continuas, costosas y a menudo impracticables; por ello, los conquistadores se vieron obligados a recurrir con mucha frecuencia a las plantas y alimentos locales.

Con la constitución de núcleos de población europeos estables, la necesidad de recurrir a los vegetales indígenas no fue tan apremiante, pero la imposibilidad ecológica de adaptar las plantas de consumo europeas en determinadas áreas, así como el contacto cotidiano con los hábitos alimentarios de la población local, contribuyeron a que los colonizadores se acostumbraran a las plantas americanas, de manera que en sus viajes de regreso, fueron estos colonos los principales introductores y propagadores de modas, costumbres y productos del Nuevo Mundo.

En el siglo XVI, gran número de plantas del Nuevo Mundo empezaban a consumirse en Europa en función de sus supuestas virtudes curativas, como ocurrió en el caso del tabaco, generalizándose después su uso de forma amplia y al margen de lo estrictamente medicinal.

En este sentido, resultó de capital importancia la obra de los científicos ilustrados del siglo XVIII, originada por sus expediciones botánicas y de la recolección de ejemplares para los recién creados jardines botánicos. Durante este siglo, las ventajas económicas que a la Farmacia suponía el cultivo de algunos vegetales americanos, se aliaron con los ideales de difusión del saber para generar iniciativas que contribuyeron a la expansión de algunas de estas plantas.

Para conseguir estos objetivos se fueron desarrollando numerosos centros de aclimatación de las plantas americanas, tales como el de La Orotava en Tenerife, los jardines reales de Madrid, Aranjuez, Cartagena y Sanlúcar de Barrameda aquí en Cádiz, o los jardines privados en Córdoba, Málaga o Carmona, así como algunos otros mantenidos por el ejército en Algeciras, Málaga y Cartagena<sup>3</sup>.



En la lentitud de difusión de algunas de las plantas americanas en Europa hay que tener en cuenta un factor fundamental: la propia lentitud y coste de los transportes transatlánticos. A pesar de estos obstáculos, la diferencia de tonelaje requerido para los viajes de ida hacia América, en los que se transportaban artículos voluminosos como el vino o el aceite de oliva, y los viajes de regreso a Europa, en los que, por el contrario, se cargaban artículos de poco volumen y mucho peso como el oro y la plata, fomentó el transporte de productos vegetales como relleno para cubrir esta diferencia. De este modo, algunos productos vegetales americanos como las materias tintóreas, tabaco y cacao pasaron a ocupar un puesto de importancia entre las mercancías objeto de comercio entre ambos continentes<sup>4</sup>.

A medida que aumentaba la demanda de estos productos, empezó a parecer rentable la posibilidad de cultivarlos en las colonias más fácilmente accesibles, abaratando así los costes de transporte y reduciendo la importancia de los riesgos, o bien establecerlos en suelo europeo, allí donde las condiciones naturales lo permitieran. Este proceso se inició primero en aquellas plantas de consumo cotidiano que, por sus especiales características, se adaptaban con relativa facilidad a muchos de los suelos y climas del Viejo Mundo, como la patata, las variedades americanas de judías, el tomate, el maíz. A partir de aquí, la expansión de ciertos hábitos alimentarios, el crecimiento paralelo de la demanda, los beneficios de su comercio, y las ventajas a las que hemos hecho referencia hicieron el resto en cuanto a la difusión y generalización del consumo y cultivo de las plantas americanas en el Viejo Mundo.

Por lo que se refiere a las plantas de consumo del Viejo Mundo, las primeras introducciones de su cultivo en América se debieron a la necesidad de crear una reserva alimentaria para las poblaciones de colonos europeos que sólo con el paso del tiempo se adaptarían a las plantas indígenas. La preocupación por abastecer a estos pobladores con los alimentos de sus regiones originarias, generó algunos ensayos de escaso resultado, como el intento de Colón de cultivar trigo en las húmedas tierras antillanas.

A pesar de todo, algunas zonas requirieron importantes esfuerzos humanos para transformar unas condiciones claramente hostiles a las plantas europeas. Las islas del Caribe resultaron

particularmente difíciles para la adaptación de las plantas importadas, sobre todo en lo que se refiere a cereales y frutales. La continuidad de estos esfuerzos, sin embargo, logró convertir a La Española en un centro aclimatador que propagaría especies del Viejo Mundo al resto de las islas y al continente. En conjunto, la aclimatación de los cultivos del Viejo Mundo se desarrollaría en un proceso de muchos años, jalonado por tantos éxitos como fracasos<sup>5</sup>. El éxito de algunas plantas del Viejo Mundo se debió a los importantes beneficios que originaba su explotación en América, como monocultivos comerciales destinados a la exportación, como ocurrió en el caso de la caña de azúcar -íntimamente relacionada con el tráfico de esclavos-, el café o el plátano.

Una vez que las plantas del Viejo Mundo se introdujeron en América, allí donde las condiciones naturales lo permitían, su consumo no se ciñó exclusivamente a los colonizadores europeos. El resto de las comunidades, obligadas a convivir con las costumbres europeas, e incluso a cultivar para sus dominadores plantas ajenas a sus culturas, acabaron adoptando las plantas traídas por los conquistadores.

Las ciudades fundadas por los europeos se convirtieron en importantes focos de difusión de hábitos alimentarios. Por otra parte, las posibilidades de desarrollo de muchos cultivos importados en América fueron inmejorables, hasta tal punto que se hizo necesario tomar medidas para evitar la competencia de la agricultura indiana en aquellos productos, como era el caso del vino y el aceite de oliva, a cuyo cultivo y comercio se impusieron restricciones desde España para impedir la llegada de los productos americanos al rico mercado internacional.

Sólo en aquellos casos, como en los ya citados monocultivos comerciales (café, caña de azúcar, etc.), en los que Europa no podía desarrollar en su propio suelo una producción importante, se permitió y fomentó el incremento.

Cuando América consiguió su independencia, estos cultivos siguieron interesando, bien por los beneficios que aportaba su presencia en las redes internacionales de comercio, o bien porque la población autóctona se había adaptado a su consumo, en ocasiones hasta alcanzar el extremo de la dependencia, como ocurrió en algunas áreas con el arroz.

## Plantas que viajaron de América hacia el resto del mundo

Las principales plantas con interés agronómico que vinieron de América fueron: el maíz, cacao, patata, tabaco, pimiento, tomate, judía, piña, aguacate, calabaza, girasol, cacahuete y chirimoya<sup>6</sup>.

Hablaremos de algunas de las más significativas, comenzando con el:

### Maíz

La escasez de datos de que se dispone en torno a los orígenes del cultivo del maíz ha generado un largo debate entre los investigadores con el fin de determinar cuál fue el antepasado silvestre de *Zea mays*. Las muestras de maíz más antiguas que se conocen corresponden a unas pequeñas mazorcas descubiertas en las cuevas del valle de Tehuacan, en Méjico, datadas hacia el año 5000 a.C., aunque hay división de opiniones entre los autores en cuanto a su carácter silvestre o domesticado.

El maíz era la base alimentaria de todas las culturas precolombinas avanzadas, de forma que, al inicio del descubrimiento de América, su cultivo se extendía desde Canadá hasta Chile. Colón encontró esta gramínea en su primer viaje, registrándola en su diario, con el nombre de panizo<sup>7</sup>, y cuyas semillas trajo a España a su regreso.

La difusión del maíz en Europa resulta difícil de seguir dada la escasez o ambigüedad de las fuentes de la época.

La denominación de trigo o grano turco, empleada por algunos naturalistas de la época, ilustra otro factor que viene a complicar el establecimiento de etapas concretas en la difusión de la planta por Europa: los comerciantes italianos, y sobre todo los de Venecia, vieron en el maíz la posibilidad de un gran negocio, comenzando su explotación en Creta, desde donde lo suministraban al Próximo Oriente. Como consecuencia, a los 30 o 40 años de la llegada del maíz a Europa, ya existían en Turquía extensas plantaciones de este cereal que, desde esta zona, volvió a retomar el camino de Europa<sup>8</sup>.

Parece lógico suponer que las primeras experiencias agronómicas se realizarían en España: el maíz se cultivaba y consumía en el valle del Guadalquivir, Granada y Málaga desde principios del siglo XVI. Sin embargo, este primer cultivo no debió de revestir gran importancia.

En otras zonas de la Península, el cultivo de

la planta americana llegaría a alcanzar niveles considerables, como es el caso de la huerta valenciana. Pero fue sobre todo en el norte de España, asociado tanto al consumo humano como al animal, donde el maíz se convirtió en el cereal básico, preferido incluso al trigo<sup>9</sup>.

Los españoles llevaron el maíz a las Filipinas en el siglo XVI, siendo empleado básicamente como reserva nutricional en previsión de malas cosechas arroceras<sup>10</sup>.

A pesar de su creciente e ininterrumpido desarrollo, el maíz seguía chocando con fuertes prejuicios en Europa, donde se despreciaba como alimento de las clases pobres o del ganado. La situación vendría a complicarse además, con la aparición de la pelagra.

El maíz no tiene el mismo valor nutritivo que otros cereales y algunas de sus deficiencias, como su bajo contenido en niacina aprovechable (vitamina PP) y triptófano<sup>11</sup>, puede ocasionar enfermedades carenciales como la pelagra, que se manifiesta en aquellas zonas donde el maíz se convierte en parte fundamental o exclusiva de la dieta.

El hecho de que la pelagra no hubiera aparecido en Centroamérica, donde el maíz era, y había sido durante siglos la base nutricional para millones de personas, se explica fundamentalmente, porque el maíz se cuece con cal antes de ser molido, procedimiento que permite la asimilación de una parte de la niacina que contiene el cereal.

### Cacao

Este árbol, de la familia de las esterculiáceas, parece ser originario de la zona oriental de los Andes. Probablemente, su cultivo se introdujo desde esta zona de Centroamérica, donde su presencia como especie domesticada se remonta a hace 2.000 años. Las leyendas centroamericanas sobre el origen divino del cacao y su uso como moneda parecen confirmar la introducción directa de su cultivo desde América del Sur, sin que existiera previamente en Centroamérica ninguna variedad silvestre<sup>12</sup>.

El primer europeo que cuenta su contacto con el cacao es Colón que, en diciembre de 1492, lo describe en el diario de su primer viaje<sup>13</sup>.

Pero la importancia que el cacao tuvo en América, no empezó a apreciarse hasta la conquista de Méjico, donde era utilizado como moneda<sup>14,15</sup>.

El cacao se empleaba en la elaboración de una serie de bebidas, entre las que destaca, por

sus repercusiones sobre la expansión del cultivo y consumo del cacao, el llamado «chocolate». Los españoles se familiarizaron con esta bebida en su contacto con la corte azteca, donde era objeto de consumo habitual<sup>16</sup>.

El chocolate se preparaba mezclando semillas de cacao con achiote (*Bixa orellana*), que le proporcionaba un color rojizo oscuro, además de vainilla, pimienta y otras especias, pétalos de flores aromáticas<sup>17</sup>. Toda esta masa se calentaba después hasta conseguir una pasta homogénea que pudiera moldearse en forma de pequeñas tabletas. La bebida se obtenía introduciendo una de estas tabletas en agua caliente y removiéndola hasta su disolución. Ocasionalmente se le añadía harina de maíz para espesarlo. El chocolate así obtenido tenía un intenso y característico sabor amargo, que probablemente fue la causa de su limitada repercusión cuando Cortés trajo consigo algunos granos de cacao a su regreso a España, hacia 1528.

En poco tiempo, sin embargo, los españoles, herederos de la tradición árabe del azúcar de caña, resolvieron el problema añadiendo azúcar a la bebida del cacao, que gracias a ello se hizo rápidamente popular<sup>18</sup>.

El cultivo del cacao, controlado durante mucho tiempo como monopolio, junto con el de su comercio, por España, se desarrolló en grandes plantaciones centroamericanas, trabajadas por mano de obra esclava<sup>19</sup>.

La bebida del cacao contó desde el principio con partidarios, que le atribuían todo tipo de ventajas medicinales, y detractores, que la consideraban malsana e indigesta<sup>20</sup>.

La explotación exhaustiva del cacao en Centroamérica redujo su productividad, haciendo que el cultivo empezara a desplazarse hacia el sur. De este modo, Venezuela pasó a ocupar el primer puesto en la producción desde el siglo XVII<sup>21</sup>.

Los españoles introdujeron el cacao en las Filipinas en 1670<sup>22</sup>. Pero para estas fechas, los holandeses habían roto el monopolio español, estableciendo plantaciones de cacao en el sudeste asiático.

En cuanto al chocolate propiamente dicho, los españoles sólo consiguieron mantener el secreto de su elaboración durante algún tiempo. Antonio Carletti introdujo la bebida en Italia en 1606, y desde aquí su fama llegaría a Francia, sumándose a la influencia española, sobre todo tras el matrimonio de Luis XIV, en 1660, con la

infanta española María Teresa de Austria, que implantó el chocolate en la corte francesa.

Inglaterra empezó a tomarlo desde 1657, introducido por chocolateros franceses. A principios del siglo XVIII, las chocolaterías se extendieron por todo Londres, en franca competencia con las casas de café.

Pero en esta época, el chocolate tenía un alto contenido en materias grasas, lo que causaba problemas de digestión y una solubilidad irregular<sup>23</sup>. La solución a estos problemas llegaría en 1828, cuando el químico holandés Coenraad Johannes van Houten ideó un método para extraer por presión una parte considerable de la grasa del cacao (manteca de cacao), consiguiendo así polvo de cacao que, por alcalinización mejoraba considerablemente su solubilidad.

El chocolate con leche nació en 1875, cuando el fabricante de dulces suizo Daniel Peter, en colaboración con el químico Henri Nestlé, añadió leche condensada al chocolate<sup>24</sup>.

#### *Patata*

Los españoles encontraron pueblos que cultivaban esta solanácea en las montañas de los Andes<sup>25</sup>. En estas fechas su cultivo era desconocido en Norte y Centroamérica.

En las zonas más elevadas de los Andes, los indios conservaban las patatas mediante un proceso rudimentario de secado por congelación que aún sigue empleándose en algunas de estas áreas<sup>26,27</sup>.

Las ventajas de la patata la convirtieron pronto en una de las provisiones básicas para los barcos españoles que realizaban el viaje trasatlántico. Sin embargo, se desconoce la fecha exacta en que la planta llegó a España, traída posiblemente por los mismos españoles. Desde España, la patata pasaría a Italia hacia fines del siglo XVI.

Por lo que se refiere a Gran Bretaña, existe una cierta confusión en torno a las fechas y autores de la introducción. Para algunos estudiosos<sup>28</sup> la planta llegó a Inglaterra, procedente de Virginia, traída por algunos de los colonos enviados para descubrir y colonizar nuevas tierras. Otros autores<sup>29</sup>, han demostrado que esta hipótesis carece de validez, porque parece ser que la patata no existía en aquellas fechas en Norteamérica, ni siquiera en estado silvestre.

La patata debió de ser conocida en Inglaterra entre 1586 y 1590, posiblemente introducida por Francis Drake, que había realizado incursiones en aquellas zonas de América donde la

patata era frecuente, almacenada en grandes cantidades en los puertos para aprovisionar los barcos españoles.

En el siglo XVII, aunque la patata era ampliamente conocida en Gran Bretaña, estaba lejos de ser un cultivo popular. Podía encontrarse en los jardines de la nobleza y, como un plato exquisito, y, por tanto, caro y escaso<sup>30</sup>. La nueva planta arrastró durante mucho tiempo prejuicios de todo tipo que retrasaron la generalización de su cultivo y consumo: los escoceses se negaban a cultivarla porque no era un alimento mencionado en la Biblia; muchos otros la consideraban causante de la lepra, la tuberculosis y la sífilis.

A finales del siglo XIX, la patata se hizo prácticamente imprescindible en la dieta inglesa, como lo demuestran los precios alcanzados en épocas de escasez.

Pero el lugar donde la patata adquirió más importancia fue, sin duda en Irlanda. Los grandes propietarios de tierra, interesados en la mejora de los cultivos<sup>31</sup>, estaban al corriente de las nuevas plantas traídas de América. A partir de este momento, el tubérculo se constituyó como vía de escape frente a la presión económica de los colonizadores ingleses, pero precisamente por ello, la dependencia nutricional de la patata acabó desembocando en catástrofe cuando se produjo un extenso periodo de malas cosechas, de 1728 a 1845. La pérdida de la cosecha de 1739 provocó la muerte de una quinta parte de la población. El hambre y las enfermedades causaron la muerte de cerca de millón y medio de personas y la emigración, a los Estados Unidos, Inglaterra y Australia, de otro millón de irlandeses. Hoy se sabe que la causa del desastre fue un hongo (*Phytophthora infestans*) que produce el marchitamiento tardío de la planta.

#### *Tabaco*

Puede sorprender el hecho de que haya incluido entre las plantas de uso alimentario esta planta que no lo es, y que además resulta altamente perjudicial para la salud humana. Si lo he hecho se debe a que las cifras alcanzadas por su consumo son tan altas como las de los principales alimentos.

El tabaco, perteneciente a la familia de las solanáceas, es originario de América.

Resulta difícil precisar la zona donde apareció como variedad cultivada: sólo pueden establecerse unos límites geográficos bastante amplios de su procedencia, situados al norte en México, al sur en Bolivia y al este de Venezuela.

Cuando los españoles llegaron a América, el

tabaco se consumía en todas las tribus indias desde el sur de Panamá hasta Canadá. Por lo general, las hojas se quemaban en hogueras, aspirándose el humo producido, o se triturbaban para fumarlas en cañas cortas y pipas o envueltas en hojas de tabaco secas<sup>32</sup>.

El nombre de tabaco no se aplicaba a la planta propiamente dicha, sino al utensilio o medio por el cual se consumía ésta: en forma de Y con el que se aspiraba el humo de las hojas, quemadas en hogueras. Por extensión, la planta acabó recibiendo el nombre de tabaco<sup>33</sup>.

La primera alusión europea al tabaco la encontramos en el diario del primer viaje de Colón que la describe el 15 de octubre de 1492<sup>34,35,36</sup>.

El tabaco se consideraba sagrado en muchas regiones de América, en las que se usaba, y aún se usa, en ritos adivinatorios o con fines medicinales<sup>37</sup>.

Parece que las primeras hojas de tabaco fueron llevadas a Europa hacia 1510 por Hernández de Oviedo, gobernador de la isla de Santo Domingo<sup>38</sup>.

El tabaco empezó a ser recetado para numerosas enfermedades y consumido como medicina por los europeos. Nicolás Monardes, que vivió entre 1508 y 1588, fue uno de los primeros autores en estudiar el tabaco desde el punto de vista medicinal, defendiendo las virtudes curativas de las distintas aplicaciones de sus hojas<sup>39</sup>.

Monardes detalla una amplia lista de posibilidades medicinales del tabaco, que abarcan desde el dolor de cabeza hasta la curación de heridas y llagas. Su empleo para combatir el dolor de cabeza será uno de los usos más recomendados en los libros de medicina que se ocuparon de esta planta a partir de esta época<sup>40</sup>.

También con este fin, Jean Nicot de Villemein, embajador francés en Lisboa, envió tabaco a Catalina de Médicis hacia 1559, para aliviar sus jaquecas. Y precisamente de este embajador procede el nombre que Linneo daría a la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*).

El uso del tabaco se generalizó pronto, extendiéndose de abajo a arriba en la escala social, introducido y difundido por los españoles que regresaban de América y los marinos que hacían el viaje trasatlántico. El hábito de fumar entró desde los puertos, despreciado inicialmente como algo propio de las clases inferiores, hasta mediados del siglo XVII, cuando ofrecer tabaco era un gesto inexcusable de buena educación<sup>41</sup>.

En cuanto a las formas de consumo, parece que el tabaco molido en polvo fue el que alcanzó mayor difusión en Europa, destacándose por su calidad el que se elaboraba en Sevilla. Los españoles tomaron de los indios el cigarrillo de hoja de maíz, convirtiéndolo en el cigarrillo moderno al sustituir las hojas de maíz por papel y al emplear tabaco picado en vez de molido<sup>42</sup>.

El cultivo de tabaco en América experimentó un fuerte incremento desde comienzos del siglo XVII como consecuencia de la demanda europea<sup>43</sup>.

El consumo siguió aumentando, como lo prueba el hecho de que los ingleses comenzaran a cultivarlo en sus colonias para asegurarse el abastecimiento.

En el siglo XVIII el monopolio real español del tabaco, el Real Estanco de Tabacos, tuvo una importancia muy destacada, movilizandando gran cantidad de mano de obra y capital, tanto estatal como privado. La producción y curado del tabaco se explotó como monocultivo comercial en muchas comarcas americanas, constituyendo, junto con el cacao, la principal mercancía no metálica importada por la Península<sup>44</sup>.

Pasaremos a continuación a describir las principales.

### Plantas que viajaron desde el Viejo Mundo hasta América

Fueron: la caña de azúcar, trigo, vid, arroz, café, olivo, melón, mango y platanera.

Citaremos algunas de las más significativas, comenzando con

#### *Caña de azúcar*

Al parecer la caña de azúcar es originaria del Pacífico Sur, probablemente de Nueva Guinea, desde donde se extendería en direcciones y épocas distintas<sup>45</sup>.

El desarrollo del imperio islámico impulsó la expansión del cultivo de caña hacia Occidente, desde la India a Irán, Siria y otros países mediterráneos. A España llegaría en el siglo X. Las condiciones climáticas hicieron que su cultivo se centrara, dentro de la Península, en las zonas costeras de los reinos de Valencia y Granada, que alcanzaron su mayor importancia como centros productores en el siglo XII<sup>46</sup>.

De esta forma, mientras la Europa central y nórdica empleaba la miel como edulcorante básico, la influencia de la cocina musulmana difundió pronto el consumo del azúcar de caña entre los países del sur europeo.

A fines del siglo XV, los portugueses, que dominaron el comercio del azúcar durante muchos años, introdujeron el cultivo de la caña en Madeira y otras islas del litoral africano.

La caña de azúcar viajó a América en el segundo viaje de Colón, que la llevó a La Española<sup>47</sup>. Allí, sus primeras cosechas debieron ser bastante reducidas, puesto que Colón solicitaba que se le enviara azúcar de Madeira<sup>48</sup>.

Sin embargo, en poco tiempo se crearían en La Española auténticas plantaciones comerciales, sin embargo no se disponían de recursos técnicos adecuados para refinar el azúcar, por lo que, casi desde los primeros momentos, se enviaba sin refinar a Sevilla, donde era tratado en las numerosas refinerías establecidas allí existentes<sup>49</sup>.

El primer gobernador de Cuba, Diego Velázquez, introdujo la caña en esta isla a comienzos del siglo XVI<sup>50</sup>. El cultivo de la caña se extendió pronto a Méjico y Perú, aunque los gastos de transporte hicieron que el azúcar producido en estas zonas se destinara básicamente al consumo local, sin posibilidades de competir con los precios del azúcar antillano<sup>51</sup>.

A pesar de todo, las Antillas españolas no desarrollaron el cultivo de exportación en gran escala: faltaba mano de obra y capital. La mano de obra nativa se había extinguido prácticamente y los esclavos resultaban demasiado caros.

Brasil, donde los portugueses habían introducido la caña hacia 1530, contaba por el contrario, con muchas ventajas a su favor. Aparte de extensas zonas adecuadas para el cultivo, disponían de buenos puertos cercanos a las explotaciones y, más importante aún, existía ya una red comercial para la distribución en Europa, creada a fines del siglo XV para el azúcar de Madeira. En cuanto a la mano de obra, se recurrió primero a los nativos, pero la mayor parte la componían los esclavos negros traídos de los establecimientos portugueses de Guinea o Angola<sup>52</sup>.

La abolición de la esclavitud supuso un duro golpe para la industria azucarera americana. Los antiguos esclavos se convirtieron, en muchas regiones, en pequeños propietarios que trabajaban sólo de forma irregular en las plantaciones, con lo que la producción de azúcar experimentaría una caída desastrosa. A ello debe añadirse la competencia creciente del azúcar de remolacha, cultivada en Europa, principalmente en Francia, Austria y Alemania, cuyas exportaciones contaban con subsidios de tal magnitud que el precio de venta era inferior al coste de producción.

A fines del siglo XIX, otras áreas americanas empezaron a tomar el relevo de las zonas tradicionales: Cuba, que en 1894 contaba con la primera industria productora del mundo, Puerto Rico, Argentina, Méjico y Perú<sup>53</sup>.

#### *Trigo*

El trigo, de la familia de las gramíneas, es originario del Próximo Oriente. En su segundo viaje, Colón llevó trigo para cultivarlo en América, pero el cereal no crecía bien en los húmedos suelos antillanos, por lo que el Almirante, a pesar de su defensa de la fertilidad de aquellas tierras, tuvo que procurarse con mucha frecuencia trigo de España<sup>54</sup>.

Poco a poco, el consumo de trigo en América aumentó paralelamente a la extensión de su cultivo. Tras la escasez inicial, el aumento de la producción hizo bajar el precio que tenía poco después de los primeros establecimientos. El rendimiento de algunas zonas fue tan importante, que el consumo local no bastaba para cubrir toda la producción, generando excedentes que fomentaron el comercio interregional. En el siglo XVII, sólo algunas zonas del interior del continente, alejadas de cualquier asentamiento estable, encontraban dificultades para conseguir pan de trigo.

No solamente los españoles consumían pan de trigo, al que estaban acostumbrados en España, sino que pronto lo hicieron los indios, fundamentalmente aquellos que marcharon a las ciudades en busca de trabajo y que adoptaron, junto con el idioma, las costumbres, y entre ellas las alimentarias, de los colonos españoles y de los criollos<sup>55</sup>.

#### *Vid*

La vid europea es un arbusto de la familia de las vitáceas, probablemente originario del área central de Asia. A la llegada de los españoles, ya existían en América distintas especies silvestres de vid, pero no se empleaban para la obtención de vino<sup>56,57</sup>.

Al principio, sin embargo, no se intentaron cultivar las vides americanas, que crecían de forma espontánea, sino que, durante muchos años, se importaron cepas europeas.

En su segundo viaje, Colón había llevado sarmientos a las Antillas, pero no lograron aclimatarsen en estas islas. En los últimos años del siglo XV y primeros del XVI se desarrollaron nuevos intentos en Santo Domingo, donde se llevaron plántones desde Sevilla y Canarias, aunque las condiciones ecológicas del trópico sólo permitieron un arraigo temporal en la zona<sup>58</sup>.

El poco éxito de estos primeros intentos de cultivo, hizo que el vino siguiera siendo escaso

en América, prácticamente reducido al que se importaba de España, con el consiguiente riesgo en lo referente a su estado de conservación y los altos precios que suponía el transporte desde el Viejo Mundo. Todo ello contribuyó a estimular la búsqueda de zonas más apropiadas para su cultivo, ya que el vino formaba parte indiscutible de la dieta cotidiana de los colonizadores y era un elemento importante en las prácticas religiosas de las misiones católicas.

Los primeros éxitos se consiguieron en Nueva España, poco tiempo después. En estos primeros momentos, se recurrió a injertar las vides españolas sobre las silvestres autóctonas, como en el siglo XIX se verían obligados a hacer los cultivadores europeos para combatir la filoxera<sup>59</sup>.

Pero donde las condiciones ecológicas propiciaron mayores rendimientos fue en Perú<sup>60</sup>. Desde allí saltó a Bolivia, Chile y Argentina.

Los altos rendimientos de la viticultura americana empezaron pronto a representar una amenaza para la producción española. Por ello, la metrópoli dictaría una serie de disposiciones para evitar la competencia indiana. Y así a partir del reinado de Felipe II, se prohibió a los cultivadores peruanos exportar sus caldos.

Estas medidas no resultan sorprendentes si tenemos en cuenta que Perú se había convertido en uno de los mayores productores de vino y aguardientes de América, estableciendo un activo comercio que llegó a incluir algunas exportaciones a España. Algo semejante sucedió en Chile, que en el siglo XVIII competía seriamente con España en el mercado americano.

Todo ello obstaculizó el desarrollo de la viticultura en el Nuevo Mundo, en beneficio de los exportadores españoles. El vino ocupaba el primer lugar en las exportaciones de productos agrarios destinados a América, que monopolizaban Sevilla y Cádiz<sup>61</sup>.

En el siglo XIX se introdujo en Europa un parásito de la vid de origen americano, la filoxera, que se extendió rápidamente, llegando a afectar a extensas hectáreas de viñedo. Para solucionar el problema se trajeron, dada la mayor resistencia de sus raíces al insecto, varias especies de vid americana que se emplearon como patrones para injertar sobre ellos la vid europea.

Finalmente hablaremos del

#### *Arroz*

Que constituye el alimento básico de aproximadamente la mitad de la población mundial. Se ha venido cultivando en el sudeste asiático desde

fechas muy distantes, hasta el punto de resultar uno de los cultivos alimentarios más antiguos de esta zona. A pesar de ello, no se conocen con seguridad ni la época ni el lugar concreto en el que se cultivó por primera vez esta planta, posiblemente fue en India o Indochina las zonas de domesticación más probables.

Si el arroz cultivado apareció efectivamente en el sur de la India, debió de llevarse desde allí a China meridional en fechas muy tempranas. Desde allí saltó a Filipinas y Japón.

Por lo que respecta a otras civilizaciones antiguas, el cultivo del arroz era desconocido en el mundo egipcio y no aparece mencionado en la Biblia. Entre el 400 y el 300 a.C. su cultivo había alcanzado Irán, Babilonia y la baja Siria. De estas fechas procede la primera mención del arroz en Europa, tras la conquista de la India por Alejandro Magno en el 320 a.C.

El cultivo africano del arroz se inició propiamente con la conquista musulmana. En su avance, la expansión del Islam llevaría consigo la planta, de forma que en fechas tempranas se encontraba ya en España<sup>62</sup>.

Antes de la llegada de los europeos, existía ya un arroz silvestre en América (*Zizania aquatica*), pero nunca tuvo importancia real en la dieta indígena. La introducción de la especie de consumo común en Europa (*Oryza sativa*) proporcionó una fuente secundaria de grano<sup>63</sup>.

Los primeros intentos de aclimatación conocidos se realizaron en 1512 y probablemente el arroz se extendería desde La Española al resto de las Antillas y, desde aquí, al continente<sup>64</sup>.

El consumo de arroz en el continente americano ha ido cobrando importancia con el tiempo, hasta el punto de convertirse en la fuente principal de calorías en países como la República Dominicana, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Guayana<sup>65</sup>.

Como vemos, la agricultura moderna debe mucho a América al igual que América debe mucho a Europa.

He dicho.

(Granada, 15 de Octubre de 2010).

## Bibliografía

- Purseglove JW, Tropical crops. Dicotyledons. 1972, p.12-14.
- Arié R. España musulmana (siglos VIII-XV). 1984, p.283-289.
- Gonzalez Bueno A. La aclimatación de plantas americanas en los jardines peninsulares. En: Joaquín Fernández Pérez et. al. (eds.), La Agricultura Viajera. Cultivos y manufacturas de plantas industriales y alimentarias en España y en la América virreinal. (Barcelona, Lunwerg Editorial). 1990, p.43-44.
- Fisher J. El impacto del comercio libre en América durante el último cuarto del siglo XVIII. En J. Fontana et. al., El comercio libre entre España y América Latina. 1987, 1765-1824, p.37.
- del Río J. La transformación ecológica indiana. En Joaquín Fernández Pérez e Ignacio González Tascón (eds.), La agricultura viajera. 1990, p.16.
- García Paris J. Intercambio y difusión de plantas de consumo entre el nuevo y el viejo mundo. 1991, p.33.
- Colón C. Textos y documentos completos. 1982, p.36.
- Kahn EJ. Granos y raíces. Fuentes de vida de la humanidad. 1987, p.7.
- Warman A. La historia de un bastardo, maíz y capitalismo. 1988, pp.120-121.
- Mercado I. Declaraciones de las virtudes de los árboles y plantas que están en este libro. 1698, p.77.
- Herberg S, Duping H, Papod L, Galan L. Nutrition et santé public. pp.334-335.
- Purseglove JW. Tropical crops. Dicotyledons. 1972, p.572.
- Colón C. Textos y documentos completos. 1982, p.94.
- Cortés H. Cartas de la conquista de México. p.61.
- Fray Toribio de Motolinía. Memoriales e Historia de los Indios de la nueva España, parte I. 1990, p.85.
- Díaz del Castillo B. Historia verdadera de la conquista de la Nueva España I. 2005, p.355.
- Wasson RG. El hongo maravilloso: teonanácatl. 1980, p.136.
- de Cárdenas J. Problemas y secretos maravillosos de las Indias. 1591, p.140-146.
- de Acosta J. Historia natural y moral de las Indias. 1950, p.251.
- de Cárdenas J. Problemas y secretos maravillosos de las indias. 1988, p.146-148.
- García Fuentes L. El comercio español con América 1650-1700. 1974, p.351.
- de Mercado I. Declaraciones de las virtudes de los árboles y plantas que están en este libro. 1892, p.100.

23. Fray Agustín de FARFAN, 1974, Tratado breve de medicina, libro I, p. 33.
24. Young G. Chocolate, food of the gods, 1984. National Geographic, p.685.
25. Cieza de León P. Crónica del Perú. 1994, p.156.
26. de Acosta J. Historia natural y moral de las Indias. 1950, pp.240-141.
27. Vázquez de Espinosa A. Compendio y descripción de las Indias Occidentales. 1969, parte II, libro V, p.407.
28. Banks J. An attempt to ascertain the time when the potatoes (*Solanum tuberosum*) was first introduced into the United Kingdom», Transactions of the Horticultural Society of London, vol. I, 1812.
29. Laufer B. The American plant migration. 1938, pp.29-36.
30. *Ibidem*, p.56.
31. Burton WG. The potato. 1966, p.19.
32. Fernández de Oviedo G. Historia general y natural de las Indias, libro V, cap. II, citado por José Pérez Vidal, España en la historia del tabaco, 1535, p.6.
33. Hernández F. Historia de las plantas de Nueva España. t. I, p.243.
34. Colón C. Textos y documentos completos. 1982, p.35.
35. *Ibidem*, p.53.
36. de las Casas B. Historia de las Indias, lib. I, cap. XLV, 46.
37. López de Gomara F. Historia general de las Indias I. 1553, L Hispania victrix, p.62.
38. Purseglove JW. Tropical crops. Dicotyledons, 1968, p.541.
39. Monardes N. La historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias occidentales. 1565-1574, p.153.
40. de Farfan A. Tratado breve de medicina. 1592, libro II, p.219.
41. de Castro J. Historia de las virtudes y propiedades del tabaco. 1622, fol. 18 y 20, citado por José Pérez Vidal, Op. cit., p.13-14.
42. de Castro J. Historia de las virtudes y propiedades del tabaco. 1622 fol. 18 y 20.
43. Chaunu HP. Séville et l'Atlantique. 1504-1650, vol. VI, 1. t. 2, p.1033.
44. García-Baquero A. Cádiz y el Atlántico. 1717-1778, vol. I, p.338.
45. Blackburn F. 1984, Sugar-cane, p.1.
- (46) Gonzalez Tascón I, Fernandez Pérez J. El largo camino hacia Occidente de la caña de azúcar. Fernandez Pérez e Ignacio Gonzalez Tascón I (eds), La agricultura viajera, 2001, p.97.
47. Colón C. Textos y documentos completos. 1982, p.151.
48. *Ibidem*, p.160.
49. Gonzalez Tascón I, Fernandez Pérez J. 2001, Op. Cit., p.104-105.
50. de la Pezuela J. 1863-1864. Diccionario geográfico, estadístico, histórico de la isla de Cuba, t. II, p.61-63, citado por Cortés Conde R, Hispanoamérica: la apertura al comercio mundial, 1850-1930, p.55.
51. de Motolinia Fray T. Memoriales e historia de los indios de la Nueva España. 1970, parte I, p.88.
52. Céspedes del Castillo G, 1983. América hispánica (1492-1898), pp.138-140.
53. Blackburn F. Sugar-cane, 1984, pp. 7,11-13,17.
54. Colón C. Textos y documentos completos. 1982, p. 151.
55. Super JC. La formación de regímenes alimentarios en América Latina durante la época de la colonia. En John C. Super y Thomas C. Wright, 1989, Alimentación, política y sociedad en América Latina, p.25-26.
56. Colón C. Textos y documentos completos. 1982, p.212.
57. López de Gomara F. I Historia general de las Indias. 1975, Hispania victrix p.63.
58. del Río J. La transformación ecológica indiana. En Joaquín Fernandez Pérez e Ignacio González Tascón (eds.), La agricultura viajera, 2001, p.22.
59. Archivo del duque de Terranova y Monteleone, Hospital de Jesús, México D.F. Citado por Luis Hidalgo, 1989. Notas históricas sobre los orígenes españoles del cultivo de la vid en América.
60. Cobo B. Historia del Nuevo Mundo, citado por Luis Hidalgo, Op. Cit. 1895.
61. García Fuentes L. 1982. El comercio español con America 1650-1700.
62. Purseglove JW. Tropical crops. Monocotyledons, 1988. p.164.
63. de Acosta J. Historia natural y moral de las Indias. 1950, p.241.
64. del Río J, 1990. La transformación ecológica indiana. En Joaquin Fernandez Perez E Ignacio González Tascón (eds.), 2001, La agricultura viajera, p.18.
65. Datos suministrados por la FAO, citados en Investigación y Ciencia, nov. 1980, p.50.



# 1<sup>as</sup> JORNADAS OFIL IBERO-LATINOAMERICANAS

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;3:143

Durante los días 11 y 12 de mayo de 2011 tuvieron lugar en Lisboa estas Primeras Jornadas, a las que asistieron un total de 16 farmacéuticos procedentes tanto de Latinoamérica como de la Península Ibérica, aportando sus conocimientos y experiencias en distintos ámbitos de nuestra actividad profesional. La Conferencia Inaugural, como suele ser habitual en este tipo de reuniones, fue de carácter histórico-cultural y corrió a cargo de D<sup>a</sup> María José Tiscar, Profesora del Instituto Español de Lisboa que nos dio una visión amplia, amena y documentada sobre la presencia portuguesa a través de su arquitectura en cuatro continentes y a lo largo de varios siglos. La 1<sup>a</sup> Mesa Redonda moderada por la Dra. Carlas Teixeira de Barros, Profesora de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Lisboa, contó con dos ponentes: el Dr. Mauro Silveira de Castro, Delegado de OFIL-Brasil, quien habló sobre un estudio realizado en la Universidad de Porto Alegre en relación con la "Adhesión a tratamientos" y la Dra. Magaly Pedrique, Delegada de OFIL-Venezuela que nos dio su visión sobre "Un Centro de Atención Farmacéutica para pacientes epilépticos". A continuación tuvo lugar una interesante Conferencia titulada "Estudio del Arte de la Farmacia Clínica. Una visión personal" a cargo del Dr. Víctor Jiménez Torres, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Dr. Peset de Valencia.

El día siguiente, jueves 12 se celebró la 2<sup>a</sup> Mesa Redonda moderada por la Dra. Ana Gusmão, actual Delegada de OFIL-Portugal.

Esta Mesa contó con la participación de dos ponentes: la Dra. María del Puy Goyache, Presidenta de la Comisión Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, que expuso las "Implicaciones y retos del Presidente de un CEIC" y el Dr. Melo Gouveia, Director de los Servicios Farmacéuticos del Instituto Portugués de Oncología de Lisboa, quien nos habló a parte de su propia experiencia sobre el "Papel del farmacéutico de Hospital en un CEIC".

La 3<sup>a</sup> Mesa Redonda fue moderada por el Dr. Mariano Madurga, Delegado de OFIL-España. Contó también con la participación de dos ponentes: la Dra. Estela Izquierdo, Directora del "Postgrado de Auditoría y Gestión Farmacéutica" de la Universidad ISALUD de Buenos Aires, que ella dirige, comentando los 3 años de experiencia que llevan y lo que eso ha supuesto para la forma-

ción del farmacéutico argentino en este área. El segundo ponente fue el Dr. Raymundo Escutia, Delegado de OFIL-México, quien hizo una brillante y amena exposición sobre la "Situación actual de los Servicios Farmacéuticos en México" con sus perspectivas de futuro.



M<sup>a</sup> Puy Goyache, Víctor Jiménez Torres, Mariano Madurga, Raymundo Escutia, Pilar Elías, Magaly Pedrique, Mauro Silveira de Castro, Manuel Machuca, Alberto Herreros de Tejada, Estela Izquierdo, Carla Texeira de Barros, M<sup>a</sup> de Lurdes Miranda, Ana Gusmão

Otra aportación muy importante en estas Jornadas fue la del Dr. Helder da Mota-Filipe, Vicepresidente de INFARMED, (Agencia Oficial para el registro y autorización de los medicamentos en Portugal). Su presentación, que llevaba como título "Falsificación de medicamentos" fue una documentada exposición sobre las graves implicaciones de todo tipo que supone este problema en la actualidad para todos nuestros países.

Finalmente hubo un "Seminario sobre Innovación" a cargo de D<sup>a</sup> Pilar Elías y de D<sup>a</sup> Almudena Cárdenas, de la Consultora Curious-Europraxis de Barcelona. Solamente reseñar algunas de las reflexiones que aportaron: "Sin riesgo no hay innovación", "Si pensamos en lo que dirán los demás la creatividad está muerta", "El ganador no es el primero en llegar sino el primero en explotar las posibilidades de lo que ha descubierto".

En resumen, dos días de trabajo intenso y de fortalecimiento de la amistad y de lazos profesionales entre farmacéuticos de diferentes países del ámbito de la O.F.I.L.