Editorial

Las opciones terapéuticas para las enfermedades raras

25/03/2013

Según la definición de la Unión Europea (UE), enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Se estima que entre un 6-8% de la población europea está afectada por alguna enfermedad clasificada como rara, esto se traduce en una estimación de 28 millones de afectados en la UE-27 y de 3 millones en España. En Asturias según esta estimación, serían cerca de 90.000 las personas afectadas. Solo en los años 2010 y 2011 se han detectado un total de 24.963 personas con una enfermedad rara y más de 250 personas reciben tratamiento con medicamentos huérfanos.

Estas enfermedades merecen un interés social, ya que si no fuera así, por su carácter minoritario, las personas afectadas se verían abocadas a una penosa evolución. En la mayoría de los casos se trata de trastornos crónicos, graves, que aparecen en edades tempranas de la vida y también en la edad adulta, con el agravante de que las opciones terapéuticas son, en general, escasas, muy costosas y poco eficaces o de eficacia desconocida.

El desarrollo de nuevas terapias y fármacos para estas enfermedades requiere esfuerzos que hagan atractiva la investigación y desarrollo de medicamentos. En este sentido están orientadas las políticas sobre medicamentos huérfanos, entendiendo éstos como aquellos medicamentos de cualquier índole ? fármacos, terapia génica, terapia celular? orientados expresamente a tratar las enfermedades raras.

Sin embargo, el desarrollo de medicamentos huérfanos presenta aspectos y complicaciones propias, siendo el mayor desafío la obtención de evidencia suficiente sobre la efectividad y la seguridad de estos fármacos y terapias en quienes padecen una enfermedad rara. En los ensayos clínicos podemos detectar varios problemas: disponibilidad e interés por parte de investigadores clínicos, financiación de los mismos y, sobre todo, reclutamiento de pacientes con diagnóstico correcto y en número adecuado.

El reconocimiento de medicamento huérfano en la UE corresponde a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la autorización de comercialización al Comité de Medicamentos Huérfanos del Comité de Medicamentos de Uso Humano. Los criterios para este reconocimiento se basan en dos criterios:

1. El producto se presenta con fines de diagnóstico, prevención o tratamiento de una enfermedad que pone en peligro la vida o la debilita de forma crónica, y que afecta a menos de 5 por 10.000 personas de la Unión Europea o que sin incentivos cabe esperar que no genere suficiente retorno de inversión para justificar su coste
2. No existe método diagnóstico, prevención o tratamiento alguno o, si existe, el medicamento ofrece un beneficio significativo comparado con la situación actual.

La decisión de la aprobación de los medicamentos para el tratamiento de las enfermedades raras, con ciertas adaptaciones a la excepcionalidad que suponen, ha de ser similar a la de otros procesos para permitir garantizar la seguridad, eficacia y eficiencia de las intervenciones. Sin embargo, sus características determinan que en muchos casos haya una incertidumbre alta sobre su efectividad y que el precio al que se comercializan sea habitualmente muy alto, situándose los tratamientos casi siempre por encima de 150.000 ? por paciente y año. De ahí la importancia de incluir criterios coste efectividad en las decisiones terapéuticas y de financiación.

En España, desde su introducción en el mercado farmacéutico en el año 2000, ha habido una tendencia creciente a la incorporación progresiva de medicamentos huérfanos, comercializándose un total de 36 nuevos principios activos, lo que supone un 15% del total de nuevos principios en el periodo 2000-2007. En 2008, la aprobación de 11 nuevos medicamentos huérfanos ha supuesto un 30% del total de nuevos principios activos. Actualmente en Asturias se están tratando seis pacientes con medicamentos huérfanos.

El presente número de e- notas presenta cuatro informes de evaluación sobre el tratamiento de enfermedades raras, que aunque están centrados en la efectividad aportan una herramienta para las decisiones en relación con su utilización y financiación. Las enfermedades raras deben tener una atención adecuada desde el punto de vista social y por esa razón el sistema debe procurar responder a esa demanda. El reto es cómo avanzar en el conocimiento para la prevención y tratamiento y cómo atender a las demandas ya existentes con los medios disponibles.

Bibliografía

José Antonio Sacristán / Tatiana Dilla / José Luis Pinto / Fernando Antoñanzas. Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. Gac Sanit. 2008; 22(4):354-7

Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud *Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009.* © MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

Carlos Campillo Artero Salvador Peiró. Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad. Gestión Clínica y Sanitaria. 42. Servei de Salut de les Illes Balears (IBSALUT), Palma de Mallorca. Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia

Grupo de Evaluación de novedades y estandarización e investigación en selección de medicamentos (GENESIS). *Madre-2012. Método de ayuda para la toma de decisiones y la realización de evaluaciones de medicamentos. Avance de la versión 4.* 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2012.

Disponible en web: http:// gruposdetrabajo.sefh.es/ genesis/ genesis/ Documents/ A_AVANCE_MADRE_4_0_COMPLETO_1%5B1%5D.pdf

Accedido en 06.02.2013.

ABAD, R (2011): *Estimación de la prevalencia y del impacto económico del tratamiento farmacológico de las Enfermedades Raras para el Sistema Sanitario público español.* Disponible en web:

http:// www.sefh.es/ sefhpublicaciones/ documentos/56_congreso/ jueves_18.30_sala14_simposio_reyes_abad.pdf

Accedido en 06.02.2013.

DE COCK, E el al (2007): *Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura.* Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles (3): 97-107, 2007.

Palabras clave: Enfermedades raras, Medicamentos huérfanos

Reseñas de Investigación

Registro Nacional de Enfermedades Raras. Proyecto SpainRDR. Asturias

25/03/2013

Mario Margolles Martins[1], *Laura Pruneda González*[2]

[1] *Proyecto SpainRDR. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Asturias*

[2] *Proyecto SpainRDR. Oficina de Investigación Biosanitaria. FICYT- Asturias*

El Grupo de Trabajo a nivel nacional lo componen: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER, ISCIII): Manuel Posada de la Paz; Valencia: Óscar Zurriaga Llorens; Madrid: Jenaro Astray Mochales; Andalucía: Josefa M Aldana- Espinal; Asturias: Mario J Margolles Martins; Cataluña: Josep Jiménez Villa; Murcia: Joaquín A Palomar Rodríguez; Canarias: Milagrosa Santana Hernández; La Rioja: Enrique Ramalle- Gómara; Extremadura: J Mauro Ramos Aceitero; Aragón: Federico E Arribas Monzón; Castilla y León: Rufino Álamo Sanz; Castilla- La Mancha: Gonzalo Gutiérrez- Ávila; Baleares: Antonia Galmés Truyols; Cantabria: Miguel García Ribes; Galicia: Carmen Navarro; País Vasco: María Isabel Izarzugaza Lizarraga; Navarra: María Eva Ardanaz Aicua; Centro de Referencia Estatal de atención a personas con Enfermedades Raras y sus familias (CREER): Miguel A Ruiz Carabias; Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (Ingesa):Teresa García Ortiz

Proyecto FIS/ FICYT: El presente trabajo se realiza con una ayuda para Proyectos de Investigación del FIS, expediente IR11/ RDR- XX para 2012-2014

Resumen

El objetivo de este proyecto de investigación colaborativa a nivel internacional y en España, en particular, es implantar un registro nacional de enfermedades raras (ER) combinando los diseños y metodologías de los registros de base poblacional con los de pacientes. Se desarrolla a partir de la contribución de las Consejerías de Salud de las CC AA, el Instituto de Salud Carlos III- Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (ISCIII-IIER) y socios de diversas procedencias. El objetivo global pretende ser la mejora de la prevención, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras y de sus familias a partir de información de alto grado de validez y de procedimientos estandarizados. Los resultados de este trabajo, parciales porque es un proyecto en desarrollo (2012-2014), muestran que durante el año 2012 se ha logrado establecer en tiempo y forma un mecanismo consensuado de trabajo. Este mecanismo, que está en línea con las directrices internacionales de investigación en enfermedades raras, ha permitido establecer los contenidos y la estructura de los sistemas de información así como el flujo de la misma en el tiempo y dentro de los diferentes nodos de trabajo. Además, ya se han emitido informes específicos relativos a los sistemas de registros poblacionales y de pacientes de enfermedades raras y de las diferentes fuentes de información disponibles. En la actualidad se trabaja en un proyecto piloto de recogida de información que evalúa si la disponibilidad en las fuentes, la estructura diseñada y los flujos de información establecidos son coherentes con los objetivos fijados. Una vez evaluado el proyecto piloto se tomarán las decisiones definitivas y comenzará el trabajo de recogida permanente de información. Asturias ha trabajado recogiendo los datos establecidos en el protocolo del proyecto y ya posee información que permitirá tener una foto de la situación de las enfermedades raras para el último trimestre de 2013.

Introducción

Las enfermedades raras (ER) han sido definidas en el marco de la Comunidad Europea como aquellas patologías que se presentan con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes en dicha Comunidad. Este término nace estrechamente asociado al término "medicamento huérfano" [1,2], que se aplica a todos los fármacos que son utilizados específicamente para el tratamiento de las ER [3]. La complejidad de estas enfermedades junto a las demandas específicas que presentan los colectivos de pacientes que las sufren supone un reto para los sistemas de salud clásicamente orientados al cuidado de las enfermedades de alta prevalencia. Demandas del tipo de nuevas pruebas genéticas, nuevos tipos de intervención, peticiones de existencia de centros de referencia, tratamientos de alto coste, múltiples consultas a especialistas y la necesidad de un seguimiento adecuado son algunos de los problemas a los que se deben enfrentar nuestros centros sanitarios. En 2009 se promulgó la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud [4], en cuya elaboración participó Asturias. Esta estrategia es una actuación de consenso a nivel nacional para poder abordar el reto de estas enfermedades en nuestra sociedad.

En este contexto, el ISCIII se adhirió durante el año 2011 al consorcio internacional de investigación en Enfermedades Raras, más conocido por sus siglas en inglés IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*). Dicho consorcio pretende promover la investigación en estas patologías facilitando la cooperación internacional en todas las áreas de interés para estas enfermedades, siendo una de las más estratégicas la constituida por los registros de enfermedades raras. En este sentido la Unión Europea a través del Séptimo Programa Marco (PM7) aprobó el proyecto RD- CONECT dedicado a la armonización de registros de enfermedades raras. El ISCIII se sumó a estas iniciativas con una convocatoria interna y estratégica IRDiRC para España, donde finalmente se consolidó lo que hoy en día se conoce como la Red Española de Registros para la Investigación de Enfermedades Raras (SpainRDR) mediante la adhesión de varias Comunidades Autónomas, sociedades científicas y asociaciones de enfermedades raras.

La Red Española de Registros para la Investigación de Enfermedades Raras (SpainRDR) es un proyecto desarrollado en red entre el ISCIII- IIER y todas las Comunidades Autónomas (CCAA) de España para construir un registro de enfermedades raras de ámbito poblacional en todo el territorio, apoyado desde dichas CCAA y con el soporte de registros de pacientes elaborados y mantenidos por socios del proyecto incluidos en sociedades médicas y científicas y redes de enfermedades como RIBERMOV (Red Iberoamericana multidisciplinar para el estudio de los trastornos del movimiento) y ENERCA (*European Network for Rare and Congenital Anaemias*). En este proyecto también colaboran la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), su fundación así como Farmaindustria, ASEBIO (Asociación Española de Bioempresas) y AELMHU (Asociación Española de Laboratorios de Medicamentos Huérfanos y Ultrahuérfanos). El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) junto al Instituto de Gestión Sanitaria (INGESA) y el Centro de Referencia de Personas Afectadas de Enfermedades Raras y sus Familias (CREER) son también socios de este proyecto. Por parte de Asturias, participan la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y la Oficina de Investigación Biosanitaria de la Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología (FICYT).

Objetivos

El objetivo principal de SpainRDR es implantar el registro nacional de ER combinando los diseños y metodologías de los registros de base poblacional con los de pacientes, desarrollado a partir de la contribución de las Consejerías de Salud de las CCAA, el ISCIII- IIER y socios de diversas procedencias. El objetivo global será la mejora de la prevención, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y calidad de vida de estos pacientes y sus familias a partir de información de alto grado de validez y estandarización de procedimientos. Para ello se establecen los siguientes objetivos específicos:

1. Crear un sistema de información que permita la devolución de datos a los pacientes sobre recursos sanitarios, recursos de investigación e información general sobre las enfermedades raras.
2. Mejorar el conocimiento sobre los determinantes y la distribución de las enfermedades raras.
3. Promover y fomentar la investigación en enfermedades raras.
4. Evaluar el coste- efectividad de los medicamentos huérfanos así como la vigilancia de posibles efectos secundarios.
5. Facilitar un mayor conocimiento para la toma de decisiones sobre medidas sociales, sanitarias y de política científica.

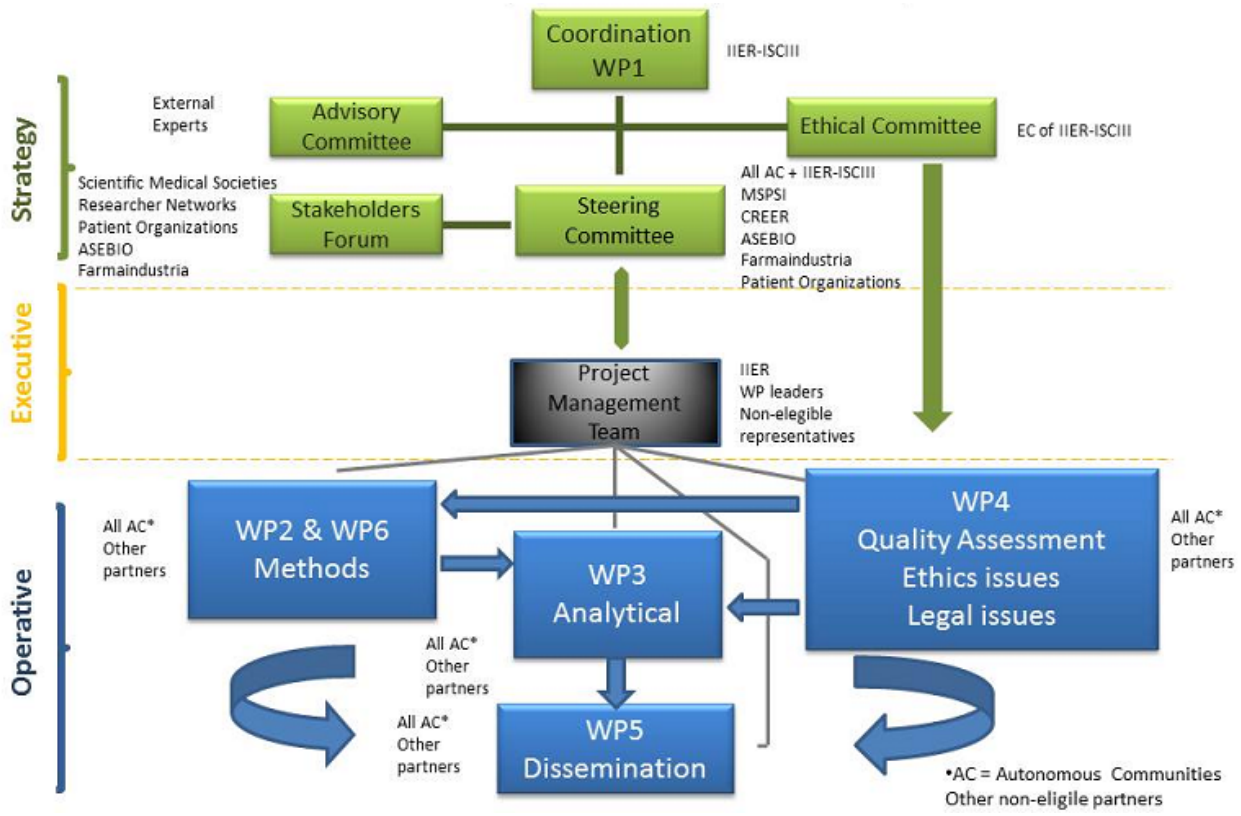
Metodología

Organización y funcionamiento

SpainRDR está constituido por un grupo coordinador del proyecto sustentado por el personal del ISCIII- IIER y apoyado por un comité asesor, un comité de ética y un comité directivo. La parte ejecutiva del proyecto es desarrollada por un equipo de gestión formado por personal del IIER, CREER y tres investigadores principales de Comunidades Autónomas (uno de ellos de Asturias) junto a representantes de FEDER (Figura 1).
Las tareas de SpainRDR se dividen en seis grupos de trabajo (WP, *Work Packages*, (Figura 1) denominados:

- WP1 Coordinación y gestión (coordinado por Manuel Posada. IIER)
- WP2 Métodos relacionados con la actividad del registro (coordinado por Mario Margolles. Principado de Asturias)
- WP3 Análisis de datos e investigación dirigida a resultados (coordinado por Óscar Zurriaga. Comunitat Valenciana)
- WP4 Evaluación de la calidad y aspectos legales (coordinado por Josep Jiménez. Cataluña)
- WP5 Diseminación y evaluación del impacto (coordinado por Manuel Posada. IIER)
- WP6 Registros de pacientes (coordinado por Manuel Posada. IIER)

Figura 1: SpainRDR, estructura y funcionamiento del proyecto



Al ser un proyecto de investigación con una duración de tres años los cronogramas de actuación para 2012 se han centrado en la coordinación y gestión del proyecto así como todos aquellos aspectos relacionados con los métodos relacionados con la actividad del registro, que corresponden al paquete de trabajo WP2, que es en el que más se ha centrado el trabajo del nodo de Asturias. No obstante, ya se han llevado a cabo actividades correspondientes a los paquetes de trabajo WP3 Análisis de datos e investigación dirigida a resultados, WP4 Evaluación de la calidad y aspectos legales, WP5 Diseminación y evaluación del impacto y WP6 Registros de pacientes.

El Grupo de trabajo 2 (WP2) es responsable del desarrollo de herramientas de metodología básica y de análisis que permitan el funcionamiento de la Red de Registros de SpainRDR. Para ello establece una serie de tareas de desarrollo de sus contenidos específicos:

- WP2 T5: Análisis de situación de los registros poblacionales de enfermedades raras en España.
- WP2 T6: Llevar a cabo un inventario de los actuales registros de pacientes de enfermedades raras en España que incluya sus principales características y colaboraciones externas (financiación, patrocinadores, participación en proyectos, etc.)
- WP2 T7: Definir un núcleo de métodos estandarizados a aplicar en los registros poblacionales desarrollados dentro del proyecto SpainRDR.

Esta última tarea incluye las siguientes subtareas:

- WP2 T7.1: Diseño de una lista de enfermedades raras operativa y codificada según varios sistemas de clasificación y codificación (CIE9 (5), CIE10 (5), Orphanet (6), SNOMED (7), OMIM (8), CIE10- BPA (9), CIE- O (10), etc.)
- WP2 T7.2: Análisis de fuentes de datos (por ejemplo, fuentes sanitarias, fuentes sociales, educativas, etc.)
- WP2 T7.3: Construcción de un conjunto estandarizado de procedimientos funcionales y un conjunto mínimo de datos en línea con las distintas estrategias internacionales en enfermedades raras (NIH GRDR)
- WP2 T7.4. Formación en codificación y procedimientos operativos.

Resultados

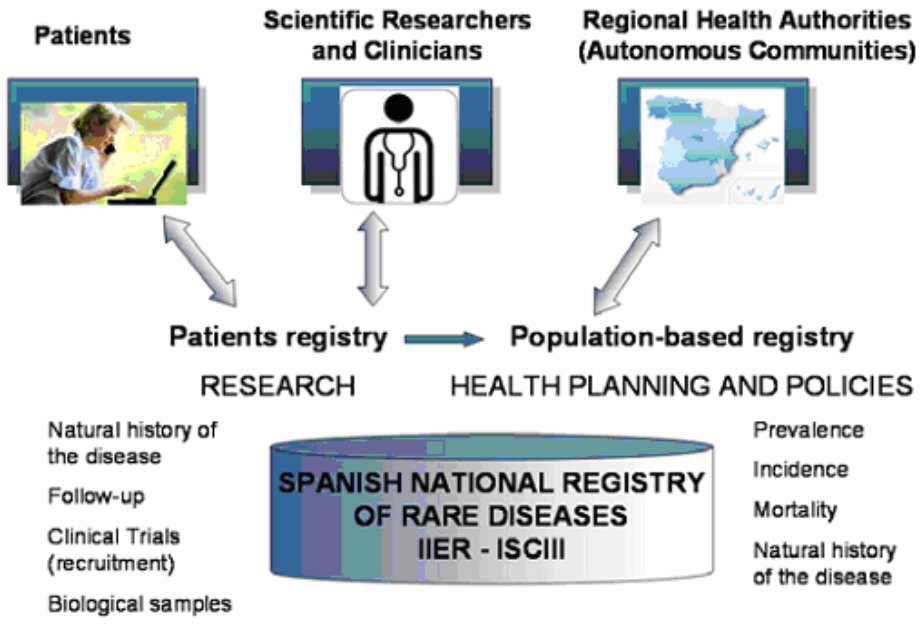
Actuaciones en España

Las tareas que se han desarrollado con mayor intensidad en el año 2012 dentro del proyecto son:

En concreto: se ha logrado:

- Se ha realizado un informe sobre la situación de los registros poblacionales de enfermedades raras en España.
- Se ha realizado un inventario de los actuales registros de pacientes de enfermedades raras en España.
- Se ha definido un núcleo de métodos estandarizados a aplicar en los registros poblacionales desarrollados dentro del proyecto SpainRDR:
    - Se ha procedido al diseño de una lista de enfermedades raras operativas y codificadas según varios sistemas de clasificación y codificación (CIE-9, CIE-10, Orphanet, SNOMED, etc.)
    - Se ha analizado la situación de las diferentes fuentes de datos (por ejemplo, fuentes sanitarias, fuentes sociales, educativas, etc.) y se ha realizado una propuesta de priorización de búsqueda de casos o de información en ellas.
    - Se ha diseñado un conjunto estandarizado de procedimientos funcionales y un conjunto mínimo de datos en línea con las distintas estrategias internacionales en enfermedades raras (NIH GRDR), con indicación no solo de variables sino de procedimientos de inclusión de casos, fecha de comienzo de actividad, periodicidad de búsqueda y transmisión de información. (Figura 2)
    - Se están diseñando los procedimientos de formación en codificación y procedimientos operativos.
    - Actualmente se está realizando una prueba piloto previa a la implantación definitiva de los registros poblacionales.

Figura 2: Flujos y estructura de la información en SpainRDR.



Actuaciones en Asturias

Una vez definida la estructura funcional y el desarrollo de la estructura básica de recogida de información, en Asturias se ha procedido a recopilar casos y datos de las fuentes consideradas prioritarias por el proyecto.

- Enfermedades a recoger según Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9 MC
- Enfermedades a recoger según Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10
- Enfermedades a recoger según Clasificación de enfermedades renales en tratamiento sustitutivo
- Enfermedades a recoger según Clasificación de Tumores Raros de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC)
- Enfermedades a recoger según Clasificación de Enfermedades congénitas
- Personas que toman Medicamentos huérfanos de un listado de 49 medicamentos huérfanos aprobados para su uso en humanos por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

La fecha de inicio de la inclusión de casos en el proyecto de investigación es el 1.01.2010 (casos atendidos en centros sanitarios a partir de dicha fecha) aunque el Sistema de Información en enfermedades raras de la Consejería de Sanidad del Principado de Asturias recoge y dispone de información a partir del año 1996.

Siguiendo los criterios incluidos en el Proyecto SpainRDR hemos detectado en las diferentes fuentes de información disponibles la presencia de un total de 24.964 personas con una enfermedad rara residentes en Asturias entre 2010-11 estos tres últimos años.

De todas ellas un 56,3 % son hombres, un 40,8 % son mujeres y el resto (2,9 %) o se desconoce el sexo o es indeterminado.

Desde el año 2010 han fallecido en Asturias a causa de una enfermedad rara 544 personas (2,4 % del total de personas con enfermedad rara y un 4,3 % del total de personas fallecidas en este periodo en Asturias). Un 76 % de los fallecidos han sido hombres.

En el último trimestre del 2013, una vez depurada la información recogida, estará disponible un análisis más exhaustivo de los casos y enfermedades.

Discusión

Con este trabajo se intenta establecer un Registro Nacional de personas con enfermedades raras a partir de los diferentes registros autonómicos de enfermedades raras. Mediante un adecuado protocolo de recopilación de información y de la creación de un sistema de información se pretende que el registro permita la devolución de datos a los pacientes sobre recursos sanitarios, recursos de investigación e información general sobre las enfermedades raras, así como la mejora del conocimiento sobre los determinantes y la distribución de las enfermedades raras con el objetivo de promover y fomentar la investigación en enfermedades raras y la evaluación del coste- efectividad de los medicamentos huérfanos así como la vigilancia de posibles efectos secundarios. De esta manera se facilita un mayor conocimiento para la toma de decisiones sobre medidas sociales, sanitarias y de política científica.

Bibliografía

1. *Decision No 1295/1999/ EC. Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003) of the European Parliament and the Council of 29 April 1999. Disponible en: http:// eurex.europa.eu/ LexUriServ/ LexUriServ.do? uri=CELEX:31999D1295:EN:HTML [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
2. *Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa. Bruselas, 11.11.2008 COM(2008) 679 final. Disponible en: http:// ec.europa.eu/ health/ ph_threats/ non_com/ docs/ rare_com_es.pdf [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
3. *Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of Rare Diseases. Official Journal of the European Union. 2009/ c 151/02. Disponible en: http:// eur- lex.europa.eu/ LexUriServ/ LexUriServ.do? uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
4. *Estrategia en enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud, 2009. Madrid. Disponible en: http:// www.msc.es/ organizacion/ sns/ planCalidadSNS/ docs/ enfermedadesRaras.pdf [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
5. *World Health Organisation (WHO): International Classification of Diseases (ICD). Accessed on 18 February 2013. Disponible en: http:// www.who.int/ classifications/ icd/ en/*
6. *Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous.). Disponible en: http:// www.orpha.net/ consor/ cgi- bin/ Disease_Classif.php [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
7. *World Health Organisation (WHO): SNOMED CT to ICD-10 Cross- Map Technology Preview Release. Disponible en: http:// www.who.int/ classifications/ icd/ snomedCTToICD10Maps/ en/ index.html [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
8. *OMIM ® - Online Mendelian Inheritance in Man®. John Hopkins University. NCBI. Accessed on 18 February 2013. Disponible en: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/ omim [Consulta: 18 de febrero de 2013].*

9. *Crawshaw, P (1995): The new BPA classification. Archives of Disease in Childhood 1995; 73: 563-567. Disponible en: http:// adc.bmj.com/ content/73/6/563.full.pdf [Consulta: 18 de febrero de 2013].*
10. *World Health Organisation (WHO): International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3). Disponible en: http:// www.who.int/ classifications/ icd/ adaptations/ oncology/ en/ index.html [Consulta: 18 de febrero de 2013].*

Palabras clave: Enfermedades raras, Epidemiología, Registros, Sistemas de información

Revisión a los clásicos

Los efectos de diferentes grasas de la dieta sobre la concentración de colesterol en el hombre

25/03/2013

Martín Caicoya Gómez- Morán

Dirección General de Innovación Sanitaria. Consejería de Sanidad. Principado de Asturias

Joseph T. Anderson, Ancel Keys and Francisco Grande

Introducción

La reducción de la grasa de la dieta produce un descenso del colesterol sérico lo mismo que las dietas que contienen grandes cantidades de aceite vegetal. Sin embargo no hay muchas comparaciones entre dietas y el trabajo que se comunica reporta comparaciones entre mantequilla y aceites de: girasol, maíz, coco, oliva, algodón y sardina.

Procedimiento

Los sujetos fueron esquizofrénicos internados en un hospital psiquiátrico, varones física y metabólicamente normales entre 32 y 62 años. En cada experimento se subdividió a los participantes en subgrupos apareados por edad, peso y actividad física. La diferencia entre grupos fue la dieta. Durante cada uno de los experimentos los sujetos permanecieron en la Unidad de Investigación Metabólica vigilados 24 horas. Las comidas se prepararon en una cocina dietética. Se estandarizó el régimen para mantener la actividad física y el balance metabólico estimado para cada individuo durante un mes previo al estudio. Se excluyeron del análisis los sujetos que bien enfermaran o que sufrieran cambios de peso superiores a 2 kg. en un mes o 3 kg. en el total del experimento. Se perdieron de esta forma 27 de 159 sujetos.

En una primera fase los sujetos reciben la llamada "dieta de la casa" durante cuatro semanas, con un contenido calórico de 3200, con 140 gr. de grasa y 90 gr. de proteínas. Tras dos semanas de descanso en todos los experimentos se comienza con la dieta baja en grasas, en la que el aporte de grasa se reduce a 38 gr. y se mantiene isocalórica respecto a la de la casa. Se realizaron en total cuatro experimentos. En todos se comienza con la dieta de la casa seguida de la dieta pobre en grasas. La diferencia entre los 4 experimentos es las dietas experimentales. En el C fue aceite de oliva y aceite de algodón. En el F fue aceite de semilla de algodón y dieta de mantequilla. En el H aceite de algodón, aceite de maíz y aceite de coco, y en el J aceite de aceite de girasol , mantequilla, sardinas y aceite de maíz. En cada experimento los sujetos se dividían en 2 o 4 grupos, dependiendo del número dietas a comparar, grupos en general de menos de 10 individuos cada uno. El objetivo de hacer grupos fue poder permutar las dietas experimentales de manera que un grupo empezaba por ejemplo dieta de aceite de oliva seguida de aceite de algodón y el otro lo contrario. Las cantidades de grasa añadidas a la dieta pobre en lípidos fueron; 50 gr. de aceite de oliva o de algodón en la C; en la F se elevó a 100 gr. de aceite de algodón o de mantequilla, en la H 100

gr. de aceite de algodón o de maíz y/ o de coco hidrogenado y la J 100 gr. de aceite de girasol o de sardinas.

El colesterol se midió en muestras de sangre duplicada y en muchas tomadas en dos ocasiones separados dos días, siempre al final de cada periodo dietético. Se empleó una técnica modificada por Anderson. El valor fue la media de las dos o cuatro mediciones. También se midieron las lipoproteínas mediante electroforesis.

El análisis consistió en comparar dos a dos el colesterol final de cada dieta mediante la sustración, los autores muestran las diferencias y sus errores estándar.

Resultados

En el primer experimento los autores observaron que se produjo una gran variabilidad dentro del grupo experimental y además en el grupo de bajo consumo de grasa el aporte calórico fue netamente inferior (2661 Kcal frente a 2883 en el de oliva y 2862 en el de algodón) con la consiguiente pérdida de peso en el primero y ganancia en los otros. La consecuencia es que el colesterol fue más bajo en la dieta pobre en grasa pero no solo atribuible a la composición de la dieta. Esto les sirvió para mejorar los experimentos F, H y J dentro del mismo estudio.

En el experimento F se observa que la dieta con mantequilla resulta en un colesterol significativamente más alto que la dieta baja en grasa o la dieta con aceite de algodón. La diferencia entre estas dos últimas no es significativa así como al diferencia entre la dieta rica en mantequilla y la de la casa.

En el experimento H se observa que la dieta de la casa produce un colesterol significativamente más alto que la baja en grasa, que la de aceite de algodón o la de aceite de maíz. No hay diferencias entre dieta con aceite de algodón o baja en grasa pero es más bajo el colesterol cuando se compara cualquiera de estas dietas con la baja en grasa. El aceite de coco produce un colesterol más alto que la dieta de la casa.

En el experimento J la dieta con mantequilla produce un colesterol significativamente más alto que con aceite de oliva o con aceite de maíz o dieta pobre en grasa. No hay diferencias con la dieta de la casa. Al comparar el aceite de maíz bien con el de oliva o con el de algodón, se observa que estos dos producen un colesterol más alto, notablemente más alto con el de oliva aunque las diferencias entre este aceite y el de algodón no alcanzan significación. Sin embargo, sí produce más colesterol el aceite de oliva que el de sardinas lo mismo que este último eleva más el colesterol que el de maíz. Las diferencias entre el aceite de girasol y el de maíz son las menos notables.

En el examen de las lipoproteinas se observa que los cambios en el colesterol se producen en la fracción beta.

Discusión

Los autores señalan que ya se sabía "con certeza que una reducción aguda del contenido de grasa en la dieta produce una caída rápida del colesterol en la sangre". Efectivamente, Keys ya había demostrado que

una dieta a base de arroz y fruta produce en 2 semanas un descenso del 30% del colesterol en personas que seguían una dieta americana ordinaria con carne y mantequilla abundante.

Con el experimento C se vio que sustituir arroz o fruta por aceite de oliva o algodón eleva el colesterol, pero no alcanza el valor de la dieta ordinaria. De ello se deduce, según los autores, que es la cantidad de grasa según este experimento, no el tipo. Por eso en el experimento F elevaron la cantidad de grasa añadida a 100 gramos y al compararla con la dieta en la que se añade mantequilla, se ve que el tipo de grasa sí importa.

Los autores comentan que ya se habían dado cuenta otros de que el aceite de maíz deprimía el colesterol mientras el de coco no lo hacía, por lo que dado que el primero es insaturado, el colesterol puede ser inversamente proporcional a la cantidad de insaturado. Entonces se proponía que el colesterol se elevaba cuando faltaban aceites esenciales, tipo linoléico, el principal en el de maíz. Sin embargo, tal como comentan los autores, también los aceites marinos producen un descenso del colesterol y no tienen aceites esenciales.

En este estudio cuando se da aceite de algodón, más rico en linoléico y más insaturado que el de maíz, se produce un colesterol más alto que el que se obtiene con una dieta con aceite de maíz y sube aún más si el que se usa es aceite de sardina.

Los autores concluyen que el colesterol depende de los ácidos grasos saturados, de los ácidos grasos que denominan "di- ethenoid" que son ácidos grasos que contienen dos dobles enlaces o de los acidos grasos poli- insaturados y un factor X del aceite de maíz. Añaden que no se sabe qué hacen los "mono-ethenoid", con un solo doble enlace o monoinsaturados, como el de oliva.

Como limitación del estudio reconocen que los tiempos de las dietas son cortos, aunque en algunos casos se siguió la dieta 6 meses sin grandes cambios, y que pueden ser otros nutrientes los que afecten, pero no se ha examinado.

Conclusiones

El colesterol sérico responde a las diferentes grasas siguiendo el principio de que las saturadas lo elevan y los poliinsaturadas lo deprimen pero ni el grado de instauración ni el contenido de linoléico explican los resultados. Por otro lado, se observa que el aceite de coco eleva menos el colesterol de lo que se podría predecir de su grado de saturación y el de sardina produce menos descenso que el grado de instauración predice. Y finalmente, el aceite de maíz deprime en un grado más alto que puede explicar su composición.

Laboratory of Physiological Hygiene, University of Minnesota, Minneapolis, and The Hastings State Hospital, Hastings, Minnesota The Journal of Nutrition. 1957; 10;62:421-444

Comentario

Este grupo de experimentos sirvió para sentar la relación entre ácidos grasos de la dieta y colesterol sérico. Ese mismo año publican esta relación como una fórmula[1] que corrigen unos años más tarde[2]. En la definitiva, a los ácidos grasos saturados se les asigna una potencia en el incremento del colesterol que es el doble del descenso que producen los insaturados; el colesterol de la dieta tiene un papel menor y no se contempla el de los monoinsaturados.

Como consecuencia de este estudio y otros que iban en la misma dirección, Ancel y Margaret Keys realizan las primeras recomendaciones dietéticas en 1959 para prevenir la enfermedad cardiovascular. En resumen son: procurar no engordar, si lo está, bajar el peso; restringir las grasas saturadas: ovino, bovino, cerdo, salchichas, margarina, cualquier grasa sólida y lácteos; usar aceites vegetales mejor que grasa sólida y procurar que las grasas sean como máximo el 30% de las calorías. Favorecer vegetales frescos, frutas y lácteos bajos en grasa; evitar la sal y los azúcares refinados; además recomiendan realizar ejercicio, ser moderado en el consumo de cigarrillos y alcohol, evitar el estrés laboral y acudir al médico regularmente[3].

Hay dos mitos que parece que se deducen de los estudios de este grupo. El primero es la satanización del aceite de oliva. Es cierto que afirman que no pueden asignar a los aceites monoinsaturados un papel en la producción de colesterol sérico, pero en las recomendaciones que hace Keys no se menciona este aceite. El que el aceite de oliva no fuera promovido entonces se debe a que se conocía, a través del estudio Framingham la relación entre colesterol sérico e infarto de miocardio pero no se había investigado el papel de las fracciones del colesterol. La afirmación de que los monoinsaturados no modifican el colesterol sigue siendo correcta hoy; lo que ocurre es que estos aceites hacen descender el HDL, que hoy se sabe es cardioprotectora. De todas formas, la fracción beta, que es la que hoy se denomina LDL, más baja en los experimentos del grupo de Keys se obtiene con aceite de girasol, 20 miligramos más baja que con aceite de oliva. Tampoco, si se hubiera examinado la relación entre esta lipoproteína y enfermedad coronaria, habría entonces argumentos para recomendar con más énfasis aceite de oliva.

El segundo mito es el de la margarina. En este estudio no se examina. Pero en las recomendaciones de Keys se propone no emplearla.

El estudio que se ha comentado aquí se puede considerar un ensayo clínico abierto donde no hay aleatorización. Comparado con las exigencias de hoy día, en él no hay criterios de inclusión y exclusión, no encontramos un consentimiento informado ni una aprobación por un comité de ética, algo que sería difícil hoy día con enfermos mentales.

Tampoco se especifica la diferencia que se quiere encontrar ni hay un diseño del tamaño de la muestra, ni proponen el tipo de análisis que van a realizar y cuando lo hacen no lo realizan por intención de tratar.

Sin embargo, el texto nos permite saber con bastante seguridad cómo se han desarrollado los experimentos y en general estaríamos capacitados para reproducirlos siguiendo las indicaciones. Es por tanto una buena investigación aunque desde el punto de vista moral sea reprobable hacer estudios con personas que no pueden o no se les solicita su participación voluntaria.

El matrimonio Keys estaba en los años 50 del siglo pasado realizando el conocido estudio Seven Countries. Entonces les había llamado la atención la baja mortalidad coronaria en los países mediterráneos. Así explicaba Ancel Keys su primera experiencia en Nápoles en 1952, a donde había llegado dejando atrás el frío y la nieve de Estrasburgo: comimos minestrone casera...pasta de todo tipo acompañada de salsa de tomate, algo de queso...pan en abundancia, pero sin mantequilla...muchos vegetales frescos, modestas cantidades de carne o pescado quizá dos veces por semana...y algo de vino tinto...de postre siempre fruta...[4]. Estaban reconociendo la dieta mediterránea, si bien no reconoce todavía el aceite de oliva. En 2013 sabemos más sobre esta dieta. En un ensayo clínico realizado en Cataluña[5] comparan en 7447 sujetos con riesgo coronario, pero sin enfermedad, una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra virgen,

una dieta mediterránea suplementada con frutos secos y una dieta control en la que aconsejaban reducir la cantidad de grasa. El resultado es que las dos dietas mediterráneas producen una descenso de los acontecimiento cardiovasculares mayores del 30%. La importancia de este estudio lo resalta el New York Times del 26 de febrero en 2013 diciendo que con él se prueba de manera incontrovertible que la dieta mediterránea protege de la enfermedad cardiovascular. Un largo recorrido desde que Keys los sugiriera y empezara a aportar pruebas.

Bibliografía

[1] Keys A Anderson JT, Grande F. Prediction of serum- cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. By . The Lancet, Volume 273:959-66.

[2] Grande F, Anderson Jt. Prediction of serum cholesterol changes caused by dietary fat in man. Minn Med. 1964;47:645-52.

[3] Keys A, Keys M. Eat Well and Stay Well. New York, Doubleday, 1959. Citado por. Klemm, R.D.W US Food & Nutrition Policies:The Actors, Structures & Instruments. Disponible en http:// ocw.jhsph.edu/ courses/ FoodNutritionPolicy/ PDFs/ Lecture2.pdf

[4] Keys A, Keys M. Eat Well and Stay Well. The Mediterranean way. New York, Doubleday, 1975. Citado por Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. Am J Clin Nutr 1995;65; 1313s-20s

[5] Estruch R, Ros E, Salas- Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet NEJM February 25, 2013DOI: 10.1056/ NEJMoa1200303

Palabras clave: Colesterol, Dieta, Grasa, Metabolismo lipídico

Selección de informes » Tecnologías terapéuticas. No quirúrgicas. Medicamentos

Miglustat (Zavesca®) para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I

25/03/2013

Antecedentes

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad lisosómica rara de herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones del gen beta- glucosidasa ácida que dan lugar a la acumulación de glucocerebrósidos en los lisosomas de los macrófagos, causando, entre otras alteraciones, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas. En Cataluña hay 51 pacientes con EG. Se definen tres tipos de EG según la presencia o ausencia y gravedad de la afectación neurológica, el tipo I es la forma más frecuente (90%) y no suele presentar afectación neurológica.

El miglustat (Zavesca ®) es un inhibidor reversible de la glucosilceramida sintasa que reduce la síntesis de glucocerebrósidos. Está aprobado para pacientes con EG tipo I leve o moderada que no deseen o no puedan recibir tratamiento de sustitución enzimática (TSE) y para pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Niemann- Pick tipo C.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia del miglustat en pacientes con diagnóstico confirmado de EG tipo I.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010.

Resultados

Los datos principales de eficacia y seguridad del miglustat en pacientes con EG tipo I provienen de tres estudios, dos de ellos no comparativos y un estudio abierto aleatorizado que compara el miglustat solo frente a TSE solo o combinado con miglustat, todos ellos tienen un riesgo elevado de sesgo.

Los resultados del estudio piloto (n = 22) muestran que el miglustat disminuye la organomegalia y aumenta la concentración de hemoglobina y el recuento de plaquetas a dosis de 100 mg. tres veces al día (vía oral) después de doce meses de tratamiento. Comparativamente se obtienen mejores resultados con la dosis aprobada de 100 mg. tres veces al día que con dosis de 50 mg. tres veces al día.

Los beneficios del miglustat como tratamiento de mantenimiento en pacientes con TSE previo (n = 36) son muy limitados. De acuerdo con ellos, el miglustat contribuiría a disminuir la organomegalia pero no mostraría efectos sobre el recuento de plaquetas y la actividad de la quitotriosidasa. Los datos del mismo estudio sugerirían también que el tratamiento con miglustat en monoterapia sería menos eficaz que el tratamiento con TSE según los revisores de la Agencia Europea del Medicamento.

Se han observado eventos adversos de tipo neurológico, incluyendo neuropatía periférica, alteraciones cognitivas y temblores en pacientes tratados con miglustat. Asimismo, es frecuente la aparición de diarrea y otros problemas gastrointestinales relacionados con la estructura molecular del miglustat. Estos son controlables con el control de la dieta.

No se dispone de datos de coste- efectividad del miglustat en la población de estudio. El coste del tratamiento con miglustat es inferior al del TSE.

Conclusiones

El miglustat fue aprobado en condiciones excepcionales en pacientes que no pueden o no desean recibir TSE. Este

hecho reconoce que los datos disponibles, si bien indicativos de actividad en el contexto analizado, son también muy limitados en el momento de la aprobación. Actualmente se están realizando estudios para completar esta información.

Referencia

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Miglustat (Zavesca®) per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I. Barcelona: Agència d? Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

ver informe completo

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher tipo I, Miglustat

Selección de informes » Tecnologías terapéuticas. No quirúrgicas. Medicamentos

Tratamiento de sustitución enzimática para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I

25/03/2013

Antecedentes

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad lisosomal rara de herencia autosómica recesiva. Está causada por mutaciones del gen beta- glucosidasa ácida (GBA) que dan lugar a la acumulación de glucocerebrósido en los lisosomas de los macrófagos causando, entre otras, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas. Se definen tres tipos de EG según la presencia o ausencia y gravedad de la afectación neurológica, el tipo I es la forma más frecuente (90%) y no suele presentar afectación neurológica. En Cataluña hay 51 pacientes con EG.

La imiglucerasa (Cerezyme®) es un análogo, producido por tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, de la enzima humana GBA y obtuvo la autorización de comercialización de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como tratamiento de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con EG tipo I en el año 1997. La indicación se extendió a pacientes con EG tipo III sin manifestaciones neurológicas en el año 2002.

La velaglucerasa (Vpriv®) es una glicoproteína con idéntica secuencia de aminoácidos que la enzima humana GBA. Fue aprobada en 2010 para el tratamiento a largo plazo en pacientes con EG tipo I.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la imiglucerasa y la velaglucerasa alfa comparadas con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de EG tipo I.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010 para la velaglucerasa y hasta enero de 2011 para la imiglucerasa. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Los datos principales de eficacia de la imiglucerasa y la velaglucerasa provienen de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, doble ciego y multicéntricos de no inferioridad. El estudio piloto de la imiglucerasa (n=30) se considera de baja calidad, aunque hay que considerar la posibilidad de sesgo en la descripción de los resultados (*outcome reporting bias*) ya que los datos fueron publicados en 1995. El estudio de la velaglucerasa (n=35) es un estudio con riesgo moderado de sesgo.

Los resultados disponibles confirman que la eficacia a los nueve meses de la imiglucerasa y la velaglucerasa es comparable a la de los respectivos comparadores y que aumentan de forma similar la concentración de hemoglobina en sangre y el recuento plaquetario, y disminuyen el volumen hepático y esplénico. Los resultados de los estudios de apoyo están en concordancia con los estudios pivotales. Los datos de calidad de vida y enfermedad ósea obtenidos en estudios de apoyo de la imiglucerasa y velaglucerasa indican una mejora en ambas variables, aunque fueron variables secundarias y con una muestra limitada.

Según los investigadores, los perfiles de seguridad de la imiglucerasa y la velaglucerasa son similares a los de sus comparadores. Excepto por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada observada, no se han identificado efectos adversos inesperados en los ensayos clínicos con velaglucerasa. Tampoco se ha descrito ningún efecto adverso inesperado durante los ensayos clínicos con imiglucerasa. Durante los estudios pivotales no se observó ninguna pérdida por años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) acontecimientos adversos ni se registró ninguna muerte.

En ambos estudios pivotales parece que tanto la imiglucerasa como la velaglucerasa presentaron menos anticuerpos IgG contra glucocerebrosidasa que su comparador.

No se dispone de datos de coste- efectividad de la administración de la velaglucerasa en pacientes con EG tipo I. Se ha identificado una revisión sistemática sobre el coste- efectividad del TSE (imiglucerasa/ alglucerasa) para la EG en que se estimó un AVAC de £ 391.000, variable según la gravedad de la enfermedad.

Conclusiones

Los resultados disponibles confirman la eficacia y seguridad de la imiglucerasa y la velaglucerasa como TSE en pacientes con EG tipo I. Aun así, no queda clara la significación clínica de la variable principal utilizada: aumento de hemoglobina. Asimismo, otras variables como la calidad de vida o la enfermedad ósea habrían sido más apropiadas como variable principal de los estudios.

Referencia

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Tractament de substitució enzimàtica per a pacients amb malaltia de Gaucher tipus I. Barcelona: Agència d? Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

ver informe completo

Palabras clave: Enfermedad Gaucher I, Imiglucerasa, Tratamiento de sustitución enzimática, Velaglucerasa

Selección de informes » Tecnologías terapéuticas. No quirúrgicas. Medicamentos

Agalsidasa alfa (Replagal®) y agalsidasa beta (Fabrazyme®) para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry

25/03/2013

Antecedentes

La enfermedad de Fabry es una enfermedad por depósito lisosómico, hereditaria, causada por mutaciones del gen de alfa- galactosidasa A (a- Gal A), que provoca la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos no metabolizados, especialmente globotriaosilceramida (GL3), en las paredes de los vasos sanguíneos y la musculatura lisa. Afecta principalmente a hombres, pero se han descrito también casos graves en mujeres.

La esperanza de vida de las personas afectadas es de, aproximadamente, 48 años. Los principales órganos afectados son los riñones, el corazón, el sistema nervioso y la piel. Históricamente, en la mayoría de los casos, la muerte se producía por enfermedad renal terminal. Desde la aparición del tratamiento de sustitución enzimática y la aplicación de procedimientos de diálisis y el trasplante renal, otras causas principales de muerte son de origen cardiológico o cerebral.

La agalsidasa alfa (Replagal®) y la agalsidasa beta (Fabrazyme®) son fármacos huérfanos análogos del a- Galo A aprobados para el tratamiento de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry. Ambos están disponibles en Europa desde el año 2001.

Objetivos

Analizar la evidencia disponible sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la agalsidasa alfa y agalsidasa beta comparada con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes con Enfermedad de Fabry.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Se han identificado 6 ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento de sustitución enzimática (TSE): 2 comparan agalsidasa alfa con placebo, otros 2 agalsidasa beta con placebo y los 2 últimos comparan ambas moléculas entre sí. Los seguimientos son variables con resultados desde las 24 semanas a los 54 meses. Los pacientes tratados con agalsidasa alfa recibieron dosis de 0,2 mg/ kg cada 2 semanas en todos los estudios. La dosis de agalsidasa beta fue de 1 mg/ kg cada 2 semanas en todos los estudios excepto en uno donde la dosis fue de 0,2 mg/ kg cada 2 semanas.

Los resultados más relevantes de eficacia indican que la agalsidasa alfa disminuye el dolor neuropático de máxima intensidad comparado con placebo y los depósitos cardíacos de GL3 (esta comparación no fue significativa); y que, la agalsidasa beta por su parte, reduce los depósitos renales de GL3 a la vez que pospone el tiempo de aparición del primer acontecimiento renal, cardiaco, cerebrovascular o muerte comparado con placebo (la segunda comparación sólo fue significativa en análisis por protocolo). Por otro lado, se observa como el principal beneficio del TSE es la estabilización de la sintomatología, especialmente a nivel renal. No se observaron diferencias relevantes de eficacia entre la agalsidasa alfa y la agalsidasa beta, pero deben tenerse en cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios y la relevancia de las variables analizadas.

Los efectos adversos más frecuentes en relación a estos medicamentos fueron los relacionados con la infusión, observándose buena tolerancia a ambos en pacientes con enfermedad de Fabry.

Los datos de coste- efectividad publicados son limitados con estimaciones por encima de los 175.000 $ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en el caso más favorable.

Conclusiones

Globalmente se observa que no existen grandes diferencias de eficacia entre la agalsidasa alfa y la algasidasa beta y que ambas moléculas estabilizarían la progresión de la enfermedad, especialmente a nivel renal.

Algunos pacientes que reciben agalsidasa alfa y agalsidasa beta presentan acontecimientos adversos relacionados con la infusión, fácilmente controlables.

El coste anual del tratamiento con agalsidasa alfa y agalsidasa beta es elevado y las estimaciones de coste- efectividad son superiores a 175.000 $ por AVAC en el caso más favorable.

Referencia

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Agalsidasa alfa (Replagal®) i agalsidasa beta (Fabrazyme®) per al tractament de pacients amb malaltia de Fabry. Barcelona: Agència d? Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

ver informe completo

Palabras clave: Agalsidasa alfa, Agalsidasa beta, Eficacia, Eficiencia, Enfermedad de Fabry, Seguridad

Selección de informes » Tecnologías terapéuticas. No quirúrgicas. Medicamentos

Idebenona (Sovrima®) para el tratamiento de la ataxia de Friedreich

25/03/2013

Antecedentes

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad degenerativa hereditaria que afecta principalmente al sistema nervioso (la médula espinal y los nervios periféricos), así como el corazón y el páncreas. Es la ataxia hereditaria más frecuente, con una prevalencia de 1 caso por cada 50.000 personas, y con un patrón autosómico recesivo. El 85% de los pacientes son homocigotos, aunque existen casos de enfermedad en heterocigotos. Se trata de una enfermedad rara que, en Cataluña, afecta actualmente a unos 140 pacientes.

Clásicamente, la AF se ha relacionado con la acumulación de hierro en el interior de las mitocondrias y la formación de radicales libres. La mayoría de casos se atribuyen a la pérdida de función del gen de la frataxina del cromosoma 9q132. La frataxina es una proteína mitocondrial que parece tener una función antioxidante. Su expresión, especialmente elevada en los tejidos implicados en la AF, aumenta las defensas antioxidantes de la célula a través de la activación de la glutatión- peroxidasa y de tioles reducidos. Comparados con controles sanos, los pacientes con AF presenten alteración de los antioxidantes enzimáticos.

Las manifestaciones clínicas más habituales son alteraciones neurológicas, miocardiopatía y diabetes mellitus. Casi todos los pacientes presentan ataxia en las cuatro extremidades y alteraciones de la marcha a partir de los 5 años de vida, si bien pueden presentarse

antes. La principal manifestación cardiaca son las arritmias y las complicaciones de la miocardiopatía, que son causa frecuente de muerte, a menudo en torno a los 30-40 años de edad. El tipo de afectación, la gravedad y el momento de la presentación dependen de la mutación concreta en cada paciente y del número de expansiones del trinucleótido GAA en el gen de la frataxina (a mayor número de expansiones, más manifestaciones, mayor gravedad y aparición más precoz).

No existe en la actualidad ningún tratamiento farmacológico específico que corrija el defecto causante de la AF, si bien, tradicionalmente, en respuesta a la hipótesis del estrés oxidativo, se han administrado agentes antioxidantes como la idebenona, el coenzima Q10 o la vitamina E. La idebenona (Sovrima®) es una benzoquinona de estructura similar al coenzima Q10. Es un potente antioxidante que se une al oxígeno de los radicales libres y favorece el flujo de electrones en la cadena de transferencia de electrones en la síntesis de ATP. Fue designada como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2004, y recibió una opinión negativa de comercialización en 2008 por parte del Comité de Medicamentos de Uso en Humanos (CHMP) de la EMA a causa, principalmente, de la falta de evidencia respecto a su eficacia en el tratamiento de la AF (decisión ratificada meses más tarde). En España se utiliza en uso compasivo para a la indicación de AF, y se obtiene como medicación extranjera a través del Ministerio de Sanidad.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y la seguridad de la idebenona comparada con cualquier alternativa de tratamiento, incluido el placebo, en pacientes con AF.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta julio de 2011. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios

de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Los datos principales de eficacia y seguridad de la idebenona en pacientes con AF provienen de 11 estudios (4 estudios comparativos y 7 estudios no comparativos).

Resultados

Los beneficios de la idebenona en el tratamiento de la AF han sido investigados principalmente en estudios no comparativos que, por tanto, aporten una evidencia de baja calidad. Existen dos ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad que son la principal fuente de evidencia sobre su eficacia. Existen también 2 ensayos anteriores llevados a cabo con un número reducido de pacientes, y, por ello, con mayor riesgo de sesgo. Los estudios de mayor calidad evalúan el tratamiento durante tiempos de seguimiento cortos, que no superan los 12 meses. Los datos de seguimiento a más largo plazo (7 años) proceden de estudios con un alto riesgo de sesgo. El rango de edad de los pacientes estudiados es muy amplio, e incluye niños, adultos y ancianos. Aun así, existe una falta de representatividad de la población adulta y geriátrica en los estudios comparativos.

Los resultados de los estudios en cuanto a la eficacia son heterogéneos, principalmente aquellos relacionados con las variables cardiológicas y neurológicas. La mejoría y la estabilización observadas en algunos parámetros de funcionalidad cardíaca proviene principalmente de estudios no comparativos, mientras que en el principal estudio clínico no se observan diferencias respecto al placebo. En todo caso, se trata de variables intermedias, lo que dificulta su interpretación clínica en términos de resultados en salud.

Con respecto a la seguridad, el tratamiento con idebenona se considera, en general, seguro y bien tolerado. Los efectos adversos más habituales son las alteraciones del trato gastrointestinal. Se han descrito casos aislados de neutropenia, elevación de las transaminasas y taquicardia.

Conclusiones

Los resultados descritos en relación con las variables principales de eficacia (funcionalidad cardiológica y neurológica) son discordantes entre estudios, y no permiten extraer conclusiones. La evidencia disponible en la literatura permite establecer la seguridad de idebenona, pero no permite demostrar su eficacia en el tratamiento de la AF, de manera que en la actualidad sólo se recomendaría su uso en el contexto de un ensayo clínico.

Referencia

Gómez D, Paladio N. Idebenona per al tractament de l? atàxia de Friedreich. Barcelona: Agència d? Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

ver informe completo

Palabras clave: Ataxia de Friedreich, Eficacia, Ensayo clínico, Idebenona, Revisión de la evidencia

Actualizaciones de guías de práctica clínica

Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (Guiasalud)

25/03/2013

Introducción

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro adquirido que afecta a más de un dominio cognitivo, que representa un declinar respecto a un nivel previo y que es lo bastante grave para afectar al funcionamiento personal y social. En la mayoría de los casos se añaden síntomas conductuales y psicológicos.

Todos los estudios epidemiológicos han confirmado que la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de una demencia; de manera que tanto la prevalencia como la incidencia prácticamente se duplican cada 5 años a partir de los 65 años de edad.Diferentes revisiones sistemáticas (RS) sobre estudios epidemiológicos realizados en Europa han concluido que la prevalencia de la demencia (porcentaje de personas enfermas dentro de la población en un momento dado) oscila entre el 5-10% entre la población de más de 65 años y que existen unos 5 millones de personas enfermas.Existe también coincidencia en que la enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente (60-70% de los casos, seguida de la demencia vascular 12,5-25%).

En España, los estudios epidemiológicos en la población de más de 65 años han mostrado cifras de prevalencia que oscilan entre el 5-14,9% y en el grupo de más de 70 años entre el 9-17,2%. Éstos son datos relevantes para la sociedad española, ya que es una de las que más envejecen en el mundo debido al incremento de la esperanza de vida provocado por el espectacular avance social, económico y sanitario experimentado en los últimos 50 años.

Si se calcula una prevalencia intermedia del 7%, puede concluirse que en España existen aproximadamente entre 500.000 y 750.000 personas con demencia. A estas cifras habría que sumar los casos de demencia de inicio presenil de la que no disponemos de estudios epidemiológicos en España, y que son muy escasos en Europa.

El impacto de la demencia se produce directamente sobre la persona enferma, pero tiene una enorme repercusión sobre su entorno social y causa un gran daño moral, físico y económico sobre el núcleo familiar. En este sentido la demencia debe ser abordada como una verdadera enfermedad de la familia y una enfermedad de la sociedad. La atención a las personas con demencia y a sus familiares exige un abordaje multidisciplinar, con participación activa de todas los profesionales implicados; debe ser integrada y debe garantizar el *continuum asistencial* de manera que la participación de cada profesional y recurso se adapte a las necesidades cambiantes de pacientes y personas cuidadoras en cada fase evolutiva de la enfermedad.

La norma debe ser el intercambio coordinado, flexible y eficaz de conocimientos y de recursos entre profesionales del ámbito sociosanitario, puesto a disposición de personas enfermas y sus cuidadoras. Disponer de elementos de consulta común (como puede ser esta guía) puede ayudar enormemente a este trabajo coordinado.

Población diana: esta GPC se centra en la atención integral de personas afectadas por demencia, sea cual sea la edad de inicio de su proceso, a sus familiares y cuidadores. Se incluyen los menores de 65 años por tener manifestaciones clínicas diferentes y una importante repercusión social.

Ámbito de actuación: Sistema Nacional de Salud (SNS) español

Niveles asistenciales: atención primaria, hospitalaria y sociosanitaria.

Áreas clínicas: prevención, detección, diagnóstico, consejo genético, tratamiento farmacológico y no farmacológico, pronóstico, recursos sociosanitarios y ayudas, seguimiento y atención al final de la vida.

Cuidadores familiares y profesionales: información y formación de la persona cuidadora, la persona cuidadora coterapeuta, necesidades y cargas de la persona cuidadora, cuidar a quien cuida. tiempo libre y asociacionismo.

Otras áreas: aspectos legales y éticos, y consideraciones relativas

Intervenciones: tratamiento farmacológico, no farmacológico y patología concomitante. Curas paliativas en la demencia y acompañamiento en la etapa final de la vida. Medidas generales. Formación de personas cuidadoras y estrategias de autoayuda.

La GPC NO incluye: Demencias secundarias a déficit de vitamina B12 e hidrocefalia normotensiva. Demencias asociadas a enfermedades infecciosas: VIH, infecciones virales o bacterias.

Objetivo

Elaborar una GPC basada en la evidencia sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias con un alcance de ámbito nacional que ofrezca ? recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica? integrando de manera coordinada los diferentes dispositivos sanitarios del SNS implicados

A lo largo del documento se responderán preguntas relacionadas con los siguientes apartados

Definición y clasificación de las demencias

- ¿Qué es la demencia?
- ¿Cuál es la incidencia y prevalencia de la demencia?
- ¿Cómo se clasifica la demencia?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la demencia?
- ¿Cuál es el curso evolutivo natural de las demencias?

Fisiopatología y factores de riesgo de las demencias

- ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de las demencias degenerativas?
- ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de las demencias vasculares?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo de las demencias?

Tratamiento

- ¿Se puede hacer prevención primaria de la demencia?

Estudio genético en demencias

- ¿Cuándo está indicado realizar análisis genéticos para identificar mutaciones patogénicas en pacientes con demencia?
- ¿Cuándo está indicado realizar un análisis genético predictivo en sujetos asintomáticos?

Diagnóstico de las demencias

- ¿Cómo se diagnostica la demencia?

Actuaciones de los diferentes niveles asistenciales

- ¿Qué son y cómo se clasifican los niveles asistenciales?
- ¿Cuál es la función de la atención primaria en la atención integral de la demencia?
- ¿Se debe realizar un cribado de la demencia en población general?
- ¿Qué son los equipos de atención especializada en el abordaje de la demencia (EAED) y cuál es su función?
- ¿Cuál es la función de la red sociosanitaria en el abordaje integral de la demencia?
- ¿Qué función tienen los servicios de salud mental en la atención de la demencia?
- ¿Qué son los servicios sociales y qué función tienen en la atención de las personas con demencia?
- ¿Cómo debe ser la coordinación y la garantía de continuidad asistencial entre los diferentes niveles asistenciales en la atención a las demencias?

Tratamiento de la demencia

Medidas generales

- ¿Cuándo y cómo debe informarse del diagnóstico de demencia al paciente y a su familia?
- ¿Qué contenido básico debe tener la información al paciente y su familia?

Tratamiento farmacológico específico de la demencia

- *Enfermedad de Alzheimer*
- *Demencia asociada a enfermedad de Parkinson*
- *Demencia por cuerpos de Lewy*
- *Degeneración lobular frontotemporal*
- *Demencia vascular*

Otros tratamientos farmacológicos

- ¿Existen otros tipos de fármacos eficaces en las manifestaciones cognitivas y funcionales de las personas afectadas de algún tipo de demencia?

Tratamiento no farmacológico de las demencias:

Intervención o estimulación cognitiva

- ¿Qué es la intervención o estimulación cognitiva?
- ¿Qué tipos de intervención cognitiva existen?
- ¿Son eficaces los programas de intervención cognitiva en la demencia?
- En pacientes con enfermedad de Alzheimer, ¿son eficaces los programas de intervención cognitiva computarizada?, ¿Los programas de intervención cognitiva están indicados en sujetos analfabetos o en pacientes con limitaciones sensoriales severas?, ¿Son recomendables las intervenciones cognitivas individuales?

Programas de intervención sobre las actividades de la vida diaria

- ¿En qué consisten los programas de intervención sobre las actividades de la vida diaria en los pacientes con demencia?
- ¿Los programas de intervención sobre las actividades de la vida diaria mejoran la funcionalidad de las personas con demencia?.

Programas de actividad física

- ¿Son eficaces los programas de actividad física para mejorar o estabilizar las funciones cognitivas y capacidad funcional de los pacientes afectados de demencia?

Otros tratamientos no farmacológicos

- ¿Existen otros tratamientos no farmacológicos que sean eficaces en las manifestaciones cognitivas, funcionales, motoras y/ o calidad de vida de las demencias?

Seguridad de los tratamientos no farmacológicos

- ¿Los tratamientos no farmacológicos utilizados en la demencia pueden tener efectos nocivos?

Tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

- ¿Qué entendemos por síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD)?
- ¿Por qué son importantes los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia?
- ¿Cómo se puede cuantificar la intensidad y frecuencia de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia?
- ¿En qué momento de la evolución de la demencia aparecen los SCPD?
- ¿Existen SCPD que sean característicos de algunos tipos de demencia?
- ¿Cuáles son las medidas no farmacológicas indicadas en cada síntoma conductual y psicológico en la demencia?
- ¿Cuáles son las recomendaciones generales sobre el tratamiento farmacológico de los SCPD?
- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico óptimo para cada síntoma conductual y psicológico de la demencia?
- ¿Cuáles son los efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos utilizados en el control de los SCPD?
- ¿Cuál es la eficacia al combinar el tratamiento farmacológico y no farmacológico para tratar los síntomas conductuales y psicológicos en la demencia leve, moderada y grave?
- ¿Cuáles son las recomendaciones más eficaces para evitar SCPD en un paciente afecto de demencia?
- ¿Cómo deben tratarse los SCPD de difícil control ambulatorio?
- ¿Cuáles son las actitudes que debe reunir el cuidador para abordar al paciente con síntomas conductuales y psicológicos?

Tratamientos alternativos en las demencias

- ¿Hay medicamentos tradicionales a base de plantas y suplementos alimenticios que se hayan demostrado útiles en el tratamiento de la demencia?
- ¿Cómo se ha de evaluar en la práctica clínica la respuesta al tratamiento de la demencia?

La persona cuidadora

- ¿Qué se entiende por persona cuidadora principal de personas con demencia?
- ¿Las características de quienes cuidan son las mismas para las personas con diferentes tipos de demencia?
- ¿Qué repercusiones tiene sobre quien cuida, la atención a una persona con demencia?
- ¿Qué escalas son útiles para evaluar la sobrecarga de quien cuida?
- ¿Existen intervenciones eficaces para prevenir la sobrecarga de quien cuida?
- ¿Existen intervenciones eficaces para tratar la sobrecarga de estas personas?
- ¿Qué son los grupos de ayuda mutua (GAM)?
- ¿Qué beneficios se obtienen al participar en los GAM?
- ¿En qué casos es necesario realizar un tratamiento psicológico?
- ¿Qué son las asociaciones de familiares de personas afectadas de demencia y qué papel desempeñan en el abordaje integral de la demencia?
- ¿Cuál debe ser la relación entre las asociaciones y la red pública sanitaria y social?

Demencia de inicio precoz o presenil

- ¿El proceso diagnóstico en personas con demencia de inicio precoz ha de ser diferente de quien inicia la enfermedad después de los 65 años?
- ¿Hay diferencias en el tratamiento farmacológico de una persona con demencia de inicio precoz y el de una persona con demencia de inicio tardío?
- ¿Hay diferencias en el impacto y repercusión psicológica, social, familiar, laboral y económica entre el grupo de personas diagnosticadas de demencia de inicio precoz, respecto al grupo de personas con demencia de inicio tardío?
- ¿Qué recursos sanitarios y sociosanitarios precisan las personas con demencia de inicio precoz?

Ética y aspectos legales en las demencias

Maltrato a las personas con demencia

- ¿Qué se entiende por maltrato a las personas que padecen demencia?
- ¿Cuál es la frecuencia y cuáles los factores de riesgo del maltrato en la demencia?
- ¿Cuáles son las estrategias de intervención para detectar un caso de maltrato?
- ¿Cuál debe ser la actuación del profesional cuando se detecta un caso de maltrato?
- ¿Cuáles son los recursos sociales para abordar el maltrato?

Voluntades anticipades

Valoración de competencias

- ¿Existen instrumentos específicamente diseñados para evaluar la competencia de quien padece demencia?
- ¿Cómo se evalúan las competencias específicas: permiso de conducir, permiso de armas y participación en ensayos clínicos?
- ¿Cuáles son las indicaciones para iniciar el proceso legal de incapacitación de una persona con demencia?

Aspectos de protección legal de la persona enferma

- ¿En qué consiste la incapacitación legal?
- ¿Qué tipo de protección legal existe para la persona enferma?
- ¿Qué es la tutela?

Contemplación de la persona enferma

- ¿Cuáles son las indicaciones de la contención farmacológica y/ o psicológica?
- ¿Cuáles son las indicaciones de la contención física?
- ¿Cuáles son los aspectos éticos y legales de la contención?
- ¿Cuáles son las indicaciones de efectuar un ingreso involuntario y cuál es el proceso que hay que seguir?

Atención a la persona con demencia avanzada y en la etapa final de la vida

- ¿Qué criterios definen una situación avanzada y terminal con pronóstico de vida limitado en el enfermo afectado de demencia?
- ¿Es posible determinar, en una persona con demencia avanzada en la fase final de la vida, si su supervivencia va a ser inferior a 6 meses?
- ¿Cuándo se deben iniciar los cuidados paliativos en las personas afectadas de demencia?
- ¿Cuáles son los recursos sanitarios más adecuados para atender a la persona afectada de demencia en la etapa final de la vida?
- ¿Cómo se identifican y se manejan las manifestaciones clínicas y las necesidades de las personas con demencia y de sus cuidadores en la fase avanzada y terminal de la enfermedad?
- ¿Cómo se puede diferenciar un empeoramiento debido a la evolución natural de la enfermedad del producido por un proceso concomitante potencialmente reversible?
- ¿Cuáles son los objetivos de la atención a las personas con demencia en fase terminal?
- ¿Qué medidas extraordinarias o de rango mayor deberían ser cuestionadas en la atención a pacientes con demencia avanzada?
- ¿Qué medidas terapéuticas de rango intermedio deberían ser cuestionadas en la atención a pacientes con demencia avanzada?
- ¿Cuáles son las normativas legales y los principios éticos relativos a la comunicación con las personas con demencia avanzada y con su familia en la fase final de la vida?
- ¿En qué casos se recomienda realizar el estudio neuropatológico post mórtem?

Divulgación, formación e investigación en la atención a las personas con demencia

ver informe completo

Palabras clave: Demencias, Enfermedad de Alzheimer, Personas cuidadoras

Breves » Tecnologías terapéuticas. No quirúrgicas. Medicamentos

Efectividad del Eculizumab para el tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (IECS)

Junio 2012

Leer más

Palabras clave: Eculizumab, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Rituximab para el tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica (IECS)

Febrero 2012

Leer más

Palabras clave: Púrpura Trombocitopénica Inmune Crónica, Rituximab

eFlow® (nebulizador de membrana vibrante) para el tratamiento de la fibrosis quística (IECS)

Febrero 2012

Leer más

Palabras clave: eFlow®, Fibrosis quística, Nebulizador de membrana vibrante

Breves

Tamizaje combinado para el diagnóstico precoz de anomalías cromosómicas durante el primer trimestre del embarazo (IECS)

Junio 2012

Leer más

Palabras clave: Diagnóstico precoz de anomalías cromosómicas, Primer trimestre embarazo, Tamizaje combinado

Breves » Tecnologías organizativas. Organización de unidades y servicios

Recursos Asistenciales y de Investigación en Enfermedades Raras Ubicados en la Comunidad de Madrid (AETS)

Abril 2012

Leer más

Palabras clave: Comunidad de Madrid, Enfermedades raras, Recursos asistenciales, Recursos de investigación

Breves » Tecnologías organizativas. Transmisión de información

Capacidades y Oportunidades de Innovación en TIC para Alzheimer (AETS)

Octubre 2012

Leer más

Breves » Gestión del conocimiento y calidad. Guías de práctica clínica

Guía nacional de práctica clínica para el control del cáncer de próstata localizado (KCE)

Enero 2013. Publicación en inglés y sumario en francés

Leer más

Palabras clave: Controles periódicos, Neoplasia de próstata, Prostatectomía

Breves » Gestión del conocimiento y calidad. Medicina basada en la evidencia

Valor de las pruebas de rutina: hemograma completo, electrolitos, urea y pruebas de función pulmonar antes de la cirugía electiva en pacientes sin indicación clínica aparente y en subgrupos de pacientes con comorbilidad: una revisión sistemática coste efectividad (NETSCC)

Diciembre 2012. Publicación en inglés

Leer más

Palabras clave: Pruebas de rutina, Revisión coste- efectividad, Revisión sistemática

Revisión sistemática, meta- análisis y modelos económicos de las estrategias para el diagnóstico de sospecha de síndrome coronario agudo (NETSCC)

Enero 2013. Publicación en inglés

Leer más

Palabras clave: Meta- análisis, Modelo económico, Revisión sistemática, Síndrome coronario agudo

Breves » Gestión del conocimiento y calidad. Otras

Cirugía ambulatoria- base de conocimientos (HAS)

Abril 2012. Publicación en francés

Leer más

Palabras clave: Cirugía ambulatoria

Cirugía ambulatoria: herramientas de desarrollo (HAS)

Diciembre 2011. Publicación en francés

Leer más

Palabras clave: Cirugía ambulatoria

e- notas de evaluación