

*Discurso de ingreso
en la*

REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE CATALUÑA

Los medicamentos y la mejora de la salud

Carlos Lens Cabrera

LOS MEDICAMENTOS Y LA MEJORA DE LA SALUD

Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia de Cataluña

Carlos Lens Cabrera

2018

CONTENIDO

- I. Un siglo de logros en la innovación farmacéutica
 - Prehistoria y brujería
 - Medicina hipocrática: un paso Adelante
 - Paracelso y sus arcanos
 - Fármacos de extracción
 - Serendipity* y la Farmacología moderna

- II. La situación actual
 - ¿Ha mejorado la salud humana?
 - Enfoque para una valoración general
 - Enfoque microeconómico
 - Dos opciones básicas: AVAC o análisis cualitativo
 - El sistema de clasificación ATC
 - El cumplimiento de los regimenes farmacoterapéuticos
 - La ignorancia en la eliminación de medicamentos
 - Los factores del bienestar
 - La contribución de los medicamentos veterinarios
 - El nuevo paradigma es la eficacia
 - La investigación como enfoque fundamental
 - Farmacología molecular
 - Nuevas entidades químicas: ¿todavía un enfoque válido?
 - Farmacología de precision o *drug targeting*

- III. Más allá de la innovación disruptiva
 - Análisis de las restricciones
 - Aproximándose a las limitaciones

- IV. Los nuevos caminos

- V. Nota final

I. Un siglo de logros en la innovación farmacéutica

Prehistoria y brujería

Al comienzo de la andadura del hombre sobre la Tierra se desconocía el origen de la enfermedad. La explicación más frecuente era que se debía a la voluntad de Dios -a menudo como castigo al pecado cometido- y el remedio solía ser el encantamiento o el exorcismo, cuando no simple brujería. La superstición y las preguntas sobre el Universo y el origen del hombre son comunes a todas las civilizaciones. La pérdida de la salud ha ejercido gran influencia en la conducta humana y desde tiempos remotos se ha interpretado desde un enfoque divino.

Desde siempre el hombre ha buscado remedios para la enfermedad y la intensidad de esta búsqueda en ocasiones ha sido superior al esfuerzo por procurarse alimentos o refugio. Los individuos con habilidades para restaurar la salud perdida eran considerados como dotados de poderes sobrenaturales. Se desarrolló la brujería y quienes la practicaban eran respetados y su reputación crecía si producían una curación o eran capaces de atribuírsela.

Los brujos y sanadores mantenían sus remedios en secreto y transmitían su conocimiento a su descendencia o a parientes muy cercanos. Se utilizaban sustancias naturales y su preparación o transformación se efectuaba siguiendo métodos tradicionales que frecuentemente incorporaban elementos tomados de las supersticiones vigentes.

Son numerosas las tradiciones de la nigromancia y otras formas de brujería que se han mantenido hasta el siglo XX. Aún hoy se practican formas de brujería que se combinan con exorcismos y la mal denominada *Medicina natural*.

Medicina hipocrática: un paso adelante

Hipócrates de Cos vivió en el siglo VI a. C. y cambió el concepto de la asistencia médica. Creó la primera teoría de la Medicina Clínica sobre la base de la observación. Sus teorías sobre la patología y la patogénesis se mantuvieron durante siglos. Se le considera el padre de la Medicina Clínica debido a la autoría de las *Asclepiadas* y al auge y desarrollo de su escuela.

La mayor parte de los remedios hipocráticos están relacionados con los desequilibrios que sufren los humores vitales -según Hipócrates, estas alteraciones constituyen la principal causa de las enfermedades- y tienen que ver con la dieta y el estilo de vida. Adicionalmente, los tratados hipocráticos incluyen numerosas preparaciones de origen vegetal.

La teoría hipocrática estuvo vigente hasta la Edad Moderna. Los médicos árabes y judíos la mantuvieron y en ciertos aspectos la enriquecieron, principalmente con aportaciones empíricas.

Paracelso y sus arcanos

Philippus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541) representa la separación entre la Medicina moderna y la escolástica. Inventor del láudano y descubridor del zinc, sus teorías o aportaciones introdujeron cambios relevantes en las ciencias de la vida. Quedaba todavía un largo camino por recorrer antes de que naciese la Farmacología como ciencia pero Paracelso afirmó que *el Universo está lleno de arcanos* y es misión del hombre buscarlos, descubrirlos, investigarlos y llevarlos finalmente a la práctica médica.

Este médico suizo se hizo famoso por sus contribuciones a la Química además de a la Medicina y marcó sendas que han sido seguidas por muchos científicos de modo que sus actividades se fueron aproximando a la metodología científica. No obstante, Paracelso combinó Astrología y Química y se mantuvo fiel a los cuatro elementos básicos que se suponían integrantes de toda materia -fuego, aire, agua y tierra.

Fármacos de extracción

La experiencia clínica como fuente de evidencia empezó a ganar terreno en el siglo XIX. El proceso se inició cuando los médicos concentraron la tarea investigadora en comprender la patogénesis y las causas de la enfermedad. Siguió después la búsqueda de métodos diagnósticos y de tratamiento. La relación entre hallazgos clínicos y cambios histológicos subyacentes constituyó una línea de investigación fructífera antes de que los investigadores incorporasen el microscopio a su tarea. La implantación del método científico abrió caminos para el descubrimiento de hechos y fenómenos hasta el momento desconocidos por los médicos.

Muchas plantas medicinales contienen alcaloides. Nada extraño que los expertos en Química se interesasen por estas sustancias y las buscasen en las especies vegetales cuyo uso médico estaba bien establecido. Friedrich Sertürner descubrió la morfina en 1815 -la denominación del alcaloide hace referencia a Morfeo, dios del sueño en la mitología griega- y no tardaron en sucederse los descubrimientos de la cocaína y de los alcaloides de la belladonna. Acababa de empezar la era de los fármacos obtenidos por extracción. El proceso se mantuvo a lo largo de casi todo el siglo XX y ha generado muchos fármacos cuya efectividad los mantiene vigentes en Terapéutica.

Los primeros antibióticos que entraron en Medicina son productos del metabolismo de microorganismos. Aún hoy muchos de ellos se siguen fabricando mediante fermentación y extracción. Constituyen una importante línea de investigación.

Serendipity y la Farmacología moderna

La búsqueda de sustancias de uso médico se ha sofisticado sobremanera. Según se descubren las propiedades farmacológicas de un nuevo compuesto químico se desencadena una investigación tan intensa que en apenas una década la familia química terapéutica pasa a ser tan conocida que se considera exhausta. Los especialistas en Química Médica elucidan las propiedades estructura-actividad y se hallan nuevas estructuras químicas cuyos grupos activos optimizan la interacción con los receptores celulares. El zénit de este abordaje lo constituyen las librerías químicas y biológicas y la aplicación de la microinformática para enfrentar nuevos candidatos de estructura química con las dianas subcelulares al objeto de medir las constantes de afinidad.

Este proceso de búsqueda continua de nuevos candidatos de estructura química y biológica se denomina *serendipity* en referencia al rey de Serendib. Según la leyenda, este monarca gozaba de gran éxito en cuantos proyectos emprendía porque su forma de trabajo -enfoque metodológico- era muy cuidadoso y le permitía aprender de cada tropiezo. Una planificación cuidadosa y la técnica prueba-error así como el contraste de hipótesis, son aspectos claves de la *serendipity*.

Una vez se demuestra una hipótesis -por ejemplo, un enzima que rige un proceso bioquímico que se asocia al mecanismo patogénico de una dolencia- varios grupos de investigadores diseñan proyectos encaminados a interactuar con los procesos biomoleculares y se produce una cadena de publicaciones que diseminan el nuevo conocimiento de modo que otros investigadores mejoran y refinan las técnicas a la vez que surgen nuevas hipótesis de trabajo. En ocasiones el proceso desemboca en punto muerto pero si no es así se suceden las mejoras y surgen, finalmente, los resultados

clínicos que mejoran progresivamente hasta llegar a un máximo. Este punto se puede considerar una meseta o parón si está por debajo del óptimo pero también puede constituir el tratamiento de referencia o *gold standard*. Desde el análisis farmacoeconómico se obtienen algunos postulados interesantes sobre este punto en el avance del conocimiento. A menudo se concluye que ir más allá no es eficiente o excesivamente caro en cuyo caso hay que esperar a que aparezcan cambios estructurales.

Desde el punto de vista científico el análisis es diferente. La situación alcanzada exige reflexionar sobre el camino recorrido y los recursos consumidos, así como el coste del avance y los potenciales beneficios a obtener, medidos en términos de salud pública.

Este fenómeno de generación de nuevos fármacos obliga a emprender un ejercicio de agrupación que haga posible entender los nuevos medicamentos. Los grupos farmacológicos se definen mediante la clasificación anatómico-terapéutica-química, o ATC. Su tercer nivel, ATC3, define los conjuntos de fármacos que pertenecen a una misma agrupación farmacológica, cada uno de los cuales posee historia propia y está posicionado de forma determinada en la Terapéutica. Estos grupos son referencia para los nuevos candidatos a la vez que proporcionan opciones de tratamiento para un conjunto de patologías. El médico en ejercicio debe estar familiarizado con los grupos ATC3 relacionados con su campo o especialidad. La actualización de los grupos farmacológicos es un proceso sin fin que se fundamenta en la I+D.

II. La situación actual

¿Ha mejorado el estado de la salud humana?

Esta pregunta puede parecer obvia. El nivel de bienestar que disfruta la humanidad en las primeras décadas del siglo XXI es muy superior a las condiciones de vida que imperaban hace doscientos años. Las viviendas disponen de mayor calefacción y ventilación y no falta el agua corriente. Se obtiene alimento con facilidad y hay sistemas sanitarios operativos. No es extraño que la expectativa de vida se haya duplicado en el último siglo. La mayoría de los países desarrollados comparten cifras similares: alrededor de 40 años a comienzos del siglo XX y 80 años en el año 2000.

Es difícil evaluar el impacto de cada uno de los factores anteriormente mencionados sobre tal mejora. Ya no quedan poblaciones aisladas que carezcan de acceso a infraestructuras y a los beneficios de la actualidad. Si existiese alguna excepción sería extraordinariamente difícil -y contrario a la ética- realizar un ejercicio de análisis comparativo.

Los grandes parámetros demográficos son herramientas útiles si se desea comparar diferentes niveles sociales y grupos poblacionales. Los datos de mortalidad absolutos y relativos son buenos indicadores y permiten efectuar comparaciones valiosas en el contexto epidemiológico. Si se dispone de series plurianuales las investigaciones pueden enfocarse hacia la identificación de los factores que se han modificado tanto en el estilo de vida como en los factores ambientales -por ejemplo, disminución del hábito tabáquico debido a cambios normativos- y es posible obtener algunas conclusiones significativas.

Evaluar sistemas sanitarios y modelos de asistencia sanitaria es tarea más compleja. Los procesos de avance y desarrollo no pueden detenerse, lo que proporciona al investigador la oportunidad de apreciar los cambios en parámetros demográficos que pueden haber sido inducidos por modificaciones del entorno. La apertura de nuevos hospitales o la actualización de los ya existentes induce cambios en el estado de salud de la comunidad a la que prestan servicios pero si este tipo de iniciativas va adelante conjuntamente con otras tales como la construcción de infraestructuras que alteran los estándares de vida los resultados del análisis -especialmente los parámetros de salud- pueden inducir a confusión o carecer de significación estadística. Adicionalmente debe considerarse que todo cambio estructural requiere tiempo y esto también altera parámetros vitales como las medias de edad.

Como consecuencia, la realización de estudios o evaluaciones *cteris paribus* no es posible a menos que se den varias circunstancias que raramente coinciden. Las decisiones en política sanitaria requieren otras bases. Sin embargo, es posible diseñar modelos multifactoriales o multicriterio para estimar el impacto de los cambios estructurales sobre las condiciones de vida de una comunidad. Como se ha señalado anteriormente, la evolución de los indicadores demográficos proporciona una excelente guía a estos efectos. No sería razonable evaluar los avances en Cirugía registrados durante la II Guerra Mundial a pesar de que cualquier médico sabe que Cirugía y Traumatología se desarrollan rápidamente en épocas de conflicto armado.

Los sistemas sanitarios evolucionan en varias direcciones de forma simultánea y esto dificulta aún más el análisis. Intentar separar cada línea de las demás introduce sesgos relevantes y debilita las conclusiones. Deben preferirse los abordajes multifactoriales o multicriterio y los interesados en el análisis han de aceptar las limitaciones *ex ante*. La Farmacoterapia no constituye excepción. La Cirugía ha avanzado extraordinariamente desde que los nuevos anestésicos entraron en los

quirófanos pero no se puede asignar la totalidad de estos avances a la disponibilidad de anestésicos más seguros y fáciles de manejar. Otros muchos aparatos y tecnologías están presentes en los quirófanos y contribuyen en diferente medida al resultado global. También la experiencia del personal juega papel relevante -a menudo es el más importante- y una evaluación precisa es imposible a la vez que inútil.

Enfoque para una valoración general

Diseñar y efectuar una valoración de cuánto y en qué forma ha evolucionado el estado sanitario del ser humano en el último siglo sería tarea inútil. La expectativa de vida al nacer es un indicador robusto y no hay muchos más que permitan comparaciones de tan largo plazo. Un reto más accesible sería comparar dos o más poblaciones o subpoblaciones al mismo tiempo o en qué medida ha evolucionado una y otra en un período de tiempo determinado.

El marco de análisis ha de proporcionar datos sociodemográficos y sanitarios que describan el estado de salud de la población. Algunos parámetros son comparables de forma directa -por ejemplo, tasa de mortalidad o expectativa de vida- pero otros precisan refinamiento antes de entrar en comparaciones. La tasa de nacimientos es un claro ejemplo por estar fuertemente influenciada por la sociodemografía y los factores económicos.

El análisis de las tasas de mortalidad y sus causas aporta datos relevantes. Por ejemplo, una frecuencia elevada de infecciones fatales es una clara señal de la existencia de problemas en las políticas de vacunación.

No existen parámetros de general aceptación para valorar la efectividad de los fármacos en el nivel de salud, si bien hay numerosos ejemplos de categorías o familias farmacológicas para las que se dispone de indicadores de eficacia. Los sistemas nacionales de salud disponen de series plurianuales de datos sobre sus esquemas de prestación farmacéutica que difieren de país a país y es difícil establecer comparaciones, a pesar de lo cual hay iniciativas que intentan cubrir esta laguna. La publicación *Health at a glance*, de la OCDE se nutre de las estadísticas facilitadas por los SNS y constituye un buen ejemplo.

Enfoque microeconómico

A diferencia de los análisis de alcance general sobre el estado de salud, es perfectamente posible evaluar cómo ha evolucionado una enfermedad en términos de tratamientos, resultados en salud y costes incurridos. Adicionalmente, este tipo de evaluaciones pueden efectuarse analizando tanto los ya mencionados resultados en salud como desde una perspectiva económica.

La evaluación basada en resultados en salud parte del curso natural de la enfermedad. Todas las enfermedades son mortales o pueden llegar a serlo si surgen complicaciones. Por ello el primer parámetro a considerar es la tasa de mortalidad de cada patología. También se valoran las secuelas, la duración de la permanencia en cama y los síntomas, así como en qué medida cada uno de estos aspectos se ve afectado por cada tratamiento. Se exploran e investigan, asimismo, los parámetros clínicos y bioquímicos. El paso final consiste en registrar los demás efectos del tratamiento y, si es necesario, efectuar seguimiento. Este tipo de estudios tienen base observacional y se benefician de la metodología epidemiológica.

La metodología epidemiológica aporta conjuntos de datos que permiten obtener conclusiones útiles para la Biomedicina. Se denomina metaanálisis a la comparación efectuada sobre estudios clínicos o epidemiológicos efectuados por equipos de

investigación diferentes pero que comparte el tipo de diseño. Los metaanálisis aportan solidez a las conclusiones de cada uno de los estudios o las debilitan y ponen en cuestión.

En la actualidad la Farmacología Clínica está altamente desarrollada y es por ello que es frecuente efectuar metaanálisis sobre los resultados de ensayos clínicos en fase III. El grado de coincidencia suele ser elevado y estimula la mejora en el diseño de nuevos ensayos clínicos sobre patologías cuya incidencia o prevalencia son bajas o moderadas. Por último, las revisiones bibliográficas son tarea rutinaria en la protocolización y en los manuales de Terapéutica.

Dos opciones básicas: AVAC o análisis cualitativo

La evaluación de resultados en salud vinculados a algunos tipos de tratamiento puede medirse en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Un tratamiento curativo restaura la salud perdida y el paciente puede reanudar su vida con normalidad. La curación se produce en muchas patologías y la Farmacología suele jugar papel importante -por ejemplo, en Cirugía-. No obstante, existen muchas enfermedades que carecen de tratamiento definitivo pero para las cuales la investigación ha aportado opciones terapéuticas que alargan la expectativa de vida.

Los tratamientos al final de la vida proporcionan mejoras más o menos discretas en la calidad de vida y en ocasiones incrementos en la supervivencia que oscilan entre semanas y algunos meses. Es en estas situaciones clínicas donde tiene sentido la comparación de dos tratamientos en términos absolutos acompañada del coste por AVAC. Por el contrario, calcular el coste por AVAC para una vacuna o un antibiótico es innecesario porque el resultado obtenido carece de significación.

El cálculo sobre AVAC es una herramienta útil en determinados tipos de análisis económicos. Su utilización en el análisis coste-utilidad es rutinario y se ha consolidado como metodología clásica en la evaluación de tecnologías sanitarias (HTA o IRS) cuando estos ejercicios se efectúan sobre parámetros diferentes de la supervivencia.

Las valoraciones cualitativas se vienen utilizando desde que se registraron los primeros avances en Medicina. La primera forma de este tipo de evaluación es la captación de evidencia clínica a primera vista. Mucho antes de pensar en evaluaciones la morfina eliminaba el dolor, los antibióticos curaban infecciones mortales y la ingesta de tónicos salinos aliviaba la gastralgia. En los tiempos en que aparecieron estas terapias no había necesidad de comparar los resultados en salud derivados de su utilización. Se da soporte de este modo a la idea de que *todo nuevo tratamiento ha de ser superior a los preexistentes*.

Cuando el análisis cualitativo es posible -por aportar resultados inequívocos- las comparaciones cuantitativas son poco importantes. El problema surge cuando terapias innovadoras de elevado coste incluyen entre sus indicaciones enfermedades mortales o degenerativas. En tales casos es obligado acudir a herramientas de análisis económico para sustentar las decisiones.

El sistema de clasificación ATC

La clasificación anatómico terapéutica (ATC) se basa en un modelo taxonómico y se utiliza para clasificar los medicamentos. En sus inicios fue desarrollada por la European Marketing Pharmaceutical Research Association (EMPhRA) en los años 1970

y fue adoptada posteriormente por la Organización Mundial de la Salud. En la actualidad es de universal aceptación.

El Sistema ATC ensambla Terapéutica y familias químicas o bioquímicas de fármacos. Comienza con un nivel clínico o anatómico para después avanzar hacia patologías, grupos de tratamiento y principios activos. El primer nivel de la clasificación ATC -ATC1- se concreta en los grupos anatómicos según se detalla a continuación.

- A Aparato digestivo y metabolismo
- B Sangre y órganos hematopoyéticos
- C Aparato cardiovascular
- D Dermatología
- G Aparato genito-urinario H Hormonas
- J Antiinfecciosos
- L Antineoplásicos e inmunológicos
- M Sistema musculoesquelético
- N Sistema nervioso central
- P Antiparasitarios
- R Aparato respiratorio
- S Órganos de los sentidos
- V Todos los demás productos terapéuticos y no terapéuticos

El siguiente nivel -ATC2- hace referencia a terapéuticas de enfermedades o conjuntos de las mismas.

A10 Agentes antidiabéticos

El tercer nivel -ATC3- incluye las principales categorías terapéuticas indicadas en los grupos patológicos del nivel 2.

A10A Insulinas y análogos

A10B Agentes antidiabéticos no insulínicos

El nivel 4 agrupa fármacos por familia químico-terapéutica. Se denota como ATC4 y se caracteriza porque agrupa fármacos cuyo patron de actividad farmacológica es común a todos.

A10BA Biguanidas

El nivel ATC5 identifica los fármacos por su denominación común internacional. En ocasiones en este nivel se agrupan varias especies químicas o biológicas que comparten la misma fracción activa pero que difieren en aspectos químicos o moleculares que, sin embargo, son insuficientes para justificar una agrupación distinta a este nivel. Esto sucede con sales, ésteres y formas cristalinas en medicamentos de estructura química. En ingredientes activos biológicos las diferencias afectan a la estructura cuaternaria -en caso de ser proteínas- pero, al igual que en el caso precedente, no permiten crear un ATC5 diferenciado.

A10BA01 Metformina

Los niveles ATC6 y 7 describen formas de dosificación y presentaciones y son menos importantes a efectos de análisis de resultados en salud. Son de utilidad en análisis de Mercado y en estudios farmacoepidemiológicos.

A pesar de sus limitaciones, el Sistema de clasificación ATC es de general aceptación. Es una clasificación de medicamentos que no sigue la clasificación internacional de enfermedades. Su fundamento taxonómico es doble -Anatomía y Química médica- y dista mucho de ser homogénea. A título de ejemplo, los medicamentos huérfanos son a menudo difíciles de asignar a un grupo ATC. Los principios activos de tipo biológico son asignados a niveles ATC5 que no suelen satisfacer a la industria farmacéutica porque dicho nivel no reconoce las diferencias en el proceso de fabricación. Finalmente, existen casos de medicamentos que contienen el mismo principio activo pero que se clasifican en diferentes grupos ATC al tener indicaciones diferentes. Estos aspectos se deben a que el Sistema ATC tiene enfoque terapéutico.

Un Sistema de clasificación de medicamentos es necesario y el ATC cumple. Los manuales de Farmacología no lo siguen por tradición -el Sistema ATC nace en los años 1980- pero algunos capítulos clave se apoyan decididamente en él.

Los logros alcanzados por la Farmacología hasta el momento pueden presentarse mediante análisis cualitativo. A tal efecto la clasificación ATC es de utilidad para resumir las categorías disponibles y asignarles un nivel de logros farmacológicos.

En este ejercicio se plantean las siguientes preguntas y se aplican los siguientes criterios:

1^a ¿Por qué utilizar el nivel ATC3 y no otro?

El nivel ATC3 agrupa fármacos que comparten indicaciones terapéuticas con suficiente coherencia. Un grupo ATC3 se suele corresponder con una familia químico-terapéutica. y es en base a esto que el nivel 3 se considera la base de la equivalencia terapéutica.

2^a ¿Cómo se categorizan y presentan los logros?

Se aplica una escala cualitativa. La contribución de cada grupo ATC3 se califica como escasa, moderada alta o sobresaliente siguiendo los criterios que se exponen a continuación:

Escasa

Los resultados clínicos que produce la administración de estos fármacos son de escasa relevancia. El alivio de magnitud moderada o menor y los cambios no significativos de la situación clínica se incluyen en esta calificación.

Moderada

Alivio o paliación de los trastornos en que está indicado el subgrupo ATC3. La mejora en el estado clínico es transitoria.

Alta

Mejora significativa de la enfermedad y/o prevención de brotes o episodios de exacerbación. Se altera el curso natural de la enfermedad pero no se revierte.

Sobresaliente

El tratamiento con estos fármacos incluidos en el grupo ATC3 se asocia con curación en un porcentaje significativo de los pacientes. Se altera el curso natural de la enfermedad. Se restaura la salud perdida.

3^a ¿Falta algo?

Las enfermedades desconocidas y las carentes de tratamiento no están contempladas en la clasificación ATC.

El análisis no es completo. Más adelante se señalan las limitaciones del análisis. Adicionalmente cabe señalar que los análisis cualitativos son limitados por su propia naturaleza. Constituyen el punto de partida para elaborar hipótesis de trabajo sobre las que expertos e instituciones trabajan posteriormente y desarrollan modelos sistemáticos con los que jalonar el largo y tortuoso camino de la evaluación de los fármacos al estado general de salud de la humanidad.

Tabla 1**Contribución de los fármacos al estado de salud de la humanidad en 2018**

ATC3	Descripción del ATC3	Mejora de los resultados en salud
A01A	PREPARADOS ESTOMATOLÓGICOS	ESCASA
A02A	ANTIÁCIDOS	ESCASA
A02B	ANTIULCEROSOS	SOBRESALIENTE
A02X	OTROS TRATAMIENTOS DE TRASTORNOS GÁSTRICOS	ESCASA
A03A	TRATAMIENTOS DE TRASTORNOS FUNCIONALES DEL ESTÓMAAGO	MODERADA
A03B	BELLADONNA Y DERIVADOS - MONOFÁRMACOS	ESCASA
A03C	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE ANTICOLINÉRGICOS Y PSICOLÉPTICOS	ESCASA
A03D	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE ANTICOLINÉRGICOS Y ANALGÉSICOS	ESCASA
A03E	OTRAS COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE ANTICOLINÉRGICOS	ESCASA
A03F	PROCINÉTICOS	MODERADA
A04A	ANTIEMÉTICOS PROCINÉTICOS	MODERADA
A05A	TERAPIA DEL TRACTO BILIAR	MODERADA
A05B	LIPOTRÓPICOS BILIARES	ESCASA
A05C	TERAPIA BILIARY – COMBINACIONES A DOSIS FIJA	ESCASA
A06A	LAXANTES	MODERADA
A07A	ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES	MODERADA
A07B	ADSORBENTES INTESTINALES	MODERADA
A07C	ELECTROLITOS Y CARBOHIDRATOS	ESCASA
A07D	INHIBIDORES DE LA MOTILIDAD INTESTINAL	MODERADA
A07E	ANTIINFLAMATORIOS INTESTINALES	ALTA
A07F	ANTIDIARREICOS MICROBIANOS	ESCASA
A07X	OTROS ANTIDIARREICOS	ESCASA
A08A	PREPARADOS ANTIPOBESIDAD NO DIETÉTICOS	ESCASA
A09A	OTROS PREPARADOS GASTROINTESTINALES INCLUYENDO ENZIMAS	ESCASA
A10A	INSULINAS Y ANÁLOGOS	SOBRESALIENTE
A10B	HIPOGLICEMIANTE NO INSULÍNICOS	SOBRESALIENTE
A10X	OTROS ANTIDIABÉTICOS	MODERADA
A11A	COMBINACIONES POLIVITAMÍNICAS	ESCASA

A11B	VITAMINAS SOLAS	ESCASA
A11C	VITAMINAS Y COMBINACIONES	ALTA
A11D	VITAMINA A Y SUS COMBINACIONES	ESCASA
A11E	VITAMINAS DEL COMPLEJO B Y SUS COMBINACIONES	ESCASA
A11G	ÁCIDO ASCÓRBICO Y SUS COMBINACIONES	ESCASA
A11H	OTROS PREPARADOS DE VITAMINAS SOLAS	MODERADA
A11J	OTRAS COMBINACIONES DE VITAMINAS	ESCASA
A12A	PREPARADOS DE CALCIO	ALTA
A12B	PREPARADOS DE POTASIO	ALTA
A12C	OTROS SUPLEMENTOS MINERALES	MODERADA
A13A	TÓNICOS	MODERADA
A14A	ESTEROIDES ANABOLIZANTES	MODERADA
A14B	OTROS ANABOLIZANTES	ESCASA
A15A	ESTIMULANTES DEL APETITO	ESCASA
A16A	OTROS PREPARADOS GASTROINTESTINALES INCLUYENDO ENZIMAS	MODERADA
B01A	ANTITROMBÓTICOS	SOBRESALIENTE
B02A	ANTIFIBRINOLÍTICOS	SOBRESALIENTE
B02B	VITAMINA K Y OTROS HEMOSTÁTICOS	ALTA
B03A	PREPARADOS DE HIERRO	ALTA
B03B	COMBINACIONES DE VITAMINAS Y ÁCIDO FÓLICO	ALTA
B03X	OTROS PREPARADOS ANTIANÉMICOS	ALTA
B05A	SANGRE Y OTROS PREPARADOS RELACIONADOS	SOBRESALIENTE
B05B	SOLUCIONES IV	ALTA
B05C	SOLUCIONES PARA IRRIGACIÓN	ALTA
B05D	SOLUCIONES PARA DIÁLISIS PERITONEAL	ALTA
B05X	ADITIVOS PARA SOLUCIONES IV	ALTA
B05Z	SOLUCIONES PARA HEMODIÁLISIS Y HEMOFILTRACIÓN	ALTA
B06A	OTROS AGENTES HEMATOLÓGICOS	ALTA
C01A	GLUCÓSIDOS CARDÍACOS	ALTA
C01B	AGENTES ANTIARRÍTMICOS DE CLASES I Y III	SOBRESALIENTE
C01C	AGENTES INOTRÓPICOS NO GLUCOSIDOS	ALTA
C01D	VASODILADORES USADOS EN PATOLOGÍA CARDÍACA	ALTA
C01E	OTROS PREPARADOS PARA PATOLOGÍA CARDIACA	ALTA
C02A	AGENTES ANTIADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL	ALTA
C02B	AGENTES ANTIADRENÉRGICOS BLOQUEANTES GANGLIONARES	ALTA
C02C	ANTIADRENÉRGICOS PERIFÉRICOS	ALTA

C02D	AGENTES ACTIVOS SOBRE MÚSCULO LISO ARTERIO	MODERADA
C02K	OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS	MODERADA
C02L	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE ANTIHIPERTENSIVOS Y DIURÉTICOS	ALTA
C02N	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE ANTIHIPERTENSIVOS Y OTROS FÁRMACOS	ALTA
C03A	DIURETICOS DE BAJO TECHO	MODERADA
C03B	DIURÉTICOS DE TECHO BAJO NO TIAZÍDICOS	MODERADA
C03C	DIURÉTICOS DE TECHO ALTO	ALTA
C03D	AGENTES AHORRADORES DE POTASIO	ALTA
C03E	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE DIURÉTICOS Y AGENTES AHORRADORES DE POTASIO	ALTA
C03X	OTROS DIURÉTICOS	MODERADA
C04A	VASODILATADORES PERIFÉRICOS	ALTA
C05A	ANTIHEMORROIDALES TÓPICOS	ESCASA
C05B	AGENTES ANTIVARICOSOS	ESCASA
C05C	AGENTES ESTABILIZADORES DE LOS CAPILARES	MODERADA
C07A	AGENTES BETABLOQUEANTES	ALTA
C07B	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE BETABLOQUEANTES Y TIAZIDAS	ALTA
C07C	COMBINACIONES A DOSIS FIJAS DE BETABLOQUEANTES Y OTROS DIURÉTICOS	ALTA
C07D	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE BETABLOQUEANTES, TIAZIDAS Y OTROS DIURÉTICOS	ALTA
C07E	COMBINACIONES A DOSIS FIJAS DE BETABLOQUEADORES Y VASODILATADORES	ALTA
C07F	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE BETABLOQUEADORES Y OTROS ANTIHIPERTENSIVOS	ALTA
C08C	ANTAGONISTAS DEL CALCIO CON EFECTO CARDIOVASCULAR	ALTA
C08D	ANTAGONISTAS DEL CALCIO CON EFECTO CARDIOVASCULAR DIRECTO	ALTA
C08E	ANTAGONISTAS DEL CALCIO NO SELECTIVOS	ALTA
C08G	COMBINACIONES A DOSIS FIJA DE ANTAGONISTAS DEL CALCIO Y ANTIHIPERTENSIVOS	ALTA
C09A	IECA – MONOFARMACOS	ALTA
C09B	IECA - COMBINACIONES	ALTA
C09C	ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II - MONOFÁRMACOS	ALTA
C09D	ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II - COMBINACIONES	ALTA

C09X	OTROS AGENTES ACTIVOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	ALTA
C10A	HIPOLIPEMIANTES - MONOFÁRMACOS	MODERADA
C10B	HIPOLIPEMIANTES - COMBINACIONES	ALTA
D01A	ANTIFÚNGICOS TÓPICOS	MODERADA
D01B	ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS	ALTA
D02A	EMOLIENTES Y PROTECTORES	MODERADA
D02B	PROTECTORES FRENTE A LA RADIACIÓN UV	MODERADA
D03A	AGENTES ADYUVANTES DE PROCEDIMIENTOS RADIOLÓGICOS	ESCASA
D03B	ENZIMAS	MODERADA
D04A	ANTIPRURIGINOSOS INCLUYENDO ANTIHISTAMINICOS Y ANESTÉSICOS	MODERADA
D05A	ANTIPSORIÁSICOS TÓPICOS	MODERADA
D05B	ANTIPSORIÁSICOS SISTÉMICOS	ALTA
D06A	ANTIBIÓTICOS TÓPICOS	MODERADA
D06B	QUIMIOTERÁPICOS TÓPICOS	MODERADA
D06C	COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERÁPICOS TOPICOS	MODERADA
D07A	CORTICOSTEROIDES TÓPICOS - MONOFÁRMACOS	MODERADA
D07B	COMBINACIONES DE CORTICOSTEROIDES Y ANTIBIÓTICOS	MODERADA
D07C	COMBINACIONES DE CORTICOSTEROIDES Y ANTIBIÓTICOS	MODERADA
D07X	OTRAS COMBINACIONES DE CORTICOSTEROIDES	MODERADA
D08A	ANTISÉPTICOS Y DESINFECTANTES	MODERADA
D09A	APÓSITOS MEDICAMENTOSOS	ALTA
D10A	PREPARADOS ANTIACNÉ TÓPICOS	MODERADA
D10B	PREPARADOS ANTIACNÉ SISTÉMICOS	ALTA
D11A	OTROS AGENTES DERMATOLÓGICOS	MODERADA
G01A	COMBINACIONES DE ANTIINFECCIOSOS Y ANTISÉPTICOS GENITOURINARIOS	ALTA
G01B	COMBINACIONES DE ANTIINFECCIOSOS Y ANTISÉPTICOS GENITOURINARIOS CON CORTICOSTEROIDES	ALTA
G02A	OXITOCINA Y ANÁLOGOS	ALTA
G02B	CONTRACEPTIVOS TÓPICOS	MODERADA
G02C	OTROS AGENTES GINECOLÓGICOS	MODERADA
G03A	CONTRACEPTIVOS HORMONALES SISTÉMICOS	SOBRESALIENTE
G03B	ANDOGENOS	ALTA
G03C	ESTRÓGENOS	ALTA

G03D	PROGESTAGENOS	ALTA
G03E	COMBINACIONES DE ANDRÓGENOS Y HORMONAS FEMENINAS	ALTA
G03F	COMBINACIONES DE ANDRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS	ALTA
G03G	GONADOTROPINAS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA OVULACIÓN	ALTA
G03H	ANTIANDRÓGENOS	ALTA
G03X	OTRAS HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES GENITALES	ALTA
G04B	OTROS MEDICAMENTOS UROLÓGICOS INCLUYENDO AGENTES ANTIESPASMÓDICOS	MODERADA
G04C	TRATAMIENTOS DE LA HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA	MODERADA
H01A	HORMONAS DE LA ADENOHIPÓFISIS Y ANÁLOGOS	ALTA
H01B	HORMONAS NEUROHIPOFISARIAS	ALTA
H01C	HORMONAS HIPOTALÁMICAS	ALTA
H02A	CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS – MONOFÁRMACOS	ALTA
H02B	CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS – COMBINACIONES	ALTA
H02C	ANTAGONISTAS DE HORMONAS SUPRARRENALES	MODERADA
H03A	HORMONAS TIROIDEAS	ALTA
H03B	FÁRMACOS ANTITIROIDEOS	ALTA
H03C	TERAPIA CON YODO	ALTA
H04A	HORMONAS GLUCOGENOLÍTICAS	ALTA
H05A	HORMONAS PARATIROIDEAS Y ANÁLOGOS	ALTA
H05B	ANTAGONISTAS DE LA HORMONA PARATIROIDEA	ALTA
J01A	TETRACICLINAS	SOBRESALIENTE
J01B	DERIVADOS DEL ANFENICOL	SOBRESALIENTE
J01C	PENICILINAS	SOBRESALIENTE
J01D	OTROS BETA-LACTICOS ANTIBACTERINOS	SOBRESALIENTE
J01E	SULFONAMIDAS Y TRIMETHOPRIM	ALTA
J01F	MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINA	ALTA
J01G	AMINOGLICÓSIDOS ANTIBACTERIANOS	SOBRESALIENTE
J01M	QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS	SOBRESALIENTE
J01R	COMBINACIONES DE ANTIBACTERIANOS	ALTA
J01X	OTROS ANTIBACTERIANOS	ALTA
J02A	ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS	SOBRESALIENTE
J04A	TRATAMIENTOS DE LA TUBERCULOSIS	ALTA
J04B	ANTILEPROSOS	ALTA
J05A	ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA	ALTA

J06A	SUEROS INMUNES	SOBRESALIENTE
J06B	INMUNOGLOBULINAS	SOBRESALIENTE
J07A	VACUNAS ANTIBACTERIANAS	SOBRESALIENTE
J07B	VACUNAS ANTIVIRALES	SOBRESALIENTE
J07C	COMBINACIONES DE VACUNAS ANTIVIRALES Y ANTIBACTERIANAS	SOBRESALIENTE
J07X	OTRAS VACUNAS	SOBRESALIENTE
L01A	AGENTES ALQUILANTES	ALTA
L01B	ANTIMETABOLICOS	SOBRESALIENTE
L01C	ALCALOIDES VEGETALES Y OTROS PRODUCTOS NATURALES	ALTA
L01D	ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS Y OTRAS SUSTANCIAS RELACIONADAS	ALTA
L01X	OTROS ANTINEOPLÁSICOS	ALTA
L02A	HORMONAS Y PRODUCTOS RELACIONADOS	ALTA
L02B	ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y PRODUCTOS RELACIONADOS	ALTA
L03A	INMUNOESTIMULANTES	MODERADA
L04A	INMUNOSUPRESORES	SOBRESALIENTE
M01A	ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS NO ESTEROIDEOS	MODERADA
M01B	COMBINACIONES DE ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS	MODERADA
M01C	ANTIRREUMÁTICOS ESPECÍFICOS	MODERADA
M02A	ANALGÉSICOS MUSCULOESQUELÉTICOS TÓPICOS	MODERADA
M03A	MIORRELAJANTES PERIFÉRICOS	ESCASA
M03B	MIORRELAJANTES DE ACCIÓN CENTRAL	MODERADA
M03C	MIORRELAJANTES DE ACCIÓN DIRECTA	ALTA
M04A	ANTIGOTOSOS	ALTA
M05B	AGENTES ACTIVOS SOBRE LA ESTRUCTURA ÓSEA Y SU MINERALIZACIÓN	MODERADA
M09A	OTROS TRATAMIENTOS DE TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS	MODERADA
N01A	ANESTÉSICOS GENERALES	SOBRESALIENTE
N01B	ANESTÉSICOS LOCALES	SOBRESALIENTE
N02A	DERIVADOS DE MORFINA	ALTA
N02B	OTROS ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS	MODERADA
N02C	ANTIMIGRAÑOSOS	MODERADA
N03A	ANTIEPILÉPTICOS	ALTA
N04A	ANTICOLINÉRGICOS	ALTA
N04B	DOPAMINÉRGICOS	ALTA
N05A	ANTIPSIKÓTICOS	MODERADA

N05B	ANILÓTICOS	MODERADA
N05C	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	ALTA
N06A	ANTIDEPRESIVOS	ALTA
N06B	PSICOESTIMULANTES PARA TDAH Y NOOTRÓPICOS	MODERADA
N06C	COMBINACIONES DE PSICOLÉPTICOS Y PSICOANALÉPTICOS	MODERADA
N06D	TRATAMIENTOS DE LA DEMENCIA	ESCASA
N07A	PARASIMPÁTICOMIMÉTICOS	MODERADA
N07B	TRATAMIENTOS DE LAS ADICCIONES	MODERADA
N07C	ANTIVERTIGINOSOS	MODERADA
N07X	OTROS AGENTES CON ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO	MODERADA
P01A	ANTIPROTOZOARIOS	ALTA
P01B	ANTIMALÁRICOS	ALTA
P01C	AGENTES ACTIVOS FRENTE A INFECCIONES POR LEISHMANIA O TRIPANOSOMA	ALTA
P02B	AGENTES ANTITREMATODES	ALTA
P02C	AGENTES ANTINEMATODES	ALTA
P02D	AGENTES ANTICESTODES	ALTA
P03A	ECTOPARASITICIDAS INCLUYENDO ESCABICIDAS	MODERADA
P03B	INSECTICIDAS Y PESTICIDAS	MODERADA
R01A	DESCONGESTIVOS NASALES TÓPICOS	MODERADA
R01B	DESCONGESTIVOS NASALES SISTÉMICOS	MODERADA
R02A	PREPARADOS PARA FARINGE Y LARINGE	MODERADA
R03A	ADRENÉRGICOS INHALATORIOS	ALTA
R03B	OTROS AGENTES ACTIVOS EN LA OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS	MODERADA
R03C	ADRENÉRGICOS SISTÉMICOS	ALTA
R03D	OTROS AGENTES ACTIVOS EN LA OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS	MODERADA
R05C	EXPECTORANTES EXCLUYENDO COMBINACIONES CON ANTITUSÍGENOS	ESCASA
R05D	ANTITUSIVOS EXCLUYENDO COMBINACIONES CON EXPECTORANTES	MODERADA
R05F	COMBINACIONES DE ANTITUSIVOS Y EXPECTORANTES	MODERADA
R05X	OTROS TRATAMIENTOS DEL RESFRIADO	MODERADA
R06A	ANTIISTAMÍNICOS SISTÉMICOS	ALTA
R07A	OTROS PREPARADOS RESPIRATORIOS	MODERADA
S01A	ANTIINFECCIOSOS OFTALMOLÓGICOS	ALTA
S01B	ANTIINFLAMATORIOS OFTALMOLÓGICOS	MODERADA
S01C	COMBINACIONES DE ANTIINFECCIOSOS Y ANTIINFLAMATORIOS PARA USO OFTALMOLÓGICO Y ÓT	ALTA

S01E	ANTI GLAUCOMATOSOS	ALTA
S01F	MIDRIATICOS Y CICLOPLÉJICOS	ALTA
S01G	DESCONGESTIVOS Y ANTIALÉRGICOS OFTALMOLÓGICOS	MODERADA
S01H	ANESTÉSICOS LOCALES OFTALMOLÓGICOS	ALTA
S01J	AGENTES DIAGNÓSTICOS OFTALMOLÓGICOS	ALTA
S01K	PREPARADOS OFTALMOLÓGICOS UTILIZADOS EN CIRUGÍA	ALTA
S01L	TRATAMIENTO DE TRASTORNOS VASCULARES DEL GLOBO OCULAR	MODERADA
S01X	OTROS AGENTES OFTALMOLÓGICOS	MODERADA
S02A	ANTIINFECCIOSOS ÓTICOS	ALTA
S02B	CORTICOSTEROIDES ÓTICOS	MODERADA
S02C	COMBINACIONES DE CORTICOSTEROIDES Y ANTIINFECCIOSOS PARA USO OTOLÓGICO	ALTA
S02D	OTROS AGENTES OTOLÓGICOS	MODERADA
S03A	ANTIINFECCIOSOS	ALTA
S03B	CORTICOSTEROIDES	MODERADA
S03C	COMBINACIONES DE ANTIINFECCIOSOS Y CORTICOSTEROIDES	ALTA
S03D	OTROS PREPARADOS PARA USO OFTALMOLÓGICO Y OTOLÓGICO	MODERADA
V01A	ALERGENOS	MODERADA
V03A	TODOS LOS DEMÁS PREPARADOS TERAPÉUTICOS	MODERADA
V04B	AGENTES DIAGNÓSTICOS PARA EL TRACTO URINARIO	ALTA
V04C	OTROS AGENTES DIAGNÓSTICOS	ALTA
V06A	PREPARADOS DIETÉTICOS ANTI OBESIDAD	ESCASA
V06B	SUPLEMENTOS PROTEICOS	MODERADA
V06C	DIETAS INFANTILES	ALTA
V06D	OTROS PREPARADOS NUTRICIONALES	ALTA
V07A	TODOS LOS DEMÁS PREPARADOS NO TERAPÉUTICOS	MODERADA
V07Z	TODOS LOS DEMÁS PRODUCTOS	MODERADA
V08A	MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS PARA RAYOS X	ALTA
V08B	MEDIOS DE CONTRASTE NO YODADOS PARA RAYOS X	ALTA
V08C	MEDIOS DE CONTRASTE PARA DIAGNÓSTICO POR RMN	ALTA
V08D	MEDIOS DE CONTRASTE PARA DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO	ALTA
V09A	MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SNC	ALTA
V09B	AGENTES DE DIAGNÓSTICO PARA EL ESQUELETO	ALTA
V09C	MEDIOS DE DIAGNÓSTICO PARA EL RIÑÓN	ALTA
V09D	MEDIOS DE DIAGNÓSTICO PARA EL HÍGADO Y OTROS ÓRGANOS	ALTA
V09E	MEDIOS DE DIAGNÓSTICO PARA EL APARATO RESPIRATORIO	ALTA

V09F	MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL TIROIDES	ALTA
V09G	MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL APARATO CARDIOVASCULAR	ALTA
V09H	MEDIOS DE DETECCIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y DE LA INFECCIÓN	ALTA
V09I	MEDIOS DE DETECCIÓN DE TUMORES	ALTA
V09X	OTROS PREPARADOS PARA RADIODIAGNÓSTICO	ALTA
V10A	ANTIINFLAMMATORY AGENTS	MODERADA
V10B	PAIN PALIATION - BONE-TROPIC AGENTS	MODERADA
V10X	OTHER THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS	MODERADA

TOTAL

ESCASA :	29
MODERADA:	87
ALTA:	125
SOBRESALIENTE:	25
TOTAL :	266

Las calificaciones se han obtenido mediante análisis cualitativo y pueden asimilarse a valores medios resultantes de escalas cuantitativas. Se pueden criticar fácilmente en casos seleccionados -por ejemplo, los preparados vitamínicos son calificados como de aportación ESCASA pero pueden ser cruciales en situación de deficiencia clínica- porque la incidencia de déficits vitamínicos es casi excepcional en los países desarrollados.

La evaluación es, pues, sesgada pero la alternativa no es factible. Los medicamentos de última generación y los más complejos únicamente se pueden utilizar en entornos altamente sofisticados. Si se alteran las circunstancias bajo las que se conduce la valoración se obtienen resultados confusos o difícilmente interpretables. De poco serviría que todos los radiofármacos del V estén disponibles si el país en cuestión no dispone de servicios de radiodiagnóstico suficientes y bien dotados.

La especialización del evaluador afecta a la calificación otorgada al grupo ATC3. Un cirujano calificará como sobresaliente la contribución de los anestésicos o de los antibióticos pero sus calificaciones para antihipertensivos y antidiabéticos pueden no coincidir con las de cardiólogos y endocrinólogos. El ejercicio de calificación debe efectuarse desde una perspectiva generalista.

Finalmente, la tabla presentaría diferencias en las calificaciones si se efectúan revisiones cada diez años debido a la entrada de nuevos fármacos en Terapéutica y a los cambios en la incidencia y prevalencia de las enfermedades. A ello hay que añadir que el enfoque del evaluador varía con el tiempo.

La opinión de la industria farmacéutica

El marco económico del siglo XXI de la industria farmacéutica es privilegiado. Su base de I+D es fuente de buena reputación. Es difícil incumplir la normativa y apenas se dan casos de escándalos por corrupción. La eficacia de muchos medicamentos es muy alta y la curación se produce con frecuencia. Por último, los márgenes de beneficio son muy atractivos para las innovaciones farmacológicas y siguen siendo interesantes para los fabricantes de medicamentos genéricos y biosimilares.

En este contexto es de esperar que los directivos de las empresas farmacéuticas presten atención a lo que se obtiene de la utilización de medicamentos medido en términos de salud. Alguna mente lúcida debería pensar *Estamos ganando mucho dinero y temenos que construir un fundamento racional que lo justifique y nos permita mantener este status* Los manuales de Economía aportan gran cantidad de conclusiones procedentes de estudios macroeconómicos que son rápidamente consumidos por los políticos. Todo sector socioeconómico posee debilidades y fuerzas y sus responsables deben actuar con cautela y arrojo para equilibrarlas y posibilitar la supervivencia de sus empresas e instituciones.

La realidad en la segunda década del siglo XX es que apenas se han efectuado análisis de este tipo, al menos de modo agregado o consolidado. Se publican los resultados de los ensayos clínicos, se revisan y en ocasiones se someten a metaanálisis y finalmente se recogen en protocolos clínicos y en tratados de Medicina Clínica. Por el contrario son pocos los análisis y evaluaciones farmacoeconómicas que se publican. Debe considerarse, no obstante, que la Farmacoeconomía proporciona únicamente modelos para análisis coste-efectividad o coste-utilidad, que son insuficientes para valoraciones de alcance general.

Existen algunas iniciativas recientes. La Federación Europea de Asociaciones de Industria Farmacéutica, EFPIA, recoge en su página web algunos resúmenes y estudios que aportan una vision parcial sobre el asunto. El enfoque es completamente legítimo y puede mejorarse mediante la inclusion de los resultados de nuevos estudios y revisiones, incluso aquellos casos que no sean favorable a los intereses de la industria farmacéutica.

EFPIA calculó en 2015 que la esperanza de vida al nacer se alargó en 1,74 años durante el período 2000-2009 en 30 países de la OCDE y que el 77% de esta mejora se debió a las innovaciones farmacológicas. El enfoque tiene cierta solidez pero adolece de basarse en información de tipo cualitativo. A título de ejemplo, una estimación sobre el coste incurrido para la obtención de esta mejora le dotaría de valor adicional.

La misma fuente asignó una mejora de 3 años en la expectativa de vida durante el período 1980-2008. En este caso el 83% de la mejora se debería a los agentes antineoplásicos innovadores. En EEUU la mortalidad de las enfermedades cancerosas habría descendido 22% desde la década de 1990 y el 83% de la mejora se debería a la introducción de nuevos fármacos. Centrándose en la supervivencia a 5 años en patología oncológica, habría pasado del 48,9% al 68, 7% entre 1975 y 2011. Los datos correspondientes a supervivencia a 5 años para algunos tumores se presentan a continuación.

<u>Tunor</u>	<u>1975</u>	<u>2011</u>
Cáncer de mama	74,8	90,7
Linfoma no-Hodgkin	46,5	71,9
Cáncer de próstata	67,7	99,4

El análisis se ha realizado bajo los criterios aceptados a final del siglo XX y son a todas luces correctos. No obstante, no se incluye ninguna mención a los tumores de pulmón, aparato digestive ni a las leucemias agudas de la serie mieloide, áreas de patología en que los resultados son más modestos si es que los hay. Por otra parte, los criterios han evolucionado desde 1975 y en la segunda década del siglo XXI tiene más sentido referirse a las enfermedades neoplásicas en sentido amplio. Existen diferencias absolutas en cancer de mama entre ambas fechas debidas al status HER-2 y a si la

enfermedad ha metastatizado o no en el momento de ser diagnosticada, y aproximadamente lo mismo cabe afirmar para el cancer de próstata. Numerosas enfermedades se agrupaban bajo la denominación de linfoma no-Hodgkin y sin embargo sus formas de diagnóstico eran diversas, así como los resultados terapéuticos.

La mortalidad por VIH ha decrecido 85% en 20 años. El SIDA ha pasado de ser considerada enfermedad mortal a cronicada. Esta afirmación debe completarse con el cálculo del coste en medicación que se asigna a un paciente de SIDA, a partir de lo cual pueden establecerse comparaciones con el coste farmacológico de un año de tratamiento de un paciente diabético o hipertenso.

Tratamiento antiretroviral	3.000 - 13.000 €/año
Tratamiento antihipertensivo	10 – 40 €/año
Tratamiento antidiabético	10 – 1.800 €/año

España, datos de 2016, SNS

Debe explicarse, no obstante, que casi ningún fármaco antihipertensivo estaba protegido por patente en 2015 pero el caso de los nuevos antirretrovirales y antidiabéticos era muy distinto. Los antirretrovirales continúan beneficiándose de la concepción social del SIDA y de la presión que las asociaciones de pacientes ejercen sobre las autoridades, así como la estrategia inicial en el desarrollo de fármacos activos frente al VIH. En el caso de los antidiabéticos, los GLP-1, las glifocinas y los análogos de insulina aportan beneficios limitados cuando se comparan con la metformina, las sulfonilureas o la insulina obtenida por bioingeniería, por lo que sus precios durante el período de protección por patente no pueden ser tan elevados como sucedía a principios del siglo XXI.

Cumplimiento de regimenes farmacoterapéuticos

Las recomendaciones elaboradas por los medicos en ejercicio incluyen fármacos, instrucciones para su correcto uso y comentarios sobre estilo de vida y precauciones a observar. Los tratamientos funcionan cuando el diagnóstico es acertado y el paciente es el adecuado pero tienen alta probabilidad de fallar cuando éste no sigue fielmente las instrucciones del medico. El cumplimiento de las directrices aplicables es esencial para que los resultados de la intervención respondan a las expectativas.

Existen muchas razones para desatender las instrucciones de quien ha prescrito un tratamiento farmacológico. Si las pautas de dosificación son complejas los pacientes ancianos -y los niños y adultos jóvenes- los olvidan o, peor aún, los confunden. La administración de formas inyectables requiere frecuentemente la intervención de un profesional sanitario que no siempre es accesible para el paciente. Las formas líquidas son a veces difíciles de manejar. Ciertas formas orales sólidas son difíciles de tragar para determinados pacientes. Y así sucesivamente.

Los profesionales sanitarios han alertado sobre estas cuestiones desde hace mucho tiempo y los investigadores se han esforzado en mejorar la disponibilidad de los fármacos. Se han mejorado los perfiles farmacocinéticos de los fármacos de referencia - por lo general aumentando la semivida plasmática de modo que la posología se limite a una o dos administraciones al día-, se han incorporado dosificadores de precisión a formas oftálmicas y otras formas de dosificación. Se han desarrollado agujas atraumáticas para las jeringas precargadas de administración subcutánea. Los inyectables de administración prolongada hacen posible que determinados medicamentos hormonales se puedan pautar en administración mensual o trimestral.

Gracias a los parches cutáneos se optimiza la administración de medicamentos que exigen absorción prolongada pero que pueden requerir rápida interrupción en la misma. Muchos principios activos de utilidad bien establecida se benefician de los avances en tecnología.

El desarrollo galénico facilita el cumplimiento de los regímenes de tratamiento farmacológico y ha de recibir la oportuna consideración en los procesos de evaluación. La existencia de dispositivos de administración para medicamentos de uso hospitalario es relevante dado que afectan al trabajo de enfermería y del personal auxiliar. Estos y otros avances son bien recibidos por el personal de hospital pero difícilmente reciben reconocimiento en los procesos de precio y financiación.

La ignorancia en la eliminación de medicamentos

Una importante cantidad de medicamentos se desecha sin utilizar. Cada año se recogen en España muchas toneladas de envases enteros o a medio consumir. Es probable que el desecho farmacológico a través de la basura sea superior a las cantidades recolectadas en las oficinas de Farmacia vía Sigre.

Es difícil valorar el daño ecológico producido por los desechos de medicamentos pero algunos estudios *ad hoc* realizados en depuradoras muestran que muchos principios activos son dañinos para la flora bacteriana responsable de la depuración de las aguas. Un vertido accidental de antimicrobianos puede inutilizar total o parcialmente una unidad de depuración.

La parte buena es que todo profesional de la industria y de la logística farmacéutica está familiarizado con los problemas asociados con el desecho de medicamentos gracias a las GMP y GDP. Casi todos los países disponen de legislación sobre el particular.

Los factores del bienestar

Los pacientes buscan curación o alivio cuando van al médico. En una economía libre están dispuestos a pagar por cada unidad de salud obtenida tras una visita hasta alcanzar un máximo que depende de su capacidad de compra (máxima renta que están dispuestos a asignar a la asistencia sanitaria, también denominada restricción techo). Cuando existe un Sistema de prestaciones sanitarias no opera la citada restricción y la demanda de salud tiende a infinito. Sin embargo, la Biomedicina tiene límites que operan incluso en situación de recursos ilimitados.

La restricción techo también existe en el Estado de Bienestar y consiste en el máximo que el Gobierno puede asignar a la asistencia sanitaria de carácter público. La diferencia radica en la sensibilidad derivada de la proximidad al techo económico. Un ciudadano puede ser incapaz de sufragar una factura de asistencia sanitaria pero lo más probable es que sea igualmente insensible a la restricción financiera experimentada por el presupuesto del Estado.

La Farmacoeconomía es la rama de la ciencia económica que se ocupa de la asignación de los recursos a la prestación farmacéutica. Sus fundamentos teóricos son comunes a la Macroeconomía, la Teoría de Hacienda Pública y el Derecho Presupuestario. Los primeros pasos para poner alguna luz en el tema tienen mucho en común con el análisis de costes.

Las técnicas de análisis de eficiencia comparan el coste incurrido y los resultados en salud que son específicos de una enfermedad. Se puede ir un paso más adelante y sustituir las medidas de resultados en salud por parámetros indicativos de la calidad de vida. En este caso se está ante un análisis coste-utilidad. Asimismo se puede acudir a la técnica de análisis coste-beneficio cuando se compara el coste incurrido con el coste de la alternativa de no financiar la intervención terapéutica en cuestión, o los flujos económicos producidos por la misma. Estas tres opciones de análisis conforman el abanico de tipos de herramientas del análisis de costes en Farmacoeconomía.

El análisis farmacoeconómico proporciona información sobre los factores del bienestar. Algunos son sencillos y se explican por sí mismos, como sucede con los estándares sociodemográficos. Otros, más complejos, requieren estudio pero cuando se resumen resultan más accesibles. A título de ejemplo, revísense las siguientes proposiciones.

El gasto hospitalario se habría multiplicado por 4 en el período 1995-2003 si no hubieran entrado en Terapéutica los nuevos fármacos con acción cardiovascular.

Se hace referencia a un análisis coste-beneficio en el que se comparó el coste evitado de hospitalización con el coste de los fármacos indicados en patología cardiovascular. Se concluye que estos fármacos contribuyen positivamente a la racionalización de costes sanitarios en los países de la OCDE. Queda por dirimir si la metodología del análisis fue correcta pero, de ser así, las conclusiones deben reputarse válidas.

Un análisis de este tipo requiere ingentes cantidades de datos cuyo desglose debe informar sobre los factores de bienestar asociados a la Farmacoterapia. Con fines de resumen se detallan los más relevantes:

- Factores sociodemográficos
- Asignación de procesos biomédicos a la población
- Marco institucional
- I+D
- Educación y formación continuada del personal sanitario
- Acceso a las tecnologías sanitarias

El nuevo paradigma es la eficacia

El resultado en salud ideal es, por definición, la curación y las ciencias biomédicas deben esforzarse para conseguirla aunque ello no sea posible en muchos casos. El concepto tradicional de alivio o paliación es insuficiente para emprender un análisis sobre una intervención médica no curativa. Para dar respuesta a este desafío se han desarrollado -y se continúa investigando sobre el particular- unidades de medida de los resultados en salud.

Cuanto más difícil es de tratar una enfermedad, o cuanto más mortífera es, tanto más modesta ha de ser la unidad de salud utilizada. El problema que aparece en estos casos es que dichas unidades de medida se sitúan en la proximidad de la falta de significación y el esfuerzo investigador es inútil por irrelevante. En términos prácticos, la aplicación de herramientas de evaluación farmacoeconómica a intervenciones no curativas puede arrojar conclusiones exentas de relevancia.

Contribución de los medicamentos veterinarios.

No es frecuente encontrar estudios sobre la contribución de los medicamentos veterinarios al bienestar. Su papel en la salud animal es muy relevante, lo que es tanto como decir que también lo es en la salud humana.

Sin quitar importancia a las modernas técnicas de explotación ganadera ni a los avances en Veterinaria, cabe afirmar que la disponibilidad de nuevos medicamentos veterinarios juega papel clave en la mejora de la salud animal. El efecto sobre el estado general de la cabaña es bien conocido y no se exagera si se afirma que las nuevas tecnologías agropecuarias son la principal defensa contra la hambruna. La asistencia veterinaria y los medicamentos veterinarios son piedras angulares en dichas tecnologías.

La investigación como enfoque fundamental

Los investigadores poseen grandes dosis de ingenio y curiosidad. Es una característica definitoria de la naturaleza humana. La mejora registrada en la salud humana y animal está en relación directa con ello.

La cuestión de si los profesionales sanitarios deben dedicarse en parte a la investigación aparece indefectiblemente en el momento de asignar recursos a la asistencia sanitaria. Cualquier científico recomendará la concentración en las tareas clave por mor de la eficiencia, lo que hace pensar que sería un error combinar investigación y la actividad nuclear. Sin embargo, en la práctica médica siempre hay espacio para la investigación. Tal como recoge la Asociación Médica Mundial, la buena práctica médica requiere combinarse con investigación clínica.

Farmacología molecular

La identificación de receptores celulares y su carácter de dianas biológicas de los fármacos abrió el camino de la Farmacología molecular. La fracción activa de un fármaco se une a estructuras proteicas de la célula y esta unión desencadena el efecto farmacológico. La investigación farmacológica ha evolucionado hacia la identificación precisa de estructuras subcelulares vinculadas a la patogénesis de la enfermedad. Una vez la diana se ha identificado el paso siguiente consiste en desarrollar sustancias activas capaces de interferir con los procesos bioquímicos en los que radica el mecanismo patológico.

La Biología ofrece varias opciones para diseñar y desarrollar tales sustancias con capacidad para interferir. Los anticuerpos monoclonales ocupan lugar preferente en estas primeras décadas del siglo XXI debido a la disponibilidad de la tecnología de hibridomas. La mayor parte de los anticuerpos monoclonales pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas G, de la que existe gran experiencia.

Los primeros diez años de disponibilidad de anticuerpos monoclonales ha producido resultados dispares. Indicados en enfermedades neoplásicas, en artritis reumatoide y en degeneración macular, el elevado precio de estos fármacos ha impedido su amplia utilización y ha ralentizado la obtención de evidencia clínica suficiente. Rituximab, bevacizumab y trastuzumab son *gold standards* en el tratamiento de linfomas no-Hodgkin, cáncer colorectal metastásico y cáncer de mama HER2+, y ranimizumab es tratamiento de elección en degeneración macular húmeda. Desafortunadamente ninguno de estos tratamientos es definitivo.

Las terapias dirigidas han mejorado la tasa de remisiones en artritis reumatoide y representan una interesante opción terapéutica. El alto precio de estos fármacos es el principal obstáculo para la generalización de esta línea de tratamiento. La competencia de fármacos biosimilares está entrando en los mercados desde 2015 y se aprecia velocidad creciente en la ganancia de cuota de Mercado si se compara con los primeros biosimilares (HGH, filgrastim, epoetina). Es de esperar que las economías obtenidas redunden, entre otros aspectos, en el aumento de las poblaciones tratadas y, de este modo, acelerar la velocidad de generación de datos clínicos en condiciones de vida real, aspecto clave para el adecuado posicionamiento terapéutico de estas y otras familias de anticuerpos monoclonales.

Mención especial merecen los análogos de proteínas humanas, que también se corresponden con terapias dirigidas aunque en este caso se busca optimizar la acción bioquímica producida de forma natural por la proteína base. Los análogos de la insulina y de algunas hormonas adenohipofisarias son ejemplos de esta clase de terapias. Su objetivo es disponer de fármacos más eficientes que las proteínas de origen natural. Los primeros fármacos de este tipo han sido los análogos de insulina y de FSH. Su coste, aun siendo superior al de los fármacos biológicos de base, no es tan elevado como el de los anticuerpos monoclonales.

Nuevas entidades químicas: ¿todavía un enfoque válido?

A principios del siglo XXI se pensó que la Química Médica iba a pasar a la Historia. Una relevante serie de hitos recientes apoya la hipótesis contraria.

Los inhibidores de tirosin-kinasa nacen a finales del siglo XX y se desarrollan principalmente para indicaciones neoplásicas -imatinib fue el primero de estos fármacos, hoy indicado exclusivamente en la leucemia mieloide crónica- y ha sido seguido por decenas de fármacos indicados tanto en tumores sólidos como en hemopatías malignas. El segundo tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar -nintedanib- también pertenece a esta familia químico-terapéutica.

El panorama terapéutico de la infección por virus de hepatitis C empezó a cambiar en los años 1990. La asociación interferon-ribavirina mostró tasas de eliminación de la carga viral en aproximadamente 40% de los casos. La segunda generación de antivirales de acción directa elevó la tasa al 90% y las últimas asociaciones sitían el nivel de eliminación en el 95% cuando se administran en pacientes bien elegidos. La duración de los tratamientos ha descendido de 24-48 semanas a 8-12 semanas.

Los ITK y los AVAD son ejemplos relevantes de la validez de la estrategia investigadora en NEQ pero no son las únicas. El ciclo de vida de una familia quimioterapéutica es incierto .

III. Más allá de la innovación disruptiva

Cuando el regulador competente se enfrenta al expediente de autorización de un medicamento que contiene un nuevo principio activo los objetivos de la evaluación se sitúan en lo más alto. La evaluación de eficacia, seguridad y calidad se practica sobre los datos facilitados por el solicitante. Desde principios del siglo XXI el número de pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal es muy pequeño.

La incertidumbre es muy inferior en el caso de innovaciones formuladas con principios activos bien conocidos. Por otra parte, las nuevas tecnologías permiten paliar o compensar los factores negativos que limitan la utilidad terapéutica de dichos fármacos. Los aspectos farmacocinéticos se pueden mejorar merced a tecnologías y materiales de última generación.

La optimización de principios activos bien conocidos constituye un atractivo desafío. Los reguladores tramitan a menudo expedientes de autorización de fármacos de utilidad bien establecida que se presentan en formulaciones novedosas o que incorporan dispositivos de alta tecnología. La evaluación se dirige a las propiedades farmacológicas de base que son afectadas por los artificios tecnológicos, así como los resultados en salud asociados a su uso clínico pero normalmente estos datos están recogidos en la bibliografía biomédica. Por tanto, la evaluación se orienta a confirmar los aspectos terapéuticos favorablemente modificados por la tecnología aplicada para desarrollar la nueva forma de dosificación.

Análisis de las restricciones

Investigador y evaluador comparten algunos aspectos referentes al desarrollo optimizador. Si el principio activo pertenece a la categoría de los fármacos de uso bien establecido las limitaciones a su aplicabilidad clínica son fácilmente accesibles a través de expertos o consultando la literatura. La primera tarea es identificar los límites y restricciones y confirmar su relevancia.

El abordaje mediante la metodología de solución de problemas ofrece ventajas durante la fase de diseño pero puede ser irrelevante para el regulador que ha de decidir sobre la autorización de comercialización. La tarea se concreta en verificar si las restricciones o limitaciones recogidas en Farmacopea han sido superadas por la nueva forma de administración. El trabajo de evaluación se orientaría entonces hacia la confirmación de si el equipo investigador ha encontrado y desarrollado el artificio que permite superar la citada limitación para el uso terapéutico del principio activo.

Un observador cuidadoso concluiría que el equipo investigador que prepare el expediente para la autorización de comercialización del fármaco en su día innovador pasó por alto la optimización del mismo, y lo mismo habrían hecho los genéricos subsiguientes. Es más acertado pensar que otros científicos han sido capaces de profundizar sobre el conjunto de restricciones recogidas en la ficha técnica en forma de advertencias, contraindicaciones y efectos adversos de modo que se consiga un fármaco tanto o más eficaz, seguro y conveniente. También puede ser el clínico quien identifique una subpoblación de pacientes en los que el medicamento sea beneficioso si se solucionan los problemas que limitan su utilización en ellos. El regulador debe abstraerse de este marco a la hora de garantizar que el nuevo medicamento es seguro, eficaz y de calidad suficiente. Lo mejor de todo es que, si se produce la autorización de comercialización, se reconocen los aspectos favorable generados por el proceso investigador y se recogen en la nueva ficha técnica.

Aproximándose a las limitaciones

El enfoque tradicional consiste en la mejora galénica para incrementar la cantidad de fármaco que se absorbe, modificar las tasas y parámetros de absorción y excreción y ampliar la semivida plasmática. En el último medio siglo se han desarrollado formas de liberación prolongada que permiten la administración parenteral de hormonas cada varios meses o una administración al día para formas orales. Se extrema así la facilidad de los tratamientos mediante la utilización de materiales sofisticados como microesponjas o sustancias de gran capacidad adsorbente en el proceso de desarrollo. Las membranas biológicas son a menudo murallas pero la tecnología es capaz de encontrar los puntos débiles y los modifica para dejar paso a las sustancias activas. Conviene recordar que las formas parenterales fueron las primeras herramientas que salvaron la barrera cutánea y no tardaron en ser seguidas por pomadas y parches.

Los perfiles hidrofílicos/hidrofóbicos pueden alterarse y la velocidad de absorción de una sustancia activa se modifica como consecuencia. Las técnicas aplicadas pueden ser físico-químicas, químicas o combinación de ambas. Los contraceptivos en formas *depot* se basan en este enfoque y están disponibles desde los años 1970.

Mejoras galénicas

La galénica es la inteligencia farmacéutica. La locución *mejora galénica* se utiliza rutinariamente cada vez que una forma de dosificación basada en nuevas tecnologías facilita la administración o mejora la posología.

En esencia, la mejora galénica depende de que se aplique una nueva tecnología al principio activo -tecnología que no estaba disponible en el momento del desarrollo primigenio del medicamento-. El resultado es un nuevo medicamento cuyas indicaciones y método de administración son distintas y precisan investigación clínica antes de que se emita la pertinente autorización de comercialización. Ésto no quiere decir que estos nuevos medicamentos requieran un desarrollo clínico completo. Algunas etapas pueden evitarse -como los ensayos clínicos fase I- y otras pueden suavizarse.

La tecnología galénica está detrás de los parches y formas de administración transdérmica que evitan los problemas asociados a la vía oral en muchos pacientes. Estas formas de administración permiten, asimismo, la retirada inmediata de la fuente del fármaco y contribuyen a minimizar las cuantías que del mismo entran en la circulación, aspecto muy importante cuando la sustancia activa es un analgésico opiáceo o un vasodilatador de la familia de los nitratos. Los parches pueden optimizar la absorción de la oxibutinina, un antiespasmódico clásico, o dirigir la concentración precisa de corticosteroide hacia las áreas cutáneas que la necesitan a la vez que se preservan las zonas circundantes.

Las formas orales han sido optimizadas tanto mediante extensión del tiempo de absorción -lo que amplía la semivida plasmática del fármaco- como acelerando la absorción a través de la mucosa gingival o la zona sublingual -las formas *flas* permiten absorción prácticamente instantánea de la sustancia activa e impiden que el paciente no cooperador escupa un comprimido convencional-. También en circunstancias de urgencia como el ataque epiléptico o la crisis psicótica se puede acudir a la

administración perlingual de midazolam o a la sublimación de un antipsicótico. La vía oral sigue siendo preferente y merece mucha atención en el desarrollo galénico.

La tecnología de inhaladores ha evolucionado rápidamente y las formulaciones de polvo seco han ganado terreno frente a los aerosoles inhalados. En estos medicamentos -aparecidos a finales del siglo XX- la tecnología se orienta hacia la determinación precisa del tamaño de partícula y su distribución, así como al diseño de dispositivos de inhalación que optimizan la administración del polvo seco mediante minimización de las pérdidas o evitando la microagregación. Un paso adelante en este camino es la formulación múltiple, que obliga a extremar el desarrollo tecnológico.

Farmacología de precisión o drug targeting

El direccionamiento de sustancias activas hacia *loci* biológicos puede beneficiarse de la tecnología farmacéutica. Los liposomas han sido investigados desde los años 1970 y han encontrado aplicación en algunos tratamientos antineoplásicos al facilitar que la sustancia citostática se libere mayoritariamente en el órgano diana.

La utilización de anticuerpos monoclonales como portadores de sustancias altamente tóxicas es una línea atractiva cuyos resultados hasta el momento son modestos -sólo trastuzumab-entansina ha alcanzado la autorización de comercialización- pero constituye una herramienta para el trabajo bioquímico. Las balas mágicas de Paul Ehrlich perviven aunque cambien de paradigma.

IV. Los nuevos caminos

En varias ocasiones se ha vaticinado una victoria amplia sobre grandes grupos de enfermedades como resultado de un avance tecnológico, farmacológico o biológico. Tales profecías se han quedado únicamente en eso. La enfermedad sigue presente en el siglo XXI.

No cabe entrar en planteamientos filosóficos sino en realidades. Los indiscutibles avances citados en las páginas precedentes hablan por sí mismos. La Humanidad dispone en estas décadas iniciales del siglo XXI de mejores herramientas terapéuticas que en ningún otro momento de la Historia y el desafío empieza a ser doble: conservar los beneficios alcanzados a la vez que se exploran los nuevos caminos.

Por vez primera, a finales de los 2010, la terapia celular y la terapia génica empiezan a dar frutos concretos. Es de esperar que un cierto número de enfermedades raras y de procesos oncológicos se beneficien de estos nuevos caminos en los que la Farmacología converge con otras intervenciones médicas. Hay quien piensa que se podrán erradicar varias enfermedades pero este optimismo debe equilibrarse con las recientes experiencias con líneas de trabajo tan prometedoras en su día como los anticuerpos monoclonales y los ITK. Lo deseable era alcanzar al menos resultados de cronificación de patologías neoplásicas similares a los alcanzados en diabetes o hipertensión pero la experiencia de más de una década con estos nuevos tratamientos es mucho más modesta.

Los resultados preliminares con las primeras terapias génicas son prometedoras e incluso se habla de curación en alguna patología. Es de desear que una experiencia clínica más amplia lo confirme.

No obstante, los científicos deben explorar los nuevos caminos en busca de remedios para los padecimientos del hombre y los animales. Probablemente esta tarea se extienda mientras el *Homo sapiens* camine sobre el planeta Tierra para después ser reemplazado por otros homínidos superiores.

V. Nota final

El autor agradece desde estas páginas a todos aquéllos que, de una manera u otra, le han ayudado en una carrera profesional cuyo sentido último es la mejora del bienestar de la Humanidad. A todos los profesionales de los que ha aprendido y con quienes ha colaborado, a los poderes públicos e instituciones en los que ha trabajado o con quienes ha interactuado, y a los familiares y amigos que le han apoyado en todo momento, incluidos los más difíciles.

Mención especial se **dedica a los Académicos que han considerado oportuna la presentación de su candidatura** y los órganos de dirección de la Real Academia de Farmacia de Barcelona que le han otorgado tan importante dignidad.

A todos, mi agradecimiento más profundo y el firme compromiso de seguir trabajando

en la mismas líneas para no defraudarles.