

# Hablemos de...

## Investigación biomédica en España.

### El hospital universitario como núcleo de la investigación clínica traslacional

AGUSTÍN ALBILLOS-MARTÍNEZ

Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Departamento de Medicina, Unidad I+D asociada al Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), Universidad de Alcalá, Madrid, España.



#### Puntos clave

- El aumento de la inversión y las políticas científicas han hecho posible el desarrollo que ha experimentado la investigación biomédica española en las últimas décadas.
- Un problema pendiente es la brecha que existe entre la práctica médica en el Sistema Nacional de Salud y la investigación biomédica.
- La investigación clínica traslacional persigue convertir el conocimiento generado por la ciencia biomédica básica en nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.
- La medicina moderna requiere un abordaje multidisciplinario de los problemas médicos y un cambio en la organización sanitaria que facilite la interacción entre investigadores básicos y clínicos.
- El hospital universitario es el ámbito idóneo para que interaccionen científicos básicos y médicos clínicos. Para poder constituirse en centros de investigación clínica traslacional, los hospitales universitarios españoles deben sufrir una profunda reforma en su organización y en su política de recursos humanos.

La investigación biomédica (IB) ha experimentado en España un notable desarrollo en las 2 últimas décadas, lo que ha permitido iniciar la andadura desde la mera utilización clínica de los avances alcanzados en otros países hasta la consecución de logros científicos propios. Este artículo contiene un conjunto de reflexiones sobre el ámbito y la relevancia estratégica de la IB en España y enuncia algunos de los problemas que afectan a la estructura de nuestro sistema

científico. La medicina traslacional se plantea ya como una exigencia por una sociedad que demanda una transferencia rápida del conocimiento biológico a la mejora en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades que afectan a los ciudadanos. Esta medicina moderna requiere un tratamiento multidisciplinario de los problemas y un cambio en la organización sanitaria que faciliten la integración en los hospitales universitarios de investigadores básicos y clínicos.

## Objetivo e importancia de la investigación biomédica

El objetivo general de la IB es ampliar nuestro conocimiento del funcionamiento del ser humano con el fin de incrementar nuestra calidad y expectativa de vida. Para alcanzar este objetivo, la IB utiliza como instrumento los sistemas de salud y la industria farmacéutica y biotecnológica. Los ámbitos comprendidos bajo el término genérico de IB son varios: *a)* el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares de funcionamiento del ser humano en el estado de salud y enfermedad (investigación básica); *b)* el estudio de las manifestaciones, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades (investigación clínica); *c)* la frecuencia, los factores de riesgo y el impacto en la salud pública de las enfermedades (investigación epidemiológica), y *d)* el desarrollo de tecnologías orientadas al diagnóstico y al tratamiento médicos (investigación biotecnológica). La investigación traslacional o de transferencia es quizá la vertiente más relevante de la IB y consiste en trasladar rápidamente los avances en el conocimiento biológico fundamental para perfec-

El incremento de nuestra competitividad en Investigación + Desarrollo + innovación en biomedicina es necesario por razones de convergencia con la Unión Europea, liderazgo científico y tecnológico, e interés público y económico.

La sociedad demanda una transferencia rápida del saber biológico fundamental a la práctica clínica (investigación traslacional). Su desarrollo exige crear estructuras multidisciplinarias que posibiliten el intercambio de conocimientos y tecnologías entre investigadores básicos y clínicos.

cionar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las enfermedades.

La sociedad debe concienciarse de que —y hacerlo también es una obligación de los científicos— invertir en ciencia es hacerlo en desarrollo, productividad y calidad de vida. La sociedad sólo adquirirá conciencia de la trascendencia de la IB cuando seamos capaces de realizar una transferencia y una aplicación rápida a la práctica clínica de los nuevos desarrollos tecnológicos y terapéuticos. Así, la IB es un instrumento clave para conseguir una atención sanitaria de calidad. Aun considerando el crecimiento que ha experimentado en los últimos años, España necesita expandir y consolidar su sistema de ciencia hasta converger con la Unión Europea (UE) y alcanzar un grado científico y tecnológico comparable al de otros países de nuestro entorno, con los que compartimos un grado similar de desarrollo socioeconómico. La IB posee también un evidente interés empresarial e industrial y, de hecho, en los países desarrollados, las empresas farmacéuticas y biotecnológicas conforman uno de los sectores económicos más activos.

## Organización de la investigación biomédica en España

### Instrumentos de gestión de la investigación biomédica en España

El Estado español dispone de 3 instrumentos para gestionar la IB: los Planes Nacionales de Investigación, las entidades financiadoras y la agencia de evaluación, alrededor de los que se ha organizado nuestro sistema de ciencia. El instrumento utilizado por el Estado para planificar y gestionar la IB ha sido los Planes Nacionales de Investigación, que han permitido la financiación regular de los grupos de investigación mediante proyectos adjudicados en régimen competitivo y evaluados por pares. Las entidades financiadoras nacionales han sido, en el último cuatrienio, el Ministerio de Ciencia y Tecnología (actualmente Ministerio de Educación) a través del Plan Nacional de Biomedicina y del Programa de Promoción General del Conocimiento) y el Fondo de Investigación Sanitaria, dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo). A estas fuentes, hay que sumar los programas financiados por las comunidades autónomas, de características, dimensiones y continuidad variables. En este sistema, la agencia de evaluación, ANEP,

responsable de la evaluación objetiva, independiente y bajo criterios de calidad de los proyectos de investigación, desempeña un papel clave.

El desarrollo de nuestro sistema de IB requiere asegurar un funcionamiento estable, coordinado y riguroso de las entidades financiadoras y de la ANEP. La fusión, o en su defecto la estrecha coordinación, de las 2 entidades financiadoras de la IB facilitaría poder establecer objetivos estratégicos y líneas prioritarias, evitaría redundancias y mejoraría la planificación mejor de las convocatorias periódicas de solicitud de proyectos.

### Centros y personal de investigación

El progreso experimentado por la IB en España ha sido posible gracias al aumento en la inversión en Investigación + Desarrollo + innovación (I+D+i), que se ha multiplicado por seis en los últimos 20 años. La mayor parte de la IB española se lleva a cabo en los organismos públicos de investigación (OPI), esencialmente representados por los centros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y las universidades. También se investiga, si bien menos de lo que sería deseable, en los hospitales y en la industria. La amplia red de hospitales públicos de que disponemos contrasta con la escasa IB que en ellos

El sector público, representado por los centros del CSIC, las universidades y, en menor medida, por los hospitales, financian la mayor parte de la investigación biomédica en España, y la participación de la industria es escasa.

Nuestro sistema científico dispone de un número significativo de investigadores y de grupos de calidad contrastada, pero se encuentra cada vez más atomizado. En España, el número de investigadores, el tamaño y la financiación media de los grupos de investigación y el apoyo tecnológico y administrativo que reciben es menor que el del resto de países desarrollados.

se realiza. Asimismo, es escasa la inversión de la empresa española en Investigación + Desarrollo (I+D), que apenas alcanza el 0,5% del producto interior bruto frente al promedio europeo, que es del 1,2%. Otra cuestión relevante es la progresiva regionalización y diversificación de los centros de investigación y su heterogénea dependencia orgánica como resultado de la transferencia a las comunidades autónomas de la enseñanza universitaria y de la sanidad. La política de selección de personal investigador es uno de los aspectos más singulares del sistema científico español. Al llevarse a cabo la IB española en su mayor parte en centros públicos, la mayoría de los investigadores principales de los grupos son funcionarios, cuya selección se rige por las reglas de la función pública y su retribución y promoción no depende de la productividad científica, sino de criterios de antigüedad y de carga docente. De forma particularmente evidente en la universidad, el sistema presenta el lastre de la endogamia, y es impermeable al exterior e incluso a otros investigadores ajenos a un departamento concreto. Son necesarias fórmulas de retribución variable que incrementen los grados salariales de los científicos de calidad, y crear vías de contratación de personal laboral ordinario. Junto a ello, es necesario establecer un marco de carrera profesional, que defina las fórmulas y los baremos para integrar en el sistema a los investigadores que hayan finalizado las distintas etapas formativas, y favorecer la movilidad de personal investigador entre los hospitales, las universidades y otros OPI.

Si bien el aumento de la inversión y las políticas científicas en los 2 últimos decenios han dado como resultado que haya un número significativo de investigadores y de grupos de investigación de calidad contrastada, estamos todavía lejos de alcanzar los estándares de los países desarrollados. En comparación con otros países de la UE, España dispone de un número menor de investigadores (3,7 por millar de habitantes frente a un promedio de 5,1 en la UE y de 7,4 en Estados Unidos), los grupos de investigación son de tamaño más reducido y en su mayoría se encuentran adscritos al sector público, la representación del sector industrial es simbólica, la financiación media de los proyectos es de inferior cuantía y el apoyo tecnológico y administrativo de los grupos es notablemente menor. Aunque nuestra producción científica ha crecido hasta ocupar el quinto puesto en la UE, la mayoría de las publicaciones continúan siendo de impacto medio y

Diversas circunstancias entorpecen el progreso de la investigación biomédica en España: la escasa inversión, la insuficiente coordinación entre las administraciones, la inadecuada política de selección y consolidación de personal investigador y la disociación entre el sistema sanitario y las tareas de Investigación + Desarrollo en biomedicina.

bajo. A la asignación insuficiente de recursos se une la ausencia de una política científica integradora, capaz de definir las líneas de investigación prioritarias. El resultado es la atomización de nuestro sistema de ciencia con un panorama en el que abundan los grupos con recursos, rendimiento y competitividad escasos.

Un aspecto esencial para corregir estos defectos es definir los objetivos estratégicos y las líneas prioritarias de investigación, tanto en el ámbito del Estado como de los OPI. El Estado ha de incentivar a los centros

científicos que ejecuten programas temáticos definidos, dispongan de tecnologías básicas de carácter horizontal y en los que la coordinación entre grupos de trabajo complementarios permita alcanzar resultados competitivos. El propio concepto de grupo de investigación está siendo redefinido para conformar estructuras multidisciplinares, que integren la actividad de grupos de menor tamaño, potencien las complementariedades científicas y tecnológicas y dispongan de un capital humano y tecnológico que les posibilite afrontar objetivos ambiciosos. Evitar la atomización del sistema y posibilitar la fusión y competitividad de los grupos requiere identificar los grupos de excelencia actuales y los grupos complementarios potenciales, incentivar su integración, establecer objetivos científicos y tecnológicos en los centros y dictar políticas de movilidad de investigadores y de grupos.

### Financiación empresarial de la investigación biomédica

Otro aspecto característico de la IB en España es la escasa contribución de la empresa a la investigación realizada en las universidades y en otros centros públicos. El capital empresarial financia menos de un tercio de la IB que en ellos se realiza, frente a los dos tercios del promedio de la UE. En España, la industria farmacéutica es un sector razonablemente consolidado (aunque sus inversiones en I+D deberían incrementarse), mientras que el sector de productos y equipos médicos se encuentra alejado de los estándares europeos. Ello ha generado una situación de dependencia con el exterior en lo referente a equipos complejos de alto nivel tecnológico. Atraer recursos privados a la IB requiere aplicar incentivos fiscales y otras medidas, como la instalación de laboratorios mixtos en los parques científicos y el apoyo a la creación de nuevas empresas de biotecnología.

## Hospital universitario como núcleo de la investigación clínica traslacional

Los avances en el conocimiento biológico fundamental, alcanzado en las últimas décadas del siglo XX, han propiciado una profunda transformación de la práctica de la medicina. La sociedad demanda una rápida traslación del conocimiento biológico básico a la práctica clínica. La investigación traslacional, como nueva disciplina, requiere formación y recursos específicos, actualmente inexistentes en la mayor parte de los laboratorios básicos y servicios clínicos de España. Junto a ello, la asistencia médica también se ha visto influida

por el cambio experimentado por el paradigma médico en el último cuarto de siglo, desde una práctica basada en las diferencias estadísticas entre grandes grupos de pacientes hasta una medicina individualizada y multidisciplinaria.

Es difícil que la investigación traslacional se lleve a cabo en los departamentos básicos de investigación, que carecen de una experiencia apropiada en investigación clínica y de centros hospitalarios donde realizarla. Su desarrollo requiere crear estructuras multi e interdisciplinares, que posibiliten

las interfases e integren a los investigadores y las metodologías de las ciencias básicas y las clínicas. Para ello, es necesario crear institutos y centros destinados a la investigación traslacional, reorganizar la asistencia hospitalaria y mejorar la formación en investigación de los profesionales de las ciencias de la salud. El hospital universitario reúne las características para nuclear la investigación traslacional, y permitir el acercamiento entre la asistencia y la investigación básica. Pese a que España dispone de una excelente red de hospitales públicos, hay una separación casi absoluta entre el Sistema Nacional de Salud (SNS) y las tareas de I+D en biomedicina. Esto ocurre a pesar de que la mayoría de los grandes hospitales públicos son universitarios y participan activamente en la docencia médica pregraduada, y de que la docencia médica posgraduada depende totalmente del SNS. Las posibles razones que justifican esta desconexión entre IB y asistencia en nuestros hospitales son múltiples y, entre otras, podríamos citar: la alta presión asistencial, que las gerencias contemplan como el único producto del hospital; la ausencia de carrera profesional en los médicos y la falta de inclusión de la IB como mérito para la promoción; la rigidez del sistema de contratación de personal en los hospitales; la carencia de contenidos en investigación de los programas de enseñanza médica pre y posgraduada; la falta de vinculación de los servicios hospitalarios con los centros de IB de las universidades y del CSIC; el insuficiente apoyo tecnológico y administrativo a la IB

**El hospital universitario ha de abordar armónicamente el conocimiento biológico fundamental, el desarrollo tecnológico y la práctica clínica para constituirse en núcleo de la medicina traslacional. Con este fin, los hospitales deben reorganizar la asistencia sanitaria y asociarse a institutos científicos multidisciplinarios.**

**La desconexión que hay en España entre la investigación biomédica y la asistencia sanitaria se debe, en parte, a la falta de consideración de la investigación como producto hospitalario y mérito de promoción profesional, a la carencia de contenidos de investigación de los programas de enseñanza de pre y posgrado y a la ausencia de vinculación de la mayoría de los hospitales con los centros de investigación biomédica fundamental.**

**La reforma de la política de personal investigador en España requiere definir la carrera profesional de los investigadores biomédicos y de los profesionales del Sistema Nacional de Salud, establecer fórmulas que faciliten la incorporación estable de los investigadores al sistema de ciencia y favorecer la movilidad del personal entre los centros públicos de investigación.**

en los hospitales, y la ausencia de instrumentos jurídicos que permitan gestionar con autonomía los fondos destinados a la IB en los centros hospitalarios.

La organización hospitalaria debe transformarse profundamente para afrontar el reto de la investigación traslacional. Los responsables hospitalarios han de concienciarse de que la IB es también un producto hospitalario. Es esencial desarrollar la carrera profesional e incluir en su baremo la formación y la trayectoria en IB. Se requiere esfuerzo e imaginación para incorporar médicos con mayor dedicación a la investigación e investigadores a tiempo completo en las unidades asistenciales de los hospitales. Los centros hospitalarios deben potenciar las unidades de apoyo y de gestión de la investigación con infraestructuras comunes. Además, los hospitales han de establecer convenios de cooperación con los centros de IB existentes en las universidades y en el CSIC, tal y como legisla el Real Decreto 339/2004 sobre acreditación de institutos de investigación sanitaria. Estas propuestas sólo tendrán éxito si se acompañan de un cambio en la política de los recursos humanos: definir la carrera profesional tanto de los investigadores biomédicos como de los profesionales del SNS, facilitar la incorporación progresiva de los médicos a las tareas de la IB y favorecer la movilidad de los profesionales entre los hospitales y los OPI.

## Bibliografía general



- Artells Herrero JJ. Estrategia y asignación de recursos en la investigación biomédica. *Gac Sanit.* 2000;14:391-7.
- Espinosa de los Monteros J, Díaz V, Toribio MA, Rodríguez Farré E, Larraga V, Conde J, et al. La investigación biomédica en España (I). Evaluación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) a través de los proyectos de investigación financiados en el período 1988-1995 a instituciones sanitarias asistenciales (hospitales). *Med Clin (Barc).* 1999;112:182-97.
- Espinosa de los Monteros J, Díaz V, Toribio MA, Rodríguez Farré E, Larraga V, Conde J, et al. La investigación biomédica en España (II). Evaluación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) a través de los proyectos de investigación financiados en el período 1988-1995 a centros de investigación, facultades y escuelas. *Med Clin (Barc).* 1999;112:225-35.
- Green M. Clinical research. *Br Med J.* 1992;305:1081-5.
- Horton B. From bench to bedside. Research makes the translational transition. *Nature.* 1999;402:213-5.
- Muñoz E. La investigación biomédica en España y sus circunstancias. En: Gutiérrez-Fuentes JA, Puerta JL, editores. Reflexiones sobre la Ciencia en España. Barcelona: Ars Médica; 2003. p. 203-24.
- Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007. Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. Madrid: Ministerio de Ciencia y Tecnología.
- Rodés J, Mayor F. La investigación biomédica básica y clínica en España. En: Gutiérrez-Fuentes JA, Puerta JL, editores. Reflexiones sobre la Ciencia en España. Barcelona: Ars Médica; 2003. p. 137-66.
- Rodés J, Trilla A. Fórmulas para la integración de la formación básica y clínica en Medicina. *Med Clin (Barc).* 1999;113:379-82.
- Rozman C, Rodés J. Métodos para promover la investigación biomédica en los hospitales universitarios. *Med Clin (Barc).* 2001;117:460-2.
- Sartor RB. Translational research: bridging the widening gap between basic and clinical research. *Gastroenterology.* 2003;124:1178.
- Smith R. Measuring the social impact of research. *Br Med J.* 2001;323:508.
- Zemlo TR, Garrison HH, Partridge NC, Ley TJ. The physician-scientist: career issues and challenges at the year 2000. *FASEB J.* 2000;14:221-30.

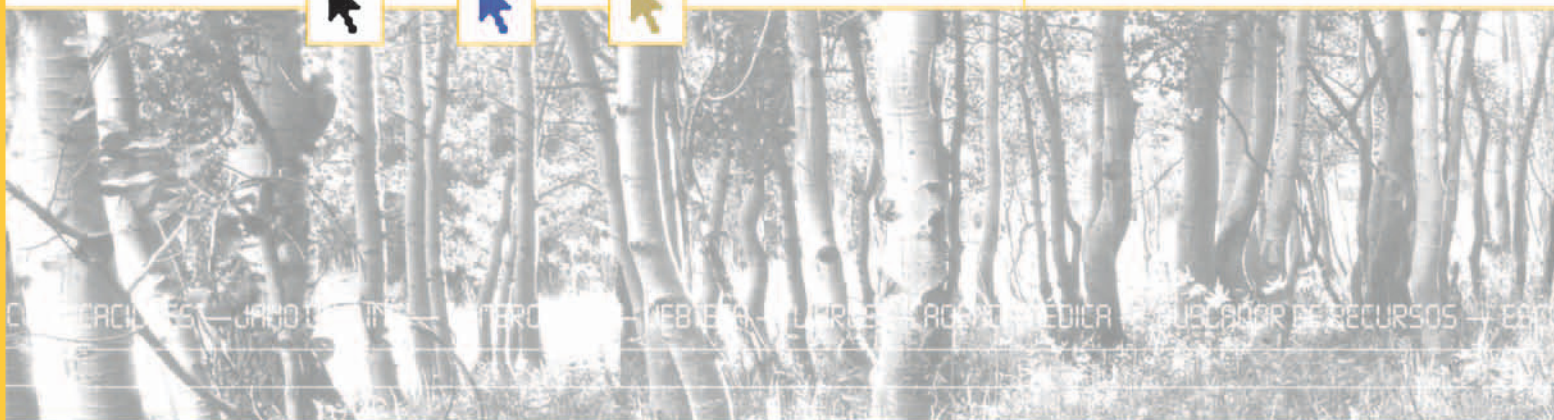
# CLICK



**PUBLICACIONES**



**JANO ON-LINE**



## **PUBLICACIONES**

Las publicaciones Doyma en versión on-line. Con opción de personalización.

## **JANO ON-LINE**

Las noticias más importantes relacionadas con sus áreas de interés.

## **HEMEROTECA**

Las publicaciones internacionales en sumarios categorizados y comentados.

## **WEBTECA**

La guía de recursos médicos imprescindible; bases de datos, compañías, organismos...

## Un mundo de servicios a su medida



**HEMEROTECA**



**WEBTECA**



**LIBROS**



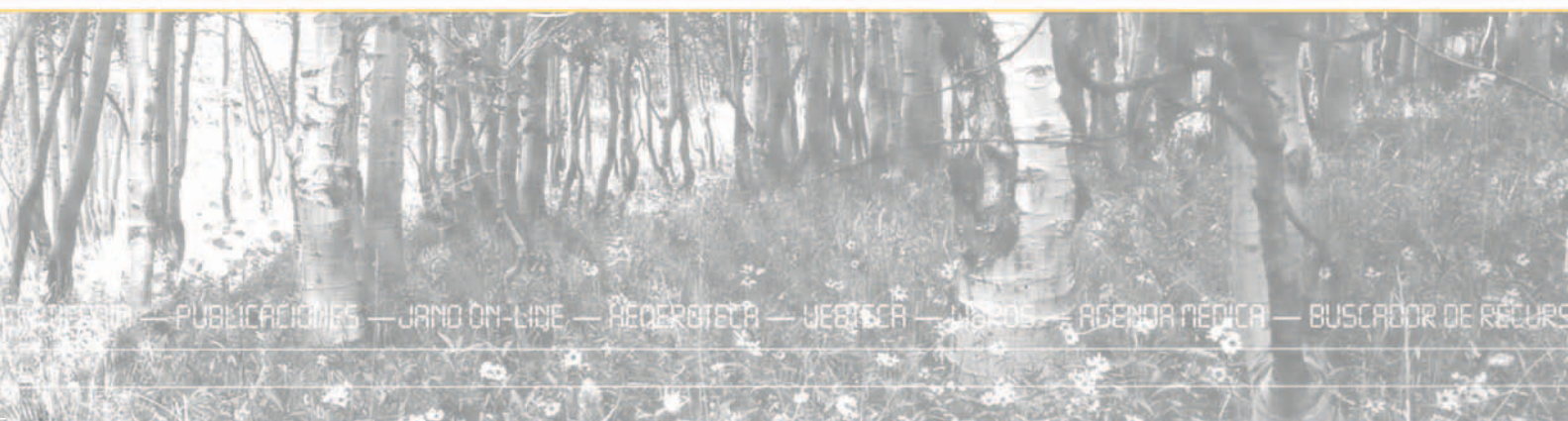
**AGENDA**



**BUSCADOR**



**ESCEPTICEMIA**



### **LIBROS**

Las últimas y más importantes novedades en el mundo editorial.

### **AGENDA MÉDICA**

Jornadas, congresos, becas, premios...

### **BUSCADOR**

La forma más fácil para encontrar los contenidos que le interesan en nuestra web.

### **ESCEPTICEMIA**

El escepticismo como punto de partida para analizar la relación entre medicina e Internet.

[www.doyma.es](http://www.doyma.es)



Líderes en gestión del conocimiento médico en castellano

# Programa de formación continuada con contenidos visuales y prácticos que le ahorrarán tiempo



## TODO VENTAJAS

- Es el programa oficial de formación continuada de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).
- Se presenta en formato multiplataforma. Hay una edición impresa y otra electrónica que utiliza todas las ventajas multimedia que ofrece internet. En esta última, los artículos son revisados y actualizados cada dos años.
- Cada uno de los números trata un tema monográfico de forma detallada. El resto de secciones están dirigidas a desarrollar revisiones de técnicas diagnósticas, actualizaciones de tratamientos, guías de manejo clínico, implicaciones clínicas de la investigación básica, temas de otras especialidades y artículos de opinión sobre temas candentes.
- Todos los artículos son tratados de forma atractiva, clara, cómoda y con una novedosa secuencia visual (cuadros de puntos clave, lectura rápida, bibliografías con indicadores específicos).
- PROGRAMA ACREDITADO.

## A QUIÉN VA DIRIGIDO

A todos los especialistas en gastroenterología, hepatología, aparato digestivo, internistas y médicos de familia que desean mejorar su competencia profesional a través de una formación continuada de la máxima calidad.

## COMPONENTES DE LA SUSCRIPCIÓN

- 6 números/año.
- Contenido adicional en internet (actualizaciones y revisiones cada dos años).
- Curso acreditado.
- CD.
- Privilegios Doyma 2005 (descuentos en artículos de informática, electrónica, libros, viajes).
- Sorteos.
- Área exclusiva del suscriptor en internet.

**MODALIDAD DE SUSCRIPCIÓN**  
Papel + On-line  
Sólo On-line

Infórmese de las ofertas vigentes en el teléfono **900 345 345** (llamada gratuita)

DOYMA

Su mejor fuente de consulta



# Nexium<sup>®</sup> mups<sup>®</sup>

esomeprazol

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** NEXIUM MUPS 20 mg comprimidos gastroresistentes. NEXIUM MUPS 40 mg comprimidos gastroresistentes. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene: 20 mg o 40 mg de esomeprazol (como sal de magnesio trihidrato). Para excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido gastroresistente: 20 mg: Comprimido recubierto con película de color rosa claro, biconvexo, oblongo, grabado con "20 mg" por una cara y  $\frac{1}{2}$  por la otra. 40 mg: Comprimido recubierto con película de color rosa, biconvexo, oblongo, grabado con "40 mg" por una cara y  $\frac{1}{2}$  por la otra. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Los comprimidos de NEXIUM MUPS están indicados en: **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):** tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo, control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas, tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). **En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori*** y cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*. **Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE:** cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE. Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo. **Posología y forma de administración:** Los comprimidos deberán tragarse enteros con la ayuda de líquido. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados. Para pacientes con dificultades para tragar, los comprimidos pueden también dispersarse en medio vaso de agua sin gas. No se deben utilizar otros líquidos, ya que podría disolverse el recubrimiento enterico. Remover hasta que los comprimidos se disgreguen y beber el líquido con los pellets inmediatamente o en el plazo de 30 minutos. Enjuagar el vaso llenándolo hasta la mitad con agua y beber. Los pellets no deben masticarse ni triturarse. Para pacientes que no pueden tragar, los comprimidos pueden dispersarse en agua sin gas y administrarse a través de una sonda gástrica. **Es importante que se compruebe cuidadosamente la idoneidad de la jeringa y de la sonda seleccionadas.** Ver apartado "Instrucciones de uso" para instrucciones de preparación y administración. **Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):** Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo: 40 mg una vez al día durante 4 semanas. Se recomienda un tratamiento adicional de 4 semanas para pacientes en los que la esofagitis no ha curado o que presentan síntomas persistentes. **Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas:** 20 mg una vez al día. **Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE):** 20 mg una vez al día en pacientes sin esofagitis. Si no se ha obtenido el control de los síntomas tras cuatro semanas, se deberá reconsiderar el tratamiento. Una vez que los síntomas se han resuelto, se puede obtener el control posterior de los mismos empleando un régimen a demanda tomando 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. **En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori*** y Cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *Helicobacter pylori* y Prevención de las recidivas de las úlceras pépticas en pacientes con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*. 20 mg de NEXIUM MUPS con 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina, todos dos veces al día durante 7 días. **Pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE:** Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE: La dosis habitual es de 20 mg una vez al día. La duración del tratamiento es de 4-8 semanas. Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo: 20 mg una vez al día. **Niños y adolescentes:** NEXIUM MUPS no debe ser utilizado en niños puesto que no se dispone de datos. **Función renal alterada:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. Debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa, dichos pacientes deben ser tratados con precaución. **Función hepática alterada:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática de leve a moderada. En pacientes con alteración hepática severa, no se debe exceder de una dosis máxima de 20 mg de NEXIUM MUPS. **Ancianos:** No se requiere ajuste de dosis en ancianos. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a esomeprazol, a benzimidazoles sustituidos o a cualquier otro componente de la formulación. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** En presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfgia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con NEXIUM MUPS puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico. Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año), deben ser objeto de un seguimiento regular. Se debe instruir a los pacientes en tratamiento a demanda para que contacten con su médico si la naturaleza de sus síntomas cambia. Cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda, se deben considerar las implicaciones en cuanto a interacciones con otros medicamentos, debido a la fluctuación de las concentraciones plasmáticas de esomeprazol. Ver apartado "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción". Cuando se prescribe esomeprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre fármacos para todos los componentes de la triple terapia. Claritromicina es un potente inhibidor de CYP3A4 y, por lo tanto, se deben considerar las contraindicaciones e interacciones de claritromicina cuando se utiliza la triple terapia en pacientes tratados concomitantemente con otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4, tales como cisaprida. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento. **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: Efectos de esomeprazol sobre la farmacocinética de otros fármacos:** La reducción de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol, puede aumentar o disminuir la absorción de fármacos si el mecanismo de absorción está influido por la acidez gástrica. Al igual que ocurre cuando se administran otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol. Esomeprazol inhibe CYP2C19, el principal enzima metabolizador de esomeprazol. Por tanto, cuando se combina esomeprazol con fármacos metabolizados por CYP2C19, tales como diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína, etc., pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y puede ser necesaria una reducción de dosis. Esto debe ser especialmente considerado cuando se prescribe esomeprazol para una terapia a demanda. La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol originó una disminución del 45% en el aclaramiento de diazepam, sustrato de CYP2C19. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se inicie o interrumpa el tratamiento con esomeprazol. En un ensayo clínico, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante se han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. Se recomienda una monitorización al inicio y al final del tratamiento concomitante. En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol originó un aumento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>), pero no produjo aumentos significativos en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado tras la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando se administró cisaprida en combinación con esomeprazol (ver también apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha demostrado que esomeprazol no presenta efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amoxicilina o quinidina. Durante los estudios a corto plazo que evaluaron la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib no se ha identificado ninguna interacción farmacocinética de interés clínico. **Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de esomeprazol:** Esomeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), originó una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol. No es necesario ajustar la dosis de

esomeprazol. **Embarazo y lactancia:** Para NEXIUM MUPS, los datos clínicos sobre embarazos expuestos son insuficientes. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal. Se debe tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas. Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres lactantes; en consecuencia, no se debe utilizar NEXIUM MUPS durante el periodo de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han observado efectos. **Reacciones adversas:** En el programa de ensayos clínicos para esomeprazol y tras la comercialización, se han identificado o sospechado las siguientes reacciones adversas al fármaco. En ninguna se demostró una relación con la dosis. **Frecuentes:** (>1/100, <1/10) Cefalea, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, estreñimiento. **Poco frecuentes:** (>1/1000, <1/100) Dematitis, prurito, urticaria, mareo, sequedad de boca. **Raras:** (>1/10000, <1/1000) Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, angioedema, reacción anafiláctica, aumento de los enzimas hepáticos, visión borrosa, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, mialgia. Las siguientes reacciones adversas se han observado con el racemato (omeprazol) y pueden producirse con esomeprazol: **Sistema nervioso central y periférico:** Parestesia, somnolencia, insomnio, vértigo. **Confusión mental reversible, agitación, agresividad, depresión y alucinaciones, predominantemente en pacientes gravemente enfermos.** **Endocrinas:** Ginecomastia. **Gastrointestinales:** Estomatitis y candidiasis gastrointestinal. **Hematológicas:** Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. **Hepáticas:** Encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática severa pre-existente; hepatitis con o sin ictericia, insuficiencia hepática. **Musculoesqueléticas:** Artralgia y debilidad muscular. **Dermatológicas:** Erupción, fotosensibilidad, necrosis epidérmica tóxica (NET), alopecia. **Otras:** Malestar. Reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, broncoespasmo y nefritis intersticial. Aumento de la sudoración, edema periférico, alteración del gusto e hiponatremia. **Sobredosis:** Hasta la fecha, existe una experiencia muy limitada con la ingestión de sobredosis de forma deliberada. Los síntomas descritos en conexión con 280 mg fueron síntomas gastrointestinales y debilidad. Dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no provocaron ninguna reacción. No se conoce antídoto específico. Esomeprazol se usa extensamente a las proteínas plasmáticas y, en consecuencia, no es fácilmente dializable. Como en cualquier caso de sobredosis, el tratamiento deberá ser sintomático y se deberán emplear medidas generales de soporte. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** Grupo Farmacoterapéutico: Inhibidor de la Bomba de Protones. Código ATC: A02B C05. Esomeprazol es el isómero-S de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal. Ambos isómeros de omeprazol, R y S, poseen una actividad farmacodinámica similar. **Lugar y mecanismo de acción:** Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canaliculos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPasa (la bomba de protones) e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada. **Efecto sobre la secreción ácida gástrica:** Tras la administración oral de 20 mg y 40 mg de esomeprazol, el inicio del efecto se produce en el plazo de una hora. Tras la administración repetida de 20 mg de esomeprazol una vez al día durante cinco días, la media de la secreción ácida máxima tras la estimulación con pentagastrina, determinada a las 6-7 horas de la administración en el quinto día, disminuye en un 90%. En pacientes sintomáticos con ERGE, después de cinco días de tratamiento oral con 20 mg y 40 mg de esomeprazol, se mantuvo un pH intragástrico superior a 4 durante un tiempo medio de 13 y 17 horas, respectivamente, durante las 24 horas. La proporción de pacientes en los que el pH intragástrico se mantiene por encima de 4 durante al menos 8, 12 y 16 horas fue del 76%, 54% y 24%, respectivamente, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con 20 mg de esomeprazol. Las proporciones correspondientes para esomeprazol 40 mg fueron del 97%, 92% y 56%. Empleando el AUC como parámetro surrogado de la concentración plasmática, se ha observado una relación entre la inhibición de la secreción ácida y la exposición. **Efectos terapéuticos de la inhibición ácida:** La curación de la esofagitis por reflujo con 40 mg de esomeprazol se produce en aproximadamente el 78% de pacientes tras cuatro semanas, y en el 93% después de ocho semanas. Un tratamiento de una semana con 20 mg de esomeprazol dos veces al día y los antiulceros apropiados, consigue la erradicación de *H. pylori* con éxito en aproximadamente el 90% de los pacientes. Tras el tratamiento de erradicación durante una semana, no es necesaria la monoterapia posterior con fármacos antisecretores para la cicatrización efectiva de la úlcera y la resolución de los síntomas en úlceras duodenales no complicadas. **Otros efectos relacionados con la inhibición ácida:** Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción ácida. Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, se ha observado, en algunos pacientes, un aumento en el número de células ECL, posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles. En dos estudios que emplearon ranitidina como comparador activo, NEXIUM MUPS mostró un mejor efecto en la cicatrización de las úlceras gástricas en pacientes tratados con AINE, incluyendo los AINE selectivos de la COX-2. En dos estudios que emplearon placebo como comparador, NEXIUM MUPS mostró un mejor efecto en la prevención de las úlceras gástricas y duodenales en pacientes tratados con AINE (de más de 60 años de edad y/o con úlcera previa), incluyendo los AINE selectivos de la COX-2. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Monestearato de glicerol 40-55, Hidroxipropil celulosa, Hipromelosa, Óxido de hierro (marrón-rojo, amarillo) (E 172), Estearato de magnesio, Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), dispersión al 30% Celulosa microcristalina, Parafina sintética, Macrogols, Polisorbato 80, Crospovidona, Estearil fumarato de sodio, Esferas de azúcar (sacarosa y almidón de maíz), Talco, Dióxido de titanio (E 171), Citrato de trietil. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. 2 años en las zonas climáticas III-IV. **Precauciones especiales de conservación:** Mantener el envase herméticamente cerrado (frasco). Conservar en el envase original (blister). No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Frasco de polietileno con un tapón de rosca de polipropileno a prueba de manipulación equipado con una cápsula desecante. Envase blister de aluminio. 20 mg, 40 mg: Frascos de 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) comprimidos. 20 mg, 40 mg: Blisters dispuestos en estuches y/o cartónajes de 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 100x1, 140 comprimidos. Los formatos que se comercializan en España son: NEXIUM MUPS 20 mg: Envase con 14 y 28 comprimidos acondicionados en blisters de aluminio, así como envase clínico de 100x1 comprimidos (dosis unitaria) acondicionados en blisters de aluminio. NEXIUM MUPS 40 mg: Envase con 14 y 28 comprimidos acondicionados en blisters de aluminio, así como envase clínico de 100x1 comprimidos (dosis unitaria) acondicionados en blisters de aluminio. **Instrucciones de uso: Administración a través de sonda gástrica:** 1. Introducir el comprimido en una jeringa apropiada y llenar la jeringa con aproximadamente 25 mL de agua y aproximadamente 5 mL de aire. Para algunas sondas, se requiere una dispersión en 50 mL de agua para evitar que los pellets obstruyan la sonda. 2. Agitar inmediatamente la jeringa durante aproximadamente 2 minutos para dispersar el comprimido. 3. Sujetar la jeringa con la punta hacia arriba y comprobar que la punta no se ha obstruido. 4. Conectar la jeringa a la sonda a la vez que se mantiene la posición anterior. 5. Agitar la jeringa y colocarla con la punta hacia abajo. Inyectar inmediatamente 5-10 mL en la sonda. Invertir la jeringa tras la inyección y agitar (la jeringa debe mantenerse con la punta hacia arriba para evitar que se obstruya la punta). 6. Volver a poner la jeringa con la punta hacia abajo e inyectar inmediatamente otros 5-10 mL en la sonda. Repetir este procedimiento hasta vaciar la jeringa. 7. Llenar la jeringa con 25 mL de agua y 5 mL de aire y repetir el paso 5 si fuera necesario para arrastrar cualquier sedimento que quede en la jeringa. Para algunas sondas, son necesarios 50 mL de agua. **TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION:** AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble. 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION.** NEXIUM MUPS 20 mg Comprimidos gastroresistentes: 63.437. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION.** 15 de Noviembre de 2000. **FECHA DE LA REVISION (PARCIAL) DEL TEXTO.** Noviembre de 2004. **REGIMEN DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION:** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACION DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Condiciones de prestación normales. **PRESENTACIONES Y PRECIOS:** NEXIUM MUPS 20 mg: Envase con 14 comprimidos (PVPIva: 19,63€) y 28 comprimidos (PVPIva: 36,90€); envase clínico de 100x1 comprimidos (dosis unitaria) (PVPIva: 101,58€). NEXIUM MUPS 40 mg: Envase con 14 comprimidos (PVPIva: 28,17€) y 28 comprimidos (PVPIva: 52,92€); envase clínico de 100x1 comprimidos (dosis unitaria) (PVPIva: 145,60€). **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 162 001.**

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Miner PB Jr, Katz PO, Chen Y. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616-2620.
2. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1729-1736.
3. Labenz J et al. Time to sustained heartburn resolution with standard doses of Esomeprazole, Pantoprazole, Lansoprazole and Omeprazole. *Gut* 2004; 53 (Suppl V) A104.



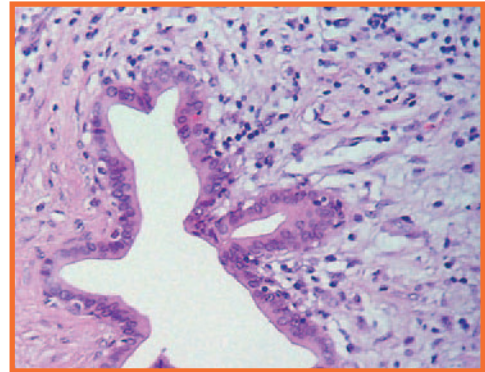
## **Actualización** **Inmunomoduladores en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Azatioprina / Mecaptopurina  
*Pilar Nos y Joaquín Hinojosa*

Metotrexato  
*Eduard Cabré-Gelada*

Ciclosporina y otros inmunomoduladores  
*Yago González-Lama*

Terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal  
*David Monfort-Miquel y Elena Ricard-Gómez*



### **Implicaciones clínicas de la investigación básica**

Estudio diagnóstico del paciente con hepatitis aguda  
*José Manuel Pérez-Moreno y José Aguilar-Reina*

### **El lugar en terapéutica de...**

Lugar en terapéutica de los bisfosfonatos en la osteopenia de los enfermos hepáticos  
*Núria Guañabens-Gay*



### **Revisión técnica diagnóstica**

Enteroscopia  
*Enric Brullet y Rafael Campo*

### **Ensayos clínicos y práctica clínica**

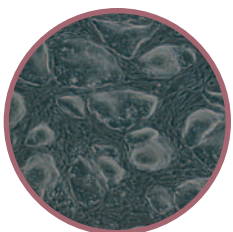
Tratamiento de la Hepatitis C en pacientes infectados por el VIH  
*Miriam Romero-Portales y Javier García-Samaniego*

### **Prevención de...**

Quimioprofilaxis de la poliposis adenomatosa familiar  
*Antoni Obrador*

### **Ventana a otras especialidades**

Tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca  
*José Antonio García-Robles y David Pascual-Hernández*



### **Hablemos de...**

Investigación en células madre: aplicaciones potenciales en gastroenterología y hepatología

*Alfredo Santana, Juan Antonio Reig, Enrique Roche, Néstor Vicente, M. Isabel Arribas, Beatriz Paredes, Patricia Ruíz y Bernat Soria*