

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA**

TESIS DOCTORAL

**Agentes alquilantes: Síntesis de ciclofosfamidias
vehiculizadas por azúcares y análisis de su
dispensación en la provincia de Badajoz, 2000-2007**

Memoria presentada por la licenciada Isidora Romero Martín,
para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Sevilla, septiembre de 2008

El trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis ha sido realizado por la licenciada en Farmacia Isidora Romero Martín bajo la dirección de:

Dr. Fernando Iglesias Guerra, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla.

Dr. José Manuel Vega Pérez, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Universidad de Sevilla.

Algunos de los resultados de esta Tesis han sido publicados en *Carbohydrate Research* **1998**, 308, 57-62 y *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3949-3956.

D. Fernando Iglesias Guerra y D. José Manuel Vega Pérez,
Profesores Titulares del Departamento de Química Orgánica y
Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Hacen constar:

Que Isidora Romero Martín ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral: “Agentes alquilantes: Síntesis de ciclofosfamidias vehiculizadas por azúcares y análisis de su dispensación en la provincia de Badajoz, 2000-2007” y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria, ha sido supervisada por nosotros y la encontramos conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Farmacia ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente en Sevilla, a 25 de septiembre de 2008,

Fdo.: Fernando Iglesias Guerra

Fdo.: José Manuel Vega Pérez

A mis seres más queridos

Por fin, finalizado el presente trabajo, no podría dejar de expresar en esta memoria mi especial gratitud hacia los directores de esta Tesis: D. Fernando Iglesias Guerra, al que este trabajo debe su rigor y exhaustividad. La que escribe no encontrará fácilmente un jefe tan incansable y con dotes tan innovadoras en las facetas tanto de profesor, como de investigador. Y a D José Manuel Vega Pérez, al que gracias a sus brillantes aportaciones e ideas continuas de mejora en las aulas y en el laboratorio, todo ello unido a su intuitivo sentido práctico y conciliador, posibilitará que esta Tesis Doctoral culmine en lectura.

Ambos han contribuido de manera decisiva a mi formación científica y a mi crecimiento como persona.

Por otra parte, quisiera agradecer a D. Juan A. Galbis Pérez, Director del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, por posibilitar y auspiciar la lectura de este trabajo, a D. Felipe Alcudia González, Catedrático del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, que podría decirse fue el verdadero artífice por el que inicié mi periplo como doctoranda y a D. Cecilio J. Venegas Fito, Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Badajoz, pues él como máximo representante de la institución colegial de la provincia, ha sido el depositario de los datos desarrollados en la segunda parte de este trabajo, que corrobora que la investigación y la ciencia muestran su valía cuando llegan al paciente.

| | Pag. |
|--|------|
| INDICE | 1 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2. PARTE I | |
| • ANTECEDENTES | 11 |
| – TERAPIA ANTICANCEROSA | 13 |
| – AGENTES ALQUILANTES. CICLOFOSFAMIDA | 26 |
| • SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN | 53 |
| – CICLOFOSFAMIDAS EN POSICIONES 2,3- DEL AZÚCAR | 55 |
| ▪ PREPARACIÓN DE PRECURSORES | 55 |
| ▪ PREPARACIÓN DE SUSTANCIAS FINALES | 56 |
| – CICLOFOSFAMIDAS EN GLICÓSIDO DEL AZÚCAR | 58 |
| ▪ PREPARACIÓN DE PRECURSORES | 58 |
| ▪ PREPARACIÓN DE SUSTANCIAS FINALES | 61 |
| – CICLOFOSFAMIDAS EN POSICIONES 4,6- DEL AZÚCAR | 61 |
| ▪ PREPARACIÓN DE PRECURSORES | 61 |
| ▪ PREPARACIÓN DE SUSTANCIAS FINALES | 62 |
| – DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS NUEVAS SUSTANCIAS | 63 |
| • PRUEBAS BIOLÓGICAS | 67 |
| – MATERIALES Y MÉTODOS | 69 |
| – PRODUCTOS EVALUADOS | 69 |
| – ENSAYO DE CITOTOXICIDAD | 70 |
| – ENSAYO DE INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO. ACTIVIDAD CITOSTÁTICA | 71 |
| – DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS | 74 |
| • PARTE EXPERIMENTAL | 77 |
| – MÉTODOS GENERALES | 79 |
| – NUEVAS SUSTANCIAS | 80 |
| 3. PARTE II | |
| • ANTECEDENTES | 117 |
| – PRESTACIÓN FARMACÉUTICA | 119 |
| ▪ PRESTACIÓN FARMACÉUTICA EN BADAJOZ | 125 |

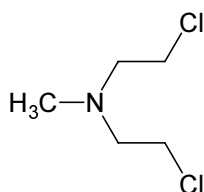
| | |
|---|-----|
| ▪ MÁRGENES DE LOS MEDICAMENTOS | 128 |
| – ORGANIZACIÓN FARMACÉUTICA COLEGIAL. | |
| CONCERTACIÓN | 131 |
| ▪ RECETA ELECTRÓNICA. MODELO RECETA ELECTRÓNICA DE EXTREMADURA | 133 |
| – SITUACIÓN DEMOGRÁFICA Y SANITARIA DE EXTREMADURA | 147 |
| ▪ PRESUPUESTO SANITARIO | 156 |
| – CÁNCER | 162 |
| ▪ SITUACIÓN GENERAL DE ESPAÑA | 162 |
| ▪ SITUACIÓN GENERAL EN EXTREMADURA (PICA) | 166 |
| ▪ EPIDEMIOLOGÍA EXTREMADURA/BADAJOS | 169 |
| ○ MORTALIDAD | 169 |
| ○ MORBILIDAD. INCIDENCIA Y PREVALENCIA | 180 |
| • MATERIALES Y MÉTODOS | 185 |
| – ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS | 187 |
| ▪ DISPENSACIÓN DE ENVASES. GRUPO L01A | 195 |
| ▪ DISPENSACIÓN POR mg DE PRINCIPIO ACTIVO. GRUPO L01A | 204 |
| – ESTUDIO ECONÓMICO | 210 |
| • RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 215 |
| 4. CONCLUSIONES | 231 |
| 5. BIBLIOGRAFÍA | 237 |
| ANEXOS | |
| • ESPECTROS | |
| • DATOS DE DISPENSACIÓN | |

1. INTRODUCCIÓN

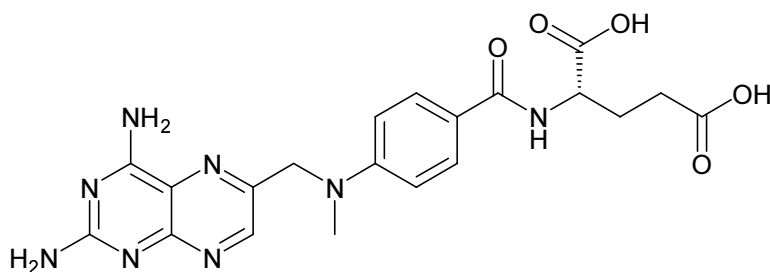
El cáncer es una enfermedad que prácticamente nació con la vida animal, prueba de ello, es que se han encontrado tumores en una docena de restos fósiles. El tumor más antiguo data de hace unos 300 millones de años, en un pez hallado en el Este de África con una pieza de tumor mandibular. El primer caso de una neoplasia ósea metastásica bien documentada corresponde al periodo Jurásico, en un dinosaurio *Allosaurus fragilis*, compatible con un condrosarcoma.¹

El primer cáncer encontrado en seres humanos fue determinado en Kenya, en la mandíbula de un espécimen de *homo erectus* compatible con Linfoma de Burkitt.²

Sin embargo, la quimioterapia anticancerosa es una disciplina reciente. El primer agente anticanceroso moderno fue descubierto durante la Segunda Guerra Mundial: se trataba de un agente alquilante con la estructura de la mostaza nitrogenada estándar, mecloroetamina:



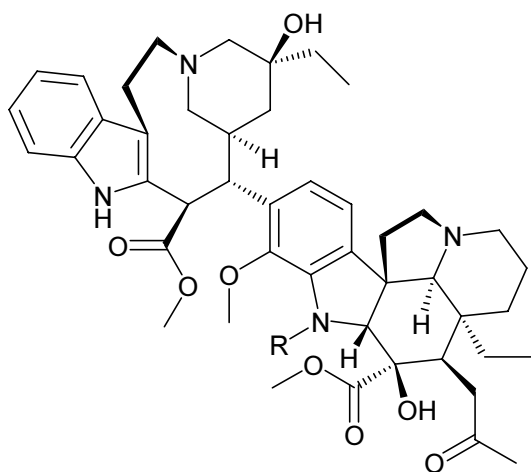
Fue utilizado por primera vez en 1942 en un paciente humano afectado por un linfoma. Los resultados fueron claros, pero la toxicidad muy importante.³ En el año 1947, Farber descubrió el Metotrexato, droga que bloquea un metabolito del ácido fólico que, a su vez, inhibe el desarrollo de la leucemia aguda. Era la primera vez que se lograba mejoría hematológica en pacientes con esa neoplasia, particularmente en niños. Esto fue considerado como una de las contribuciones más importantes de la época.⁴



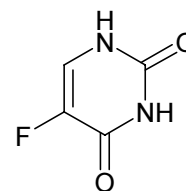
Metotrexato

La quimioterapia antineoplásica se introdujo a partir de la quinta década del siglo XX, desarrollándose diversas drogas en animales.⁵ Y es en esta década donde ocurren hechos importantes: Richard Doll estableció en el año 1950 la relación entre el tabaco y el cáncer. Es decir, hace 58 años que la humanidad sabe que el cigarrillo causa cáncer.⁶

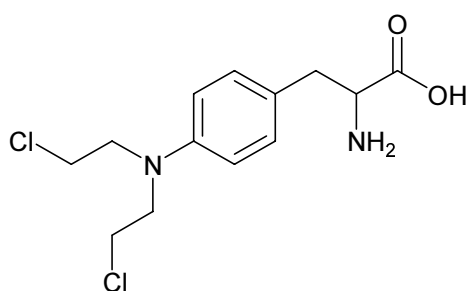
En la década de los 60 aparecen nuevos enfoques y los médicos empiezan a interesarse por abordar el cáncer, ya que todos los días surgía algo nuevo y se desarrollaban nuevos conocimientos. La ciencia se imponía sobre el empirismo. Esta década fue fructífera en el descubrimiento de diversos agentes antineoplásicos: Vinblastina en 1961,^{7, 8} Fluoruracilo en 1962,⁹ Vincristina en 1963,¹⁰ Melfalan en 1964¹¹ o Procarbazina en 1967.¹²



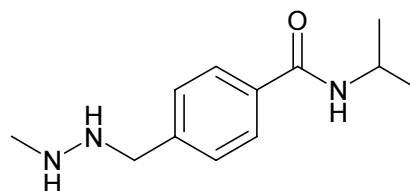
Vincristina (R=CHO), Vinblastina (R=CH₃)



Fluoracilo



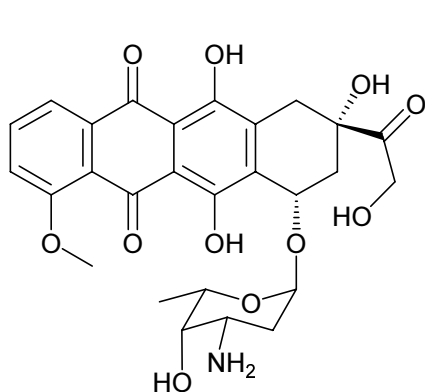
Melfalán



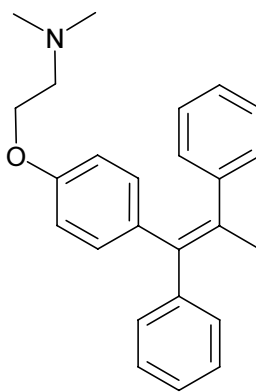
Procarbazina

Durante los años 70, en diversos trabajos de investigación, se determinaron los factores de riesgo y se estableció la relación entre el cáncer y algunos virus, tales como:

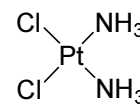
Papiloma Virus con el cáncer de útero y Hepatitis B con el cáncer de hígado, así como también se determinó la relación entre el cáncer y las radiaciones ionizantes, y la relación del cáncer con las hormonas.¹³⁻¹⁸ En este periodo, el presidente Nixon firmó el Acta Nacional del Cáncer, lo que hizo posible el desarrollo de la oncología médica. También en el año 1973 se introduce por primera vez la Tomografía Axial Computarizada¹⁹ y la FDA aprueba la Doxorubicina, antibiótico anti-tumoral extraído de la bacteria *Streptomyces*.²⁰ Luego vino la incorporación del Tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama, una pastilla que podía mantener a los pacientes con cáncer hormonosensibles sin la necesidad de recibir drogas tóxicas. La aplicación por primera vez del Interferon, un medicamento prácticamente de rutina en la actualidad o la aprobación del Cisplatino que revolucionó también los resultados del tratamiento de la enfermedad.²¹



Doxorubicina



Tamoxifeno

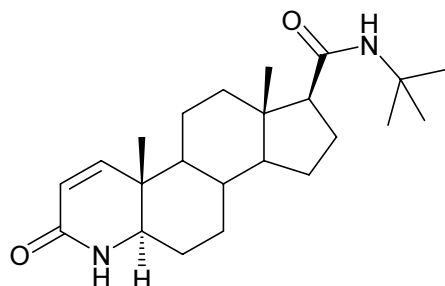


Cisplatino

En este relato cronológico de los avances en el tratamiento del cáncer se llega a la década de los 80, en la que destacan hechos y contribuciones de tipo diagnóstico y son utilizados los primeros agentes antieméticos de nueva generación con mejor efectividad, porque la quimioterapia era -y es- muy tóxica.²²

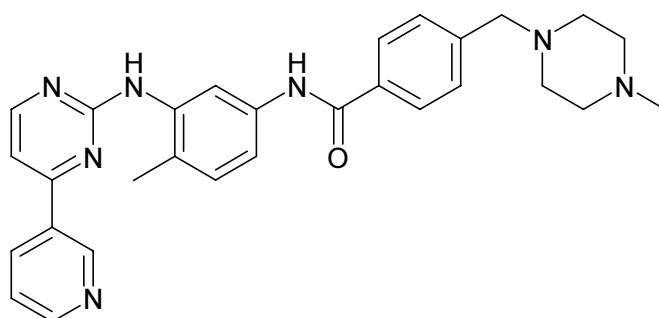
En la última década del siglo XX se aplicó la quimioterapia preventiva utilizando Tamoxifeno en personas sanas con altos factores de riesgo.²³ Se comprobó que esta droga disminuía el riesgo de adquirir cáncer de mama, el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU demostró el rol de las vitaminas A, C y E en la prevención del cáncer de tubo digestivo²⁴ y se aplicó Finasterida en la prevención del cáncer de próstata.²⁵ En el año 1997, se efectuó el proyecto del genoma del cáncer para determinar los perfiles genéticos de los diversos tumores. Asimismo, se aprobaron otros fármacos entre los que

destacan los anticuerpos monoclonales. Otros grandes avances oncológicos incluyeron las aprobaciones de nuevos medicamentos por parte de la FDA: Rituximab en 1997²⁶ y Transtuzumab en 1998.²⁷



Finasterida

El año 2001 se estrena con la autorización de Imatinib, inhibidor de la proteína cinasa y primera molécula diana utilizada en la terapia anticancerosa, que revolucionó el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y del $stl\ nq\ l\ \text{Hf}\ m\ cdk\ drsqnl\ \text{f}\ \text{rsqnlm}\ \text{drslm}\ k$ ¹⁷⁺¹⁸



Imatinib

Así, hasta nuestros días en los que asistimos a un auge importante dentro del grupo de antineoplásicos, bien producido por la aparición de nuevas moléculas o por el descubrimiento de nuevas aplicaciones para los primeros agentes utilizados en esta terapéutica. Un claro ejemplo de esto último lo constituye la ciclofosfamida, uno de los agentes alquilantes más utilizado y fármaco usado también como inmunosupresor e inmunomodulador en la última década.^{30, 31}

La ciclofosfamida, autorizada en España en 1959, nunca ha dejado de comercializarse, demostrando un alto valor terapéutico intrínseco, a la vez que

farmacoeconómico, bien utilizándose como monofármaco o en combinación con otros.

Si bien es innegable el valor terapéutico demostrado por ésta, es en su mismo grado de toxicidad donde reside su también enorme oportunidad de mejora, por lo que la presente Tesis aborda la síntesis de derivados de la ciclofosfamida, uno de los agentes principales del grupo de las mostazas nitrogenadas, y analiza el perfil de dispensación, y por tanto de uso real de ésta y otras moléculas de agentes alquilantes en una provincia tipo de España (Badajoz) en los albores del siglo XXI.

El trabajo de investigación se ha desarrollado en dos etapas. La primera de ellas se ocupa de lo relacionado con la síntesis, determinación, análisis estructural y actividad biológica de nuevas moléculas análogas a la ciclofosfamida, con potencial actividad citostática. Y concierne a la segunda etapa el estudio relativo al análisis de la dispensación de los principios activos incluidos en el grupo L01A^{32, 33} del que forma parte dicha molécula, en un contexto actual, para analizar los perfiles de dispensación de este grupo.

Es sobradamente conocido el paradigma científico que afirma que la ciencia avanza en las interfases y en este momento pueden darse varias de estas coyunturas.

En primer lugar la divisoria de investigación básica y aplicada que puede afectar al grupo terapéutico objeto de estudio, con visiones propias de laboratorio y enfoques desde el punto de vista del uso y utilización, que tienen que ver con aspectos epidemiológicos y farmacoeconómicos, más aún en estos años en que se empiezan a utilizar nuevos medicamentos oncológicos, muchos de ellos con apenas algunos años de comercialización.

Otra de las interfases tendría lugar en el enlace temporal en que se desarrolla este estudio. Precisamente es ahora cuando la prescripción-dispensación de los medicamentos está sufriendo la profunda transformación tecnológica que comportan los sistemas de información y la receta electrónica, situación de mejora que también se describe en el estudio presentado. También en un contexto sanitario donde el aspecto económico que comporta la prestación farmacéutica debe ser analizado, ya que en el sector las necesidades son infinitas, si bien los recursos son necesariamente limitados.

Y todo ello, en una tercera interfase que supone la cada vez mayor relación entre la Universidad, entendida como ente de investigación y formación y el mundo de ejercicio profesional que representa la Organización Farmacéutica Colegial.

Si la presente Tesis contribuye con algún resultado positivo en alguna de estas interfases, se habrá alcanzado el resultado pretendido.

2. PARTE I
ANTECEDENTES

TERAPIA ANTICANCEROSA

Bajo la denominación de cáncer se engloba una serie de enfermedades con unas características comunes:

- Anaplasia: modificación de los caracteres celulares hacia un fenotipo y genotipo típico de células poco diferenciadas.
- Autonomía: el crecimiento de las células cancerígenas no es regulado de forma adecuada por las influencias bioquímicas y físicas del ambiente.
- Clonalidad: El cáncer se origina a partir de una única célula progenitora, que prolifera y da lugar a un clon de células malignas.
- Metástasis: Las células cancerosas tienen la capacidad de crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo.³⁴

Así, toda enfermedad cancerosa se produce porque algunas células del cuerpo, que se vuelven atípicas, comienzan a crecer y se multiplican de forma rápida y desorganizada, dando como resultado la aparición del llamado tumor maligno o cáncer.

Estas células, que en principio aparecerán en un órgano determinado, pueden invadir a través de la sangre o la linfa otros órganos o tejidos, originando las metástasis.

No obstante, los procesos cancerosos también presentan una serie de diferencias con relación a los factores de riesgo, medidas de detección, tratamiento y supervivencia. Por este motivo, es difícil el establecimiento de una estrategia global para el control de la enfermedad, siendo preciso abordar el problema del cáncer mediante agrupaciones, ya sea por localizaciones anatómicas o tipos histológicos, con similitud en cuanto a factores de riesgo, eficacia de las medidas de prevención o pronóstico.

La lucha organizada contra esta enfermedad se inició en 1971, fecha en que se decretó el Acta Nacional del Cáncer de los EE.UU., primer plan estatal cuya aplicación ha sido el factor que más ha contribuido al desarrollo de la lucha frente al cáncer en el mundo, hasta conseguir, junto a otras medidas, el 45-50 % de curaciones o las largas supervivencias actuales. Un poco más tarde se pusieron en marcha planes parciales contra el cáncer en varios países europeos y ha sido ya en la década de los años 80 cuando se han desarrollado las diversas actividades contra el cáncer en Europa, hasta alcanzar un nivel muy similar al americano.³⁵ Convertir en crónicas enfermedades hasta ahora mortales, es quizás el reto mayor de la terapia en estos momentos.

La correcta terapia de las enfermedades neoplásicas, sin ser tan innovadora como la de las inmunodeficiencias adquiridas, sigue representado para nuestra sociedad un reto a lograr, tanto en el campo de la síntesis orgánica, como en clínica.

Las células neoplásicas se comportan como parásitos del organismo, la terapia a seguir frente a ellas consiste en sintetizar compuestos que lleguen a destruir las células cancerosas, respetando las células sanas del organismo.³⁶

La cirugía y la radioterapia, por sí solas, no son capaces de curar las tumoraciones malignas, de aquí que la quimioterapia haya tenido un papel relevante en el tratamiento de muchas de éstas, y siga siendo un campo donde diariamente se ensayan miles de nuevas sustancias químicas, que potencialmente pueden inhibir el crecimiento celular, frenando la proliferación de células cancerígenas mediante distintos mecanismos de acción.³⁷

Estos grandes avances son producto de la investigación básica, que siempre genera los más importantes progresos científicos y tecnológicos para la medicina aplicada. Así, la “explosión” de nuevos fármacos ha permitido grandes avances en el tratamiento de patologías que antes conducían rápida e inexorablemente a la muerte. Seguramente el incremento en la esperanza o expectativa de vida de las poblaciones que se da en los tiempos actuales se debe, al menos en parte, al gran progreso que ha ocurrido en la disponibilidad de medicamentos de gran actividad.³⁸

En una reciente revisión anual efectuada por la revista Panorama Actual del Medicamento, puede comprobarse la evolución del registro y novedad terapéutica que supone los nuevos principios activos comercializados en España por grupos terapéuticos, desde el año de aparición de la revista hasta nuestros días, Tabla 1.1.³⁹⁻⁴⁶

Tabla 1.1. Evolución de los nuevos principios activos, por grupos terapéuticos (I)

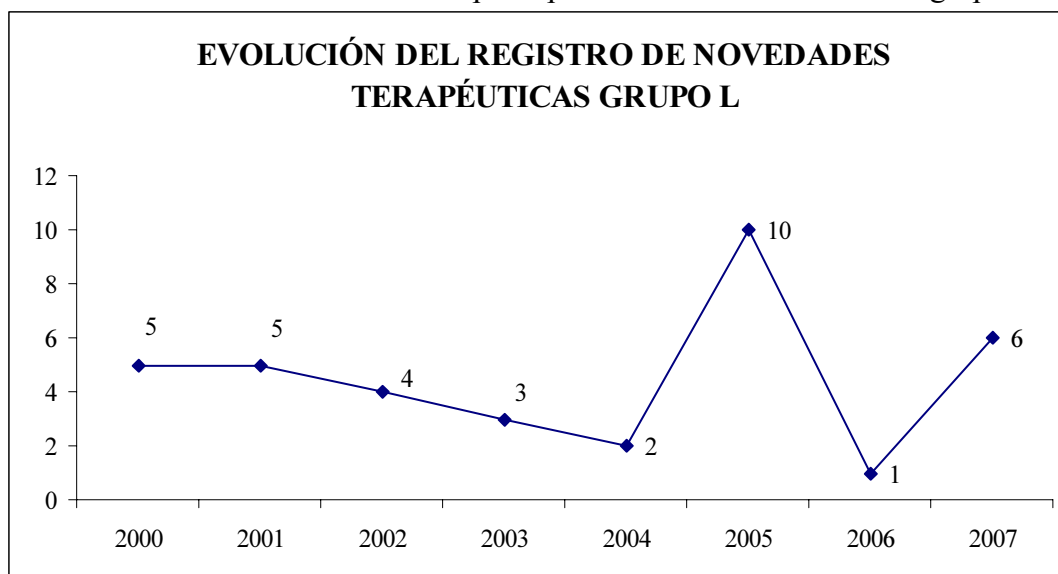
| Grupo Terapéutico | 2007 | Media anual 1998/2007 | Media anual 1977/2007 | (%) 1977-2007 |
|---|-------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| A. Aparato Digestivo y metabolismo | 5 | 3,6 | 2,7 | 9% |
| B. Sangre y Órganos Hematopoyéticos | 1 | 1,9 | 1,8 | 4% |
| C. Aparato Cardiovascular | 3 | 2,2 | 3,7 | 13% |
| D. Dermatológicos | 0 | 0,8 | 1,7 | 5% |
| G. Aparato Genitourinario | 1 | 1,6 | 1,5 | 4% |
| H. Hormonas no sexuales | 1 | 0,7 | 0,9 | 2% |
| J. Terapia Antiinfecciosa, uso sistémico | 6 | 4,3 | 3,9 | 14% |
| L. Antineoplásicos e Inmunomoduladores | 6 | 4,2 | 3,2 | 12% |
| M. Aparato Locomotor | 0 | 1,7 | 2,7 | 8% |
| N. Sistema Nervioso | 5 | 3,9 | 4,0 | 15% |
| P. Antiparasitarios | 0 | 0,3 | 0,8 | 1% |
| R. Aparato Respiratorio | 0 | 1,0 | 1,6 | 4% |
| S. Órganos de los Sentidos | 1 | 1,3 | 1,4 | 3% |
| V. Varios | 4 | 2,4 | 2,1 | 5% |
| TOTALES | 33 | 29,9 | 32,1 | 100% |

En la Tabla 1.2 que se muestra a continuación, puede observarse que el grupo de Terapia Antineoplásica y Agentes inmunomoduladores (L) es el que presenta mayor media anual en la última década y mayor porcentaje de nuevos principios activos comercializados, hecho que nos da fiel reflejo de sus niveles de I+D+i respecto a otros grupos.

Tabla 1.2. Evolución de los nuevos principios activos, por grupos terapéuticos (II)

| AÑO | Aparato Digestivo y Metabolismo Sangre y Organos Hematopoyéticos | Aparato Cardiovascular | Terapia Dermatológica | Terapia Genitourinaria | Terapia Hormonal | Terapia Antiinfecciosa sistémica | Terapia Antineoplásica e Inmunomoduladores | Aparato Locomotor | Sistema Nervioso Antiparasitarios, | Insecticidas y Repelentes | Aparato Respiratorio | Organos de los Sentidos | Varios | |
|-------------------|--|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|----------------------------------|--|-------------------|------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------|------------|------------|
| 1996 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 7 | 7 | 5 | 0 | 1 | 1 | 3 | |
| 1997 | 1 | 2 | 5 | 3 | 0 | 1 | 7 | 1 | 8 | 0 | 1 | 1 | 4 | |
| 1998 | 2 | 2 | 6 | 1 | 1 | 6 | 1 | 3 | 8 | 0 | 3 | 3 | 8 | |
| 1999 | 4 | 8 | 3 | 2 | 0 | 4 | 5 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | |
| 2000 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 5 | 4 | 4 | 1 | 0 | 3 | 0 | |
| 2001 | 2 | 3 | 0 | 2 | 1 | 4 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| 2002 | 9 | 2 | 1 | 3 | 1 | 3 | 4 | 1 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| 2003 | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 5 | 3 | 2 | 3 | 0 | 3 | 2 | 1 | |
| 2004 | 4 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 2005 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 10 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 2006 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 | 3 | |
| 2007 | 5 | 1 | 3 | 1 | 1 | 6 | 6 | 0 | 5 | 0 | 0 | 1 | 4 | |
| Media | 3,3 | 1,8 | 2,3 | 0,8 | 1,8 | 0,7 | 4,1 | 4,7 | 2,1 | 4,3 | 0,3 | 1,0 | 1,3 | 2,7 |
| Porcentaje | 10,5 | 5,9 | 7,6 | 2,7 | 5,9 | 2,2 | 13,2 | 15,1 | 6,7 | 14,0 | 0,8 | 3,2 | 4,0 | 8,6 |

Gráfico 1. 1. Evolución anual de principios activos comercializados grupo L



La quimioterapia anticancerosa actúa fundamentalmente sobre la biosíntesis de los ácidos nucleicos y en relación con el ciclo celular o mitótico.

A la hora de sistematizar el estudio de estos fármacos, la literatura científica se suele contentar con clasificaciones bastante superficiales de los medicamentos antineoplásicos, que atienden más a su origen que al mecanismo básico de acción. Así, es tradicional encontrar grupos como *derivados vegetales o antibióticos citostáticos* (fármacos de origen bacteriano), que difícilmente se mantendrían como clasificación válida en otros grupos terapéuticos.

Hay buenas razones para no preocuparse demasiado en profundizar en la clasificación de antineoplásicos. Por un lado, la mayoría de ellos no basan su acción en mecanismos farmacológicos precisos, sino en provocar una alteración catastrófica en el ciclo de división celular y la preocupación sigue siendo cómo conseguir que afecte sólo a células cancerosas y no a las sanas, conforme se indica anteriormente. La selectividad (hacia tejido neoplásico y no hacia el sano, o hacia determinados tipos de neoplasia y no otros) tiene tanto o más que ver con cuestiones de farmacocinética o propiedades de los tejidos, que con el mecanismo de acción del medicamento en sí.

Por otro lado, el conocimiento de la cinética celular ha llevado al abandono de la monoterapia, por ser inevitable generadora de poblaciones celulares resistentes, y a la adopción de estrategias de politerapia con fármacos de mecanismo de acción sinérgico o complementario.

Esta medida tiene dos efectos contrapuestos: disminuir la importancia del mecanismo de acción de cada antineoplásico individualmente y aumentar el interés de la clasificación a efectos de seleccionar la combinación correcta, sin perder de vista que los tratamientos antineoplásicos están altamente protocolizados y el espacio libre para la iniciativa del clínico es relativamente estrecho.⁴⁷ La clasificación utilizada actualmente atiende al punto de acción o diana del antineoplásico y, desde dentro de la célula hacia el exterior, los dividiremos en:

1. Antineoplásicos que actúan sobre el ADN.

Afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos, especialmente el ADN, impidiendo la replicación normal. La acción puede ser específica de una fase o más generalmente ocurre en cualquier momento del ciclo celular, pero el efecto suele hacerse patente en el paso de la fase G₁ a la S (de síntesis de ADN), momento en el que las células con cadenas defectuosas sufren un proceso de apoptosis o “destrucción

programada". A este grupo pertenecen la mayoría de los anticancerosos clásicos. La toxicidad común más frecuente de todos estos agentes es la hematológica y la digestiva.

- Los agentes alquilantes forman enlaces químicos estables con las bases púricas y pirimidínicas de los ácidos nucleicos. La mayoría de las moléculas de este extenso y variado subgrupo tienen dos radicales capaces de formar enlace, con lo cual tienen la posibilidad de unirse simultáneamente a las dos cadenas de la doble hélice de ADN, impidiendo la separación previa a la división celular.

- Los complejos de Cis-platino, cronológicamente posteriores a los agentes alquilantes y considerados diferentes de éstos, presentan un mecanismo de acción muy semejante. Al ser activados intracelularmente, quedan libre dos valencias del ión platino, que forman dos enlaces estables con componentes del ADN (usualmente con dos moléculas de guanina adyacentes en la misma cadena), pero también formando puentes entre las cadenas cuando es posible. El resultado es la producción de errores de transcripción y la imposibilidad de separarse las cadenas para la replicación.

El oxaliplatino está relacionado con el cisplatino y el carboplatino, aunque presenta un ligando mucho más voluminoso que sus antecesores. Este peculiar ligando afecta a la formación de los aductos platino-ADN y ello parece traducirse en un bloqueo más eficaz de la replicación del ADN que con cisplatino y carboplatino y, en consecuencia, una mayor citotoxicidad. Además, este ligando impide la resistencia tumoral cruzada entre el oxaliplatino y otros complejos de platino.

- Los antimetabolitos son análogos de las bases púricas y pirimidínicas, que se han introducido empíricamente para que interfieran en el proceso de síntesis y duplicación del ADN por su semejanza con los sustratos naturales. Su mecanismo de acción es complejo, distinto según el medicamento, y muchas veces no se conoce con precisión. Suelen estar involucrados, entre otros y concurrentemente, la inhibición de la síntesis de nucleótidos y la incorporación directa de los antimetabolitos al ADN y ARN, dando lugar a cadenas defectuosas que activan los procesos celulares de apoptosis o que inhiben la posterior síntesis de la cadena desde el punto de inserción. El metotrexato se incluye tradicionalmente en este subgrupo pero tiene un mecanismo bastante diferente: interfiere en la síntesis de novo de bases púricas y pirimidínicas -altamente dependiente del ácido fólico- por inhibición del enzima dihidrofolato-reductasa. Esto origina la escasez de sustratos para la síntesis de ácidos nucleicos, pero probablemente, la acción principal se deba a la acumulación intracelular de derivados tóxicos del ácido fólico. Es además uno de los pocos medicamentos de este grupo que son específicos de fase, y

sólo es efectivo en la fase S del ciclo celular. En este mismo grupo se incluyen al pemetrexed,⁴⁸ autorizado inicialmente para mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico, y al raltitrexed⁴⁹ para el tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente.

- Los antibióticos citostáticos sólo tienen en común entre ellos su origen bacteriano, pero todos actúan a nivel de ADN, por lo que podemos respetar esta clasificación tradicional. Los mecanismos de acción son muy variados. La mitomicina se comporta como un alquilante tras sufrir biotransformación intracelular. La bleomicina provoca el corte de las cadenas de ADN por formación de radicales libres, tras complexar iones ferrosos. Es uno de los anticancerosos menos mielosupresores del grupo. Las antraciclinas también provocan cortes en el ADN por un mecanismo complejo. Por una parte forman radicales libres por reacción con iones ferrosos, como hace la bleomicina. Por otra, tienen acción directa sobre la membrana celular. Ambos efectos terapéuticos son causa de la notoria cardiotoxicidad de estos compuestos. Finalmente, se intercalan en el ADN provocando malformaciones y cadenas anómalas que son cortadas por la topoisomerasa II, un mecanismo parecido al de los alcaloides del podofilo.

- Los alcaloides del podofilo forman un triple complejo entre su propia molécula, la cadena del ADN y la topoisomerasa II (enzima encargado de corregir los errores del ADN y restaurar la cadena a su configuración espacial adecuada), de tal forma que se produce el corte de la parte anómala causada por la fijación del fármaco, pero no la restauración posterior de la cadena original.

- Agentes antitumorales desarrollados a partir de la camptotecina, alcaloide presente en un árbol de origen chino (*Camptotheca acuminata*) con potentes efectos citotóxicos. Tal actividad es debida a la inhibición de la síntesis de ARN y ADN (específicos de la fase S del ciclo celular). Estos fármacos presentan un amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares y renales, incluyendo formas multirresistentes a quimioterapia. Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I, el enzima intranuclear implicado en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. Este enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN. Posteriormente, el enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado. Tanto

irinotecán como topotecán se unen al complejo ADN-topoisomerasa I y lo estabilizan. Esto permite el primer paso de la acción enzimática, pero impide la reconstrucción de la hebra de ADN. Con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN. Parece que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasa I superiores a los de las normales, lo que implicaría un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a células tumorales.

- La trabectedina, producto de origen natural obtenido originalmente a partir de un tunicado o ascidia marina, la *Ecteinascidia turbinata*, actúa uniéndose selectivamente a la guanina de la cadena de ADN, provocando la deformación de la cadena y, con ello, la alteración de sus procesos de transcripción y reparación del ADN. Las consecuencias fundamentales de la acción de la trabectedina sobre el ADN consisten en un retardo en la entrada en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular y detención en la interfase G2/M, provocando la apoptosis celular. Autorizada inicialmente para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento de primera línea.

2. Agentes que actúan sobre la mitosis sin afectar al ADN.

Son los antineoplásicos que interfieren en el proceso de mitosis sin afectar directamente al ADN. Por tanto, son específicos de fase, con escasa acción en células que no se dividen. Los medicamentos comercializados de este grupo actúan sobre los microtúbulos que forman el entramado celular y que tienen, entre otras importantes funciones, la de formar el huso cromático durante la mitosis. La función requiere del mantenimiento de un equilibrio dinámico de polimerización y despolimerización entre el microtúbulo y su constituyente tubulina. Este equilibrio es roto en uno u otro sentido por los antineoplásicos inhibidores de la mitosis.

- Los alcaloides de la vinca tienen la propiedad de ligarse a la tubulina e impedir la polimerización para formar microtúbulos. La mitosis se detiene en la metafase y los cromosomas se dispersan por el citoplasma o se agrupan de forma anómala.

- Los derivados de los taxanos, al contrario de los derivados de la vinca, promueven la formación de microtúbulos al unirse a la β -tubulina. Se forman estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables que no pueden participar en la mitosis.

3. Los que son, o actúan sobre, factores extracelulares de división celular.

Se clasifican aquí los fármacos que son factores externos de estímulo o de inhibición de la división celular, y a los agentes que actúan directamente o indirectamente sobre los mismos. Los antineoplásicos hormonales sólo tienen efecto en tejidos cuyo crecimiento depende de estímulo hormonal. La indicación se basa en que los tejidos conservan, al menos al principio, los receptores para las hormonas y una capacidad parcial de respuesta a las mismas. Otros factores hormonales se usan en procesos específicos. Así, los corticoides son inhibidores de la división de los linfocitos sobre muchas células del organismo.

- Los antagonistas de los estrógenos incluyen a los inhibidores de la aromatasa (enzima clave en la transformación de andrógenos en estrógenos) y a los bloqueantes de receptores. Este último sistema ha demostrado ser bastante eficaz y es el que produce menos efectos secundarios. Se incluye en la mayoría de los regímenes de tratamiento.

- Los antagonistas de andrógenos bloquean la fijación de los andrógenos (tanto la testosterona como la DHT) al receptor androgénico del citoplasma y probablemente también interfieren en la fijación de este complejo receptor-andrógeno al sitio específico del núcleo donde debe ejercer su acción, inhibiendo así su capacidad para transcribir los genes sensibles a andrógenos.⁵⁰

- Los progestágenos en la mujer tienen acción antiestrogénica por dos mecanismos: inhiben a nivel hipotalámico-hipofisario la secreción de estrógenos y contrarrestan a nivel celular el estímulo proliferativo de los estrógenos. En el hombre, la acción inhibidora de la testosterona es debida básicamente al primero de los mecanismos citados.

- Los análogos de LH-RH producen en una primera fase un aumento de la secreción de gonadotropinas, pero el tratamiento continuado induce un estado refractario al posterior estímulo, que se traduce en un descenso muy pronunciado de los niveles de FSH y LH y, como consecuencia, de la producción de testosterona en el hombre y de estrógenos en la mujer. Son ahora los fármacos preferidos para este propósito y sus aplicaciones rebasan el campo oncológico.

- Los inhibidores de la proteína cinasa: Bajo esta denominación se agrupa una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo. El receptor de membrana recibe la señal desde el exterior y experimenta un cambio en su parte o dominio intracelular que activa

una reacción enzimática. La proteína cinasa presenta múltiples isoformas, algunas de las cuales están implicadas en procesos de proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral en diferentes formas de cáncer. Entre ellas cabe citar al Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR), el Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el Factor Estimulante de Colonias de tipo 1 (CSF-1R), el Factor Neurotrófico derivado de Células Gliales (RET), etc. Muchos de los inhibidores de la proteína cinasa son fármacos con actividad en algunos tumores que son particularmente dependientes de estos procesos enzimáticos.

- Finalmente, los interferones reaccionan con la membrana celular para producir acciones en el núcleo. Estas acciones son extremadamente complejas y básicamente consisten en inducir la expresión de determinados genes y la represión de otros.

4. Los que actúan sobre el sistema inmunitario.

Los potenciadores de las defensas inmunitarias, “la vacuna contra el cáncer” es un viejo sueño sin realizar. La mayoría de los medicamentos de este grupo son simplemente potenciadores de las defensas del organismo que pueden reconocer y eliminar las células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales constituyen quizá la forma más evolucionada de este tipo de tratamiento.

- Existían muchas expectativas entorno al potencial antineoplásico del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Sin embargo, su extraordinaria toxicidad impide, hasta el momento, su empleo sistémico. No obstante, su aplicación local, en forma de infusión arterial regional con hipertermia moderada, en asociación al melfalán, ha demostrado ser una forma relativamente eficaz como coadyuvante en la cirugía para la extirpación posterior del tumor, con el fin de evitar o retrasar la amputación o como medida paliativa, en caso de sarcoma de tejidos blandos inextirpable de las extremidades.

- La interleucina 2 es un estimulante de los linfocitos T. Induce una respuesta citolítica en las células tumorales, mediada por linfocitos T.

- Dentro los anticuerpos monoclonales se encuentran algunos de los principios activos que determinaron algunas de las novedades terapéuticas descritas anteriormente, por lo que se estima conveniente exponer una breve descripción de cada uno de ellos:

- Alemtuzumab⁵¹ es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG_{1κ} que es capaz de reconocer el antígeno humano CD52, una glucoproteína de membrana expresada prácticamente en el 100% de los casos de leucemia linfocítica crónica, así como en la mayoría de los casos de linfomas no hodgkinianos. Este marcador

biológico se encuentra presente en más del 95% de todos los linfocitos (B y T) y monocitos, tanto normales como malignos, presentes en sangre periférica.

- Bevacizumab⁵² es un anticuerpo monoclonal contra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR). Ha sido autorizado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastático de colon o recto, en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico por vía intravenosa o con 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecán intravenosos. La activación de los VEGFR se asocia con actividades biológicas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales vasculares, siendo un elemento clave en los procesos de vascularización y neovascularización (asociados al desarrollo de tumores sólidos). De ahí que el bloqueo de los receptores VEGFR se asocie con la inhibición de la neovascularización tumoral y, consecuentemente, del crecimiento del tumor. Normalmente, los VEGFR sólo son expresados en las células endoteliales, estando ausentes prácticamente en la mayoría del resto de células del organismo, si se exceptúa a las del glomérulo renal.
- Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, erbB1), una proteína enzimática (tirosina cinasa) de la familia erbB (HER, Human Epidermic Receptor) que se expresa en una proporción variable de tumores colorrectales (25-80%). El cetuximab fue autorizado inicialmente para el tratamiento, en combinación con irinotecán, de pacientes con cáncer colorrectal metastático que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán. Las principales consecuencias del bloqueo del EGFR por el cetuximab consisten en una inhibición de la proliferación celular y en la inducción de la apoptosis de células tumorales humanas que expresen EGFR, inhibiendo la producción de factores angiogénicos por parte de éstas y bloqueando la migración de células endoteliales. Todo ello se traduce en una reducción de los fenómenos tumorales de neovascularización y metástasis. Por otro lado, la fijación del cetuximab sobre el EGFR de la superficie de la célula neoplásica provoca que ésta se convierta en objetivo de las células efectoras inmunitarias citotóxicas (citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos).
- Rituximab es un anticuerpo monoclonal específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos. Está indicado en el tratamiento de

linfomas no hodgkinianos de células B de bajo grado que hayan recaído o sean refractarios a otros tratamientos. Los receptores CD20 están presentes en el 90% de los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, y actúan como receptores moleculares del antígeno Bp35, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B que es expresada durante las fases más precoces. Rituximab produce la lisis de las células tumorales en presencia del complemento humano.

- Trastuzumab⁵³ es un anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva con una alta afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2, sobre expresada en diversos tipos de células tumorales, especialmente mama y ovario.

- También se encuentran otros agentes antineoplásicos con distintos mecanismos de acción, que al igual que en el caso anterior, han constituido grandes novedades clínicas en la terapia paliativa de los distintos tipos de tumores, los cuales se detallan a continuación:

- Bortezomib⁵⁴ está autorizado para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos dos tratamientos y que presentan progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos. El bortezomib es un inhibidor selectivo y reversible de la actividad quimotripsina del complejo enzimático proteasoma 26S, un complejo multiproteico de gran tamaño presente en el citoplasma y en el interior del núcleo de todas las células eucarióticas, y que está implicado en la degradación celular de un proteínas poliubiquitinadas, que se esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular. Se trata de un dipéptido derivado de la leucina y de la fenilalanina, con un resto de ácido borónico. Se trata de un derivado orgánico del boro (órgano-borado).
- El Bexaroteno es un retinoide aromático que actúa selectivamente sobre los receptores retinoides de tipo RXR. Al ser activados, los receptores RXR actúan como factores de transcripción que regulan diversos procesos celulares, como la diferenciación y proliferación celular, la apoptosis o la sensibilidad a la insulina. Su eficacia en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (LCCT) ha sido demostrada en todas los estadios de la enfermedad, incluidos pacientes refractarios o intolerantes a otros tratamientos. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de acción del bexaroteno en el tratamiento del LCCT, parece

que el efecto predominante podría ser la inducción de apoptosis de los linfocitos T cutáneos, sin afectar significativamente a la diferenciación celular. Sus efectos adversos son frecuentes (la hiperlipidemia tiene lugar hasta en el 80% de los pacientes y también pueden producir hipotiroidismo) pero pueden considerarse como aceptables en el entorno terapéutico de esta enfermedad.

- El Trióxido de Arsénico es capaz de inducir la remisión y la consolidación en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda (APL). Su mecanismo de acción no es conocido de forma completa, aunque básicamente parece actuar promoviendo cambios morfológicos y fragmentación de ADN, así como degradación de la proteína de fusión PML/RAR α , en las células promielocíticas anómalas, posiblemente a través de una activación de los mecanismos de apoptosis celular. Los acontecimientos adversos graves del fármaco (síndrome de diferenciación de APL, leucocitosis, un intervalo Q-T prolongado, taquicardia ventricular en entorchado, fibrilación auricular/flúter auricular, hiperglucemia y varios acontecimientos adversos graves relacionados con hemorragias, infecciones, dolor, diarrea y náuseas) son relativamente frecuentes, y ello limita su utilidad. Con todo, se trata de un fármaco que incrementa significativamente la supervivencia, al ser altamente eficaz en cuadros recidivantes de leucemia promielocítica aguda.

- Finalmente, se encuentran dos moléculas clasificadas como agentes fotosensibilizantes para terapia fotodinámica y radiación:

- El aminolevulinato de metilo es un agente fotosensibilizante indirecto, empleado en la terapia fotodinámica (TFD) de la queratosis actínica y del cáncer de células basales. Se trata de un precursor fisiológico de las porfirinas naturales. La administración tópica de aminolevulinato de metilo da lugar a la acumulación local de porfirinas en las células cutáneas tratadas. La radiación de la piel con luz roja de espectro continuo de 570–670 nm y a una dosis lumínica total de 75 J/cm² sobre la superficie de la lesión, conduce a la formación de radicales libres citotóxicos (oxígeno singlete) en las células donde se han acumulado las porfirinas. La aplicación de la terapia fotodinámica con aminolevulinato de metilo es capaz de provocar la desaparición total de las lesiones queratósicas actínicas, así como las ligadas a carcinomas de células basales en un elevado porcentaje de pacientes.

- Verteporfín es un derivado monoácido de benzoporfirina (BPD-MA). Se usa como fármaco activado por la luz (fotosensibilizador). Da lugar a agentes citotóxicos solamente cuando se activa por la luz en presencia de oxígeno. Cuando la energía absorbida por la porfirina se transfiere a un oxígeno, se genera un oxígeno libre altamente reactivo y de corta duración. El oxígeno libre provoca lesiones en las estructuras biológicas que se encuentran dentro del intervalo de difusión, lo que conduce a la oclusión vascular local, el daño celular y, en determinadas condiciones, la muerte celular. La selectividad del PDT cuando se usa el verteporfín se basa, además de una exposición a la luz localizada, en la captación selectiva, y rápida y la retención de verteporfín por parte de células en fase de proliferación rápida, entre los que se incluye el endotelio de la neovascularización coroidea.

AGENTES ALQUILANTES: CICLOFOSFAMIDA

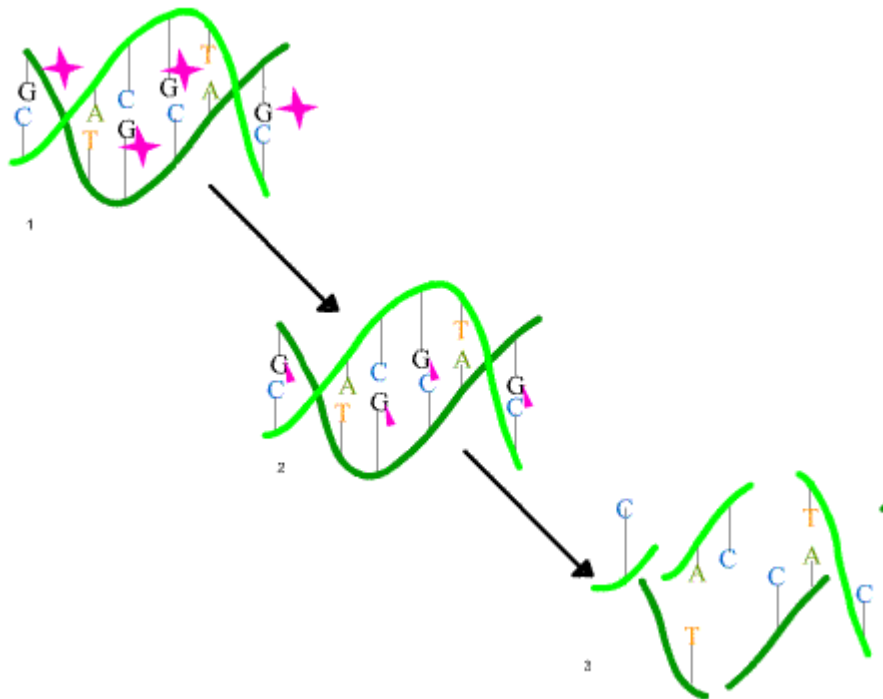
Hasta aquí, se ha hecho referencia de un modo general a la terapia antineoplásica. Sin embargo, el contenido mayoritario de esta Tesis tiene lugar centrándose en el grupo L01A (Agentes Alquilantes), según recoge el RD 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. La clasificación ATC es un sistema europeo de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos en cinco niveles con arreglo al sistema u órgano efector y al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco. A cada fármaco le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica (resumen de las características del producto) del medicamento.⁵⁵⁻⁵⁷

Entre los fármacos antineoplásicos usados actualmente, los agentes alquilantes utilizados en quimioterapia comparten la propiedad de transformarse en electrófilos fuertes a través de la formación de iones carbonio intermediarios o de complejos de transición con las moléculas blanco. Los efectos quimioterápicos y citotóxicos están relacionados directamente con la alquilación del ADN.⁵⁸

Los agentes alquilantes funcionan por medio de tres mecanismos diferentes, todos los cuales alcanzan el mismo resultado: la interrupción de la función del ADN y la muerte celular.

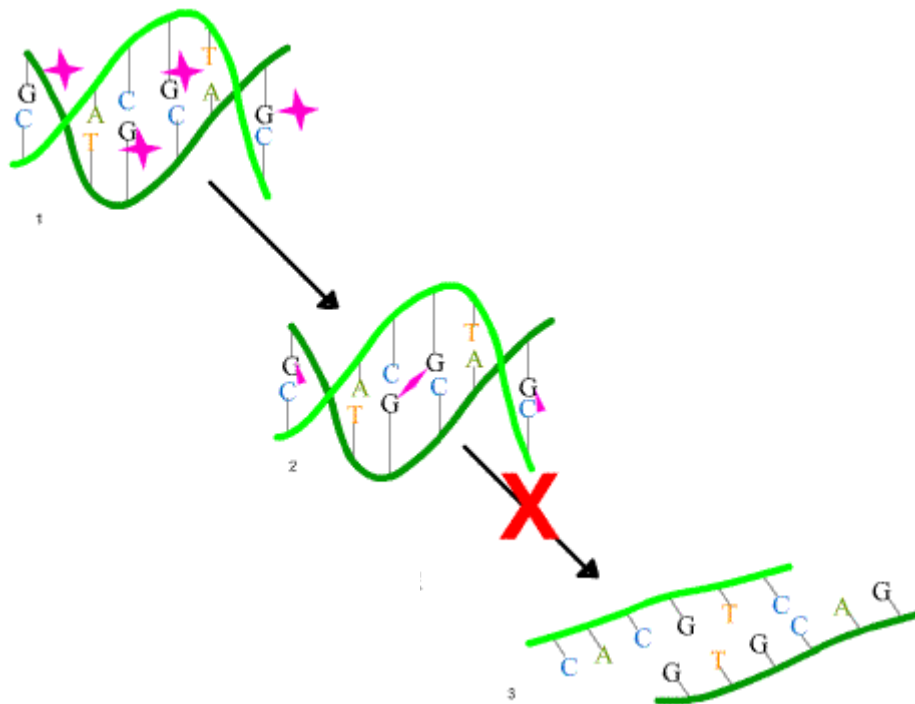
En el primer mecanismo un agente alquilante (representado en la Figura 1.1 como una estrella rosada) adhiere grupos alquilo (ilustrados como triángulos rosados) a las bases del ADN. De esta alteración resulta que el ADN quede fragmentado por las enzimas de reparación cuando éstas tratan de reemplazar las bases alquiladas (esquema 3 de la figura). Las bases alquiladas previenen la síntesis del ADN y la transcripción del ARN del ADN afectado.

Figura 1.1.



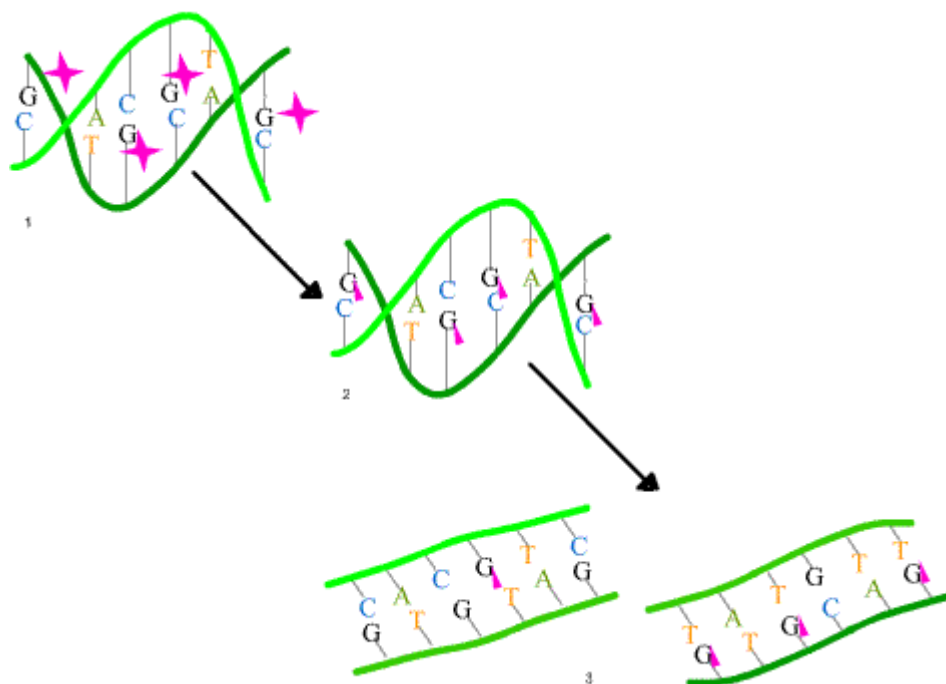
Un segundo mecanismo es la formación de puentes cruzados. En éste, los agentes alquilantes dañan al ADN, se crean uniones entre átomos en el ADN. En este proceso, dos bases se unen por medio de un agente alquilante que tiene dos sitios de unión con el ADN. Los puentes pueden formarse dentro de una sola molécula de ADN o como puentes cruzados que conectan dos moléculas distintas de ADN. Este enlace previene al ADN de ser separado para la síntesis o la transcripción (Figura 1.2).

Figura 1.2.



En un tercer mecanismo de acción los agentes alquilantes inducen a los nucleótidos disperejos llevando a mutaciones. En una doble hélice normal de ADN, la A siempre se empareja con la T y G siempre se empareja con C. Como muestra la Figura 1.3, las bases alquiladas G pueden ser emparejadas erróneamente con T. Si esta alteración sucede y no es corregida, esto puede dar lugar a una mutación permanente.

Figura 1.3.



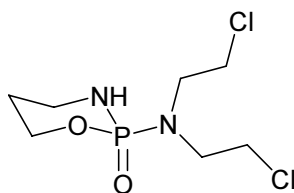
La clasificación prevista por la ATC para los agentes alquilantes es la que se refleja a continuación:

Tabla 1.3.

| L01A AGENTES ALQUILANTES | |
|--|------------------------|
| L01AA ANÁLOGOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA | L01AA01 CICLOFOSFAMIDA |
| | L01AA02 CLORAMBUCILO |
| | L01AA03 MELFALÁN |
| | L01AA04 IFOSFAMIDA |
| L01AB ALQUILSULFATOS | L01AB01 BISULFANO |
| L01AC ETILENIMINAS | |
| L01AD NITROSUREAS | L01AD01 CARMUSTINA |
| | L01AD05 FOTEMUSTINA |
| L01AG EPÓXIDOS | |
| L01AX OTROS AGENTES ALQUILANTES | L01AX03 TEMOZOLOMIDA |
| | L01AA04 DACARBACINA |

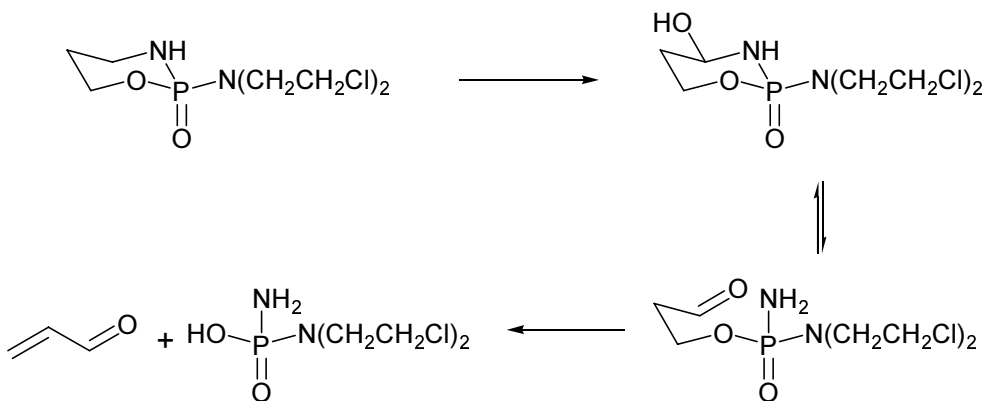
A continuación se detallan las principales características de los distintos principios activos incluidos en el grupo L01A, limitándose tal descripción a aquellos con registros comercializados en España, con código nacional en alta durante el periodo 2000-2007 en el Nomenclator Oficial del Ministerio de Sanidad y Consumo. Quedan excluidos expresamente de esta relación aquellos calificados de uso hospitalario, por no constituir objeto del estudio de dispensación a través de Oficina de Farmacia que se desarrollará posteriormente.

CICLOFOSFAMIDA



N,N-Bis(2-cloroetil)tetrahidro-2H,1,3,2-oxazafosforina-2-amina 2-óxido.

Acción y mecanismo: Antineoplásico de tipo fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.



Esquema 1.1. Mecanismo de acción

Indicaciones: Es uno de los agentes alquilantes más utilizados en tratamientos frente a diferentes tumoraciones.⁵⁹⁻⁶⁵

Enfermedad de Hodgkin.

Linfoma maligno.

Mieloma múltiple.

Leucemia.

Micosis fungoide.

Neuroblastoma.

Cáncer de ovario.

Cáncer de mama.

Retinoblastoma.

Como inmunosupresor en trasplante de órganos y de médula ósea, y en enfermedades autoinmunes: síndrome nefrótico, artritis reumatoide.

Posología: La ficha técnica remite a protocolos específicos para una información más detallada de la indicada a continuación.

Adultos: iv, inducción: inicialmente, dosis de carga de 40–50 mg/kg (1.5–1.8 g/m²), en dosis divididas durante 2–5 días. Si hay depresión de la médula ósea reducir un 33–50% la dosis de carga. Alternativamente, dosis iniciales de 20–40 mg/kg cada 10–20 días, e incluso hasta 100 mg/kg cada 20–30 días. Oral, inducción: 1–5 mg/kg/día. Mantenimiento según respuesta clínica, 1–5 mg/kg/día (oral) ó 10–15 mg/kg (IV) cada 7–10 días, o bien 3–5 mg/kg (IV) 2 veces por semana. El recuento de leucocitos puede servir para el ajuste de la dosis. Procurar recuentos entre 2500–4000/mm³. Interrumpir el tratamiento si descienden por debajo de 1000/mm³.

Niños, oral, iv: inducción 2–8 mg/kg/día (60–250 mg/m²/día).

Normas para la correcta administración: IV infusión. Excepcionalmente se ha utilizado por vía IM, intracavitaria (ej: intrapleural, intraperitoneal) o intralesional, en forma de inyección directa. Algunos clínicos no consideran adecuada esta vía debido a que se evita la activación hepática. Reconstituir el vial con el disolvente que se adjunta, agitar y esperar hasta total aclaramiento. El vial contiene 1 g y 200 mg para disolver en 50 mL y 10 mL de agua destilada, respectivamente, la solución contiene 20 mg/mL. Esta solución puede inyectarse directamente o diluida en diluyentes compatibles (CINa 0,9% o glucosa 5%). Inyectar inmediatamente en un máximo de 2–3 h.

Contraindicaciones:

Contraindicado en hipersensibilidad a la ciclofosfamida.

Uso prolongado en depresión medular grave, porfiria y cistitis hemorrágica.

Precauciones:

Administrar con precaución a pacientes con trombopenia, leucopenia, cáncer de médula ósea, radioterapia en tratamiento previo con citotóxicos.

Discrasia sanguínea: riesgo de depresión medular grave especialmente trombocitopenia y leucopenia.

Insuficiencia renal: adecuar la dosis al grado de insuficiencia renal.

Toxicidad renal: Para disminuir el riesgo de cistitis hemorrágica se recomienda la ingestión abundante de líquido 24 h antes, durante y después de la administración de la ciclofosfamida.

Gota, hiperuricemia: la muerte celular ocasionada por el fármaco puede elevar los niveles de ácido úrico en sangre.

Advertencias especiales: Se debe notificar al médico si aparece hiperpigmentación cutánea, fiebre, tos, disnea, hemorragias o hematomas. El uso de mesna ha reducido la incidencia de cistitis. Beber gran cantidad de líquido y evacuar frecuentemente la vejiga, para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica y aumentar la excreción de ácido úrico.

Monitorización: recuentos sanguíneos, análisis de orina (a intervalos periódicos y varias horas después de dosis IV muy altas para detectar posible hematuria).

Interacciones: La ciclofosfamida tiene que metabolizarse a nivel hepático para ser activa. Por tanto, algunos inductores o inhibidores hepáticos son susceptibles de aumentar o disminuir la acción y/o toxicidad de ciclofosfamida.

Inhibidores del metabolismo hepático como cloranfenicol, prednisona (y probablemente otros corticosteroides), alopurinol: posible disminución de la formación de metabolitos activos. Prednisona, en tratamientos prolongados, puede producir el efecto contrario.

Inductores hepáticos (barbitúricos, benzodiazepinas): posible aumento de la acción y/o toxicidad.

Indometacina: posible potenciación de la toxicidad, por adición de sus efectos a nivel renal.

Pentostatina: toxicidad cardíaca grave con dosis elevadas de ciclofosfamida.

Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina): posible disminución de la absorción de quinolonas, con disminución de su actividad terapéutica.

Tamoxifeno: posible aumento del riesgo de tromboembolismo.

Suxametonio: posible inhibición de pseudocolinesterasa, con prolongación del efecto neuromuscular.

Warfarina: posible potenciación del efecto anticoagulante.

Embarazo: Categoría D de la FDA. Con el uso de ciclofosfamida en mujeres embarazadas se han registrado casos de neonatos con malformaciones, anomalías de las extremidades (pérdida de los dedos de manos y pies), anomalías cardíacas y hernias, así como casos de neonatos sanos. Además, el 40% de los recién nacidos expuestos a antineoplásicos son de bajo peso al nacer. No obstante, el uso de ciclofosfamida durante el 2º y 3º trimestre no parece conllevar defectos congénitos para el recién nacido, aunque esto no incluye la posibilidad de anomalías en el crecimiento físico y mental. También el uso paterno de quimioterapia combinada (incluyendo ciclofosfamida) antes de la concepción, se ha asociado con un caso de anomalías cardíacas y límbicas en un

niño. El uso de ciclofosfamida en mujeres embarazadas se limita a situaciones en las que se encuentre amenazada la vida de la madre o en enfermedades severas en las que otros fármacos no puedan ser usados o sean ineficaces. Se recomienda a las mujeres en edad fértil la utilización de método anticonceptivo adecuado. También se recomienda advertir del riesgo potencial del feto en caso de que la paciente use el fármaco durante el embarazo o se quede embarazada durante su uso.

Lactancia: La ciclofosfamida es excretada con la leche materna. A causa del informe de un caso de neutropenia en un lactante, así como de los potenciales efectos adversos relativos a inmunosupresión, crecimiento y carcinogénesis, el uso de ciclofosfamida durante la lactancia materna se considera contraindicado.

Niños: No se han registrado problemas específicamente pediátricos en este grupo de edad. Uso aceptado en niños, siguiendo siempre las precauciones de uso inherentes a este grupo de fármacos.

Ancianos: Los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos, asimismo, atendiendo a la paulatina destrucción de la barrera hemato-encefálica, son más frecuentes los efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Uso precautorio.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son más frecuentes con tratamientos prolongados y la mayoría son reversibles si se detectan tempranamente. Las más características son:

Neoplasias secundarias (de vejiga, mieloproliferativas o linfoproliferativas) al usarlo solo o con otros antineoplásicos o radioterapia, a veces años después del tratamiento.

Alérgicas/Dermatológicas: frecuentemente (10–25%): alopecia; ocasionalmente (1–9%): Erupciones exantemáticas; raramente (<1%): hiperpigmentación cutánea.

Cardiovasculares: raramente (<1%): necrosis cardíaca hemorrágica, hemorragia transmural, vasculitis coronaria con dosis masivas (120–240 mg/kg).

Digestivas: frecuentemente (10–25%): anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal; raramente (<1%): colitis ulcerosa, úlcera bucal.

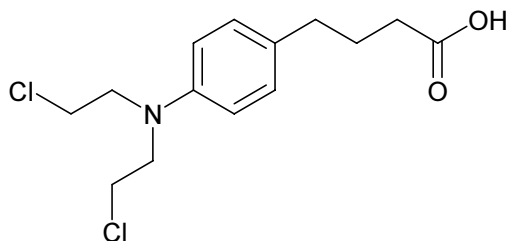
Genitourinarias: frecuentemente (7–40%): Cistitis hemorrágica aguda.

Hepatobiliares: raramente (<1%): ictericia ictericia.

Respiratorias: ocasionalmente (1–9%): fibrosis pulmonar fibrosis pulmonar, en tratamientos prolongados con dosis altas, comenzando con síntomas como tos, disnea y fiebre.

Sanguíneas: muy frecuentemente (>25%): leucopenia (<2.000/mm³); ocasionalmente (1–9%): anemia, trombopenia.

CLORAMBUCILO



Acido 4-{4-[bis(2-cloroetil)amino]fenil}butanoico

Acción y mecanismo: Antineoplásico del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica.⁶⁶

Linfoma maligno.

Enfermedad de Hodgkin.

Macroglobulinemia.

Policitemia vera.

Cáncer de ovario.

Síndrome nefrótico.

Posología: Vía oral:

Adultos: Como agente único, inicialmente 0,1–0,2 mg/kg/24 h (4–10 mg/día) durante 3–6 semanas. En caso de precisar dosis de mantenimiento, 0,03–0,1 mg/kg/24h. En pacientes tratados en las cuatro semanas últimas con radioterapia o fármacos mielodepresores o en aquellos con infiltración linfocítica de la médula ósea o médula ósea hipoplásica, no exceder de 0,1 mg/kg/24 h.

Algunos clínicos recomiendan un ciclo bisemanal intermitente para reducir toxicidad hematológica consistente en dosis inicial de 0,4 mg/kg una vez cada 2 semanas, con aumento cada 2 semanas de 0,1 mg/kg hasta que hay respuesta clínica o mielosupresión.

Síndrome nefrótico: 0,1–0,2 mg/kg/24 h, durante 8–12 semanas.

Niños: 0,1–0,2 mg/kg/24 h ó 4,5 mg/m²/24 h. Síndrome nefrótico: dosis similares al adulto.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorambucilo o a otros agentes alquilantes.

Resistencia mostrada al medicamento.

Porfiria aguda intermitente.

Precauciones:

Antecedentes de convulsiones, traumatismo craneoencefálico o los tratados con fármacos epileptógenos: aumenta el riesgo de convulsiones.

Depresión medular. Posible depresión medular grave, especialmente leucopenia y trombopenia.

Tratamiento previo con radioterapia o fármacos mielodepresores.

Gota, hiperuricemia: el clorambucilo puede elevar los niveles plasmáticos de ácido úrico, especialmente en pacientes con linfoma.

Advertencias especiales: Se debe notificar al médico si aparece fiebre, tos, disnea, hemorragias, hematomas, convulsiones o confusión mental.

Monitorización: Antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo: recuento sanguíneo, hemoglobina, hematocrito, ácido úrico.

Interacciones: Ciclosporina: casos aislados de disminución de niveles plasmáticos de ciclosporina.

Embarazo: Categoría D de la FDA. Los estudios sobre animales han registrado defectos urogenitales incluyendo ausencia de un riñón. No hay estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, no obstante, el clorambucilo puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. Se han registrado dos casos de agénesis unilateral del riñón y uréter izquierdo durante la exposición en el trimestre 1°. El uso de clorambucilo en mujeres embarazadas se limita a situaciones en las que se encuentre amenazada la vida de la madre o en enfermedades severas en las que otros fármacos no puedan ser usados o sean ineficaces. Se recomienda a las mujeres en edad fértil la utilización de método anticonceptivo adecuado. También se recomienda advertir del riesgo potencial del feto en caso de que la paciente use el fármaco durante el embarazo o se quede embarazada durante su uso.

Lactancia: Se ignora si el clorambucilo es excretado con la leche materna. A causa de la posibilidad de graves efectos adversos en los lactantes y considerando que éstos son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos

citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Niños: La seguridad y eficacia del uso de clorambucilo en niños no han sido establecidas, no obstante, se ha utilizado en niños cuando se ha considerado que los beneficios superan los posibles riesgos. Uso limitado a situaciones extremas y siempre bajo estrecha vigilancia clínica.

Ancianos: Los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos, asimismo, atendiendo a la paulatina destrucción de la barrera hemato–encefálica, son más frecuentes los efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Uso precautorio.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son más frecuentes con tratamientos prolongados y la mayoría son reversibles si se detectan tempranamente. Las más características son:

Digestivas: ocasionalmente (1–9%): náuseas, vómitos; raramente (< 1%): diarrea; excepcionalmente (< 0,1%): úlcera bucal.

Endocrinas: excepcionalmente (< 0,1%): amenorrea.

Hepatobiliares: raramente (< 1%): hepatotoxicidad.

Neurológicas: ocasionalmente (1–9%): temblores, ataxia, parestesia; raramente (<1%): convulsiones; excepcionalmente (< 0,1%): neuropatía periférica.

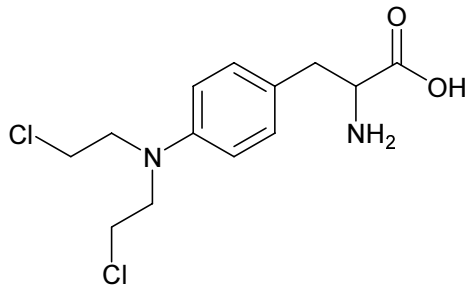
Psiquiátricas: ocasionalmente (1–9%): confusión, agitación; raramente (<1%): alucinaciones.

Respiratorias: ocasionalmente (1–9%): fibrosis pulmonar, en tratamientos prolongados, comenzando con síntomas como tos, disnea y fiebre.

Sanguíneas: frecuentemente (10–25%): aplasia medular, neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Sexuales: excepcionalmente (< 0,1%): azoospermia.

MELFALAN



4-[bis(2-Cloroetil)amino]-L-fenilalanina.

Acción y mecanismo: Antineoplásico del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Indicaciones:

Melanoma maligno de las extremidades, localizado (administrado por perfusión regional arterial).

Sarcoma localizado de tejidos blandos de las extremidades (administrado por perfusión regional arterial).

Mieloma múltiple: se han conseguido remisiones hasta en el 50% de pacientes tratados con altas dosis de melfalán inyectable, con o sin trasplante autólogo de médula ósea, bien como tratamiento de primera elección o para consolidar la respuesta a la quimioterapia citorreductora convencional.

Cáncer de ovario: se produce respuesta en aproximadamente el 50% de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de ovario, administrado sólo o en combinación.

Neuroblastoma en la infancia: se ha empleado melfalán inyectable en altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea, bien de forma aislada o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos, para consolidar la respuesta al tratamiento convencional.

Posología: Adultos, iv:

Mieloma múltiple: 8-30 mg/m²/2-6 semanas. Cuando se utiliza como agente único la dosis usual es de 16 mg/m²/4 semanas, siempre que los análisis sanguíneos lo permitan.

Tratamiento con dosis elevadas: 100-200 mg/m², aunque el trasplante autólogo de médula se hace esencial tras dosis superiores a 140 mg/m². En insuficiencia renal, reducir la dosis un 50%.

Cáncer de ovario: 1 mg/kg/4 semanas (como agente único); 0,3-0,4 mg/kg/ 4-6 semanas (en combinación).

Melanoma maligno: se ha utilizado en perfusión hipertérmica regional como coadyuvante a la cirugía en casos de melanoma maligno inicial y como tratamiento paliativo de la enfermedad avanzada localizada.

Sarcoma de tejidos blandos: se ha utilizado en perfusión hipertérmica regional para el tratamiento de todas las fases del sarcoma localizado de tejidos blandos, normalmente en combinación con cirugía. También se ha utilizado con actinomicina D.

Neroblastoma avanzado: 100-240 mg/m², administrado en ocasiones en partes iguales durante 3 días consecutivos, junto con trasplante autólogo de médula ósea, solo o en combinación con radioterapia y/o otros fármacos citotóxicos.

Adultos, vía oral: 150-300 mcg/kg/día, durante 4-6 días, repetidos cada 4-6 semanas, generalmente administrado con prednisona.

Niños: Su uso en niños a las dosis convencionales es excepcional. Se ha utilizado en dosis altas junto con trasplante de médula en dosis similares al adulto referidas a superficie corporal (100-200 mg/m²).

Ancianos: Dosis similares a las utilizadas en el adulto, siempre que exista un estado funcional y orgánico correcto.

Insuficiencia renal: En insuficiencia renal moderada o grave, reducir la dosis un 50%, con ajuste posterior según respuesta hematológica. Si se emplean dosis altas, reducir la dosis un 50% cuando la creatinina sérica sea superior a 1,5 mg/dL.

Normas para la correcta administración: Vía intravenosa: inyectar lentamente en una solución de perfusión de flujo rápido a través de catéter o en infusión en una bolsa de perfusión. Disolver el contenido del vial en 10 mL de solvente-diluyente adjunto (5 mg/mL), agitar vigorosamente, posteriormente puede diluirse en ClNa 0,9% (nunca con glucosa, ya que son incompatibles), hasta que la solución resultante no exceda 0,45 mg/mL. El tiempo transcurrido desde la preparación de la solución hasta el final de la infusión no debe superar 90 minutos. Evitar la refrigeración de la solución. Vía oral: administrar 1 h antes o 2 h después de las comidas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al melfalan. Se ha observado hipersensibilidad cruzada con clorambucilo, manifestada como erupción cutánea.

Precauciones:

Tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.

Depresión medular: Frecuentemente produce leucopenia y trombopenia, alcanzando el nadir 4-6 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Insuficiencia renal: La eliminación está relacionada con el grado de filtración glomerular. Se aconseja adecuar las dosis al grado de insuficiencia. En insuficiencia renal grave evitar dosis altas por vía iv ante el riesgo de toxicidad grave.

Advertencias especiales: El melfalan requiere personal especializado en manejo de citotóxicos. Si entra en contacto con la piel lavar inmediatamente con jabón y grandes cantidades de agua fría.

Monitorización: recuentos sanguíneos frecuentes, debiendo retrasarse o ajustarse la dosis a conforme a los resultados. Los recuentos sanguíneos pueden seguir disminuyendo una vez suprimido el tratamiento. Si hay disminución imprevista de leucocitos o plaquetas, interrumpir temporalmente el tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento si se alcanzan cifras de leucocitos $<3.000/\text{mm}^3$ o de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$; notificar al médico si aparece fiebre, tos, disnea, hemorragias, hematomas, vasculitis o amenorrea.

En caso de dosis elevadas considerar la administración profiláctica de antiinfecciosos y el mantenimiento de una diuresis elevada inmediatamente posterior a la administración con hidratación y diuresis forzada.

Interacciones:

Acido nalidíxico: riesgo de enterocolitis hemorrágica mortal, en niños tratados con altas dosis de melfalan.

Ciclosporina: se ha observado nefrotoxicidad en pacientes con trasplante de médula ósea que previamente fueron tratados con altas dosis de melfalan.

Cisplatino: posible aumento de la toxicidad de melfalan secundaria a alteración renal por cisplatino.

Cimetidina: reducción hasta un 30% de la biodisponibilidad oral de melfalan.

Digoxina: posible reducción de la absorción de digoxina, con pérdida de su actividad terapéutica.

Alimentos: posible reducción de la biodisponibilidad oral de melfalan. Se recomienda su administración al menos 1h antes o 2h después de las comidas.

Embarazo: Categoría D de la FDA. Los estudios en ratas han registrado embriotóxicos y teratógenos incluyendo anomalías cerebrales (meningocele,

encefalocele, deformación, subdesarrollo), anomalías en los ojos (anoftalmia, microftalmia), hepatocele y reducción en el tamaño de la mandíbula y la cola. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, no obstante, el melfalán puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. El uso de melfalán en mujeres embarazadas sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Se recomienda a las mujeres en edad fértil la utilización de método anticonceptivo adecuado. También se recomienda advertir del riesgo potencial del feto en caso de que la paciente use el fármaco durante el embarazo o se quede embarazada durante su uso.

Lactancia: Se ignora si el melfalán es excretado con la leche materna. A causa de la posibilidad de graves efectos adversos en los lactantes, y considerando que éstos son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Niños: La seguridad y eficacia del uso de melfalán en niños no han sido establecidas. El uso de melfalán en niños se limita a situaciones excepcionales y siempre bajo estrecha vigilancia clínica.

Ancianos: Los ensayos clínicos llevados a cabo con melfalán en pacientes geriátricos no han mostrado diferencias significativas en la respuesta entre ancianos y pacientes más jóvenes. No obstante, los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos en general, asimismo, atendiendo a la paulatina destrucción de la barrera remato-encefálica, son más frecuentes los efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Se recomienda una cuidadosa selección en la dosis de melfalán y precaución en el uso en pacientes geriátricos.

Reacciones adversas: Los efectos adversos de melfalan son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Las más características son:

Alérgicas/Dermatológicas: raramente (<1%): alopecia, erupciones exantemáticas.

Cardiovasculares: excepcionalmente (<0,1%): vasculitis.

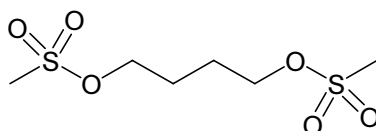
Digestivas: ocasionalmente (1–9%): náuseas, vómitos, diarrea; excepcionalmente (<0,1%): úlcera bucal.

Endocrinas: raramente (<1%): amenorrea, infertilidad. Se ha observado secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Respiratorias: raramente (<1%): fibrosis pulmonar, comenzando con síntomas como tos, disnea y fiebre; excepcionalmente (<0,1%): pneumonitis intersticial.

Sanguíneas: aplasia medular, que puede ser irreversible si no se interrumpe el tratamiento; trombocitopenia, anemia hemolítica (<1%).

BUSULFAN



Dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol.

Acción y mecanismo: Antineoplásico del grupo de los metanosulfonatos. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Indicaciones:

Leucemia mieloide crónica (LMC). Se obtienen remisiones de la enfermedad en el 80–90% de los pacientes, aunque no hay curación. La remisión se caracteriza por disminución del número de leucocitos e incremento de la hemoglobina, así como por una mejora importante de la calidad de vida. En aproximadamente el 50% de los pacientes se obtienen remisiones de 9-12 meses, o incluso más. Remisiones posteriores suelen ser de menor duración. Se desarrolla resistencia a busulfan. Su eficacia es mucho menor en pacientes con LMC en los que falta el cromosoma Filadelfia, así como en LMC juvenil. No previene y es ineficaz en la fase blástica de la LMC. Puede resultar eficaz en pacientes resistentes a otros agentes citostáticos o a radioterapia.

Otras indicaciones: trombocitosis. Policitemia vera. Tratamiento previo a trasplante de médula ósea (dosis elevadas junto a otros fármacos).

Posología: La dosis debe individualizarse de acuerdo a la respuesta hematológica y a la tolerancia del paciente. La duración del tratamiento depende del tiempo en lo que tardan en alcanzarse cifras adecuadas de leucocitos, generalmente después de 2 meses de terapia continuada.

Leucemia mieloide crónica (adultos, oral): Para inducción de la remisión 4-8 mg/día (rango 1-12 mg), o bien 60 mcg/kg/día ó 1,8 mg/m²/día. El número de leucocitos no suele disminuir hasta pasadas 2 semanas (incluso hay casos en que pueden aumentar

durante esta fase, sin que ello deba entenderse como resistencia a la terapia). La terapia debe suspenderse cuando el recuento de leucocitos sea menor de $15000/\text{mm}^3$. Téngase presente que el número de leucocitos puede seguir disminuyendo un mes después de la interrupción del tratamiento.

El régimen de administración puede ser en terapia continuada o intermitente. Cuando la remisión no se mantiene más de tres meses se aconsejan dosis de mantenimiento de 1-3 mg/día.

Otros clínicos aconsejan dosis de 2 mg/semana. Si se opta por el régimen intermitente se aconsejan revisiones mensuales, reanudando la terapia cuando el n° de leucocitos alcance $50000/\text{mm}^3$.

Niños (oral): 0,06–0,12 mg/kg/día, o bien 1,8-4,6 mg/m²/día. La dosis debe adecuarse para obtener un n° de leucocitos de $20000/\text{mm}^3$.

Policitemia vera: 2-6 mg/día.

Trombocitosis: 4-6 mg/día.

Tratamiento previo a trasplante de médula ósea (niños): 1 mg/kg/6 h durante 4 días, seguido de ciclofosfamida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al busulfan.

Porfiria.

Leucemia linfóide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica en fase de crisis blástica.

Precauciones: Depresión medular: se ha observado depresión de la médula ósea, especialmente pancitopenia dosis-dependiente y de forma más prolongada que con otros agentes alquilantes.

Alteraciones pulmonares: casos de displasia broncopulmonar y fibrosis pulmonar después de tratamientos de más de cuatro años.

Gota, hiperuricemia: la muerte celular ocasionada por el fármaco puede elevar los niveles de ácido úrico en sangre.

Advertencias especiales: Se debe beber abundantes líquidos durante el tratamiento y notificar al médico si aparece hiperpigmentación cutánea, fiebre, tos, disnea, hemorragias, hematomas, fatiga, anorexia o confusión mental.

Monitorización: se aconsejan controles semanales de hematocrito, hemoglobina, recuento diferencial de leucocitos y de número de plaquetas.

Interacciones: Otros agentes mielodepresores: riesgo de toxicidad aditiva.

Tioguanina: posible hepatotoxicidad, varices esofágicas e hipertensión portal.

Ciclosporina: riesgo de convulsiones en pacientes que habían sido tratados con busulfán+ciclofosfamida como tratamiento previo a trasplante de médula.

Fenitoína: Posible aumento del metabolismo hepático del busulfán. Se aconseja sustituir fenitoína por diazepam para prevenir las convulsiones en pacientes tratados con dosis elevadas de busulfán + ciclofosfamida.

Embarazo: Categoría D de la FDA. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, no obstante, busulfán puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. Se han registrado casos aislados de malformación fetal (fisura palatina, alteraciones oculares y genitales, etc) con la administración al principio del embarazo, depresión de la médula ósea con la administración al final de la gestación, retraso del crecimiento fetal y muerte fetal con el uso de dosis terapéuticas de busulfán u otros agentes alquilantes. Se ha dado un caso de un neonato con anemia moderada y neutropenia con la administración de busulfán desde la 8ª semana de gestación hasta el parto. El uso de busulfán en mujeres embarazadas se limita a situaciones en las que se encuentre amenazada la vida de la madre o en enfermedades severas en las que otros fármacos no puedan ser usados o sean ineficaces.

Se recomienda a las mujeres en edad fértil la utilización de método anticonceptivo adecuado. También se recomienda advertir del riesgo potencial del feto en caso de que la paciente use el fármaco durante el embarazo o se quede embarazada durante su uso.

Lactancia: Se ignora si el busulfán es excretado con la leche materna. A causa de la posibilidad de graves efectos adversos y tumorigénicos en los lactantes y considerando que éstos son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Niños: No se han registrado problemas específicamente pediátricos en este grupo de edad. Uso aceptado en niños, siguiendo siempre las precauciones de uso inherentes a este grupo de fármacos.

Ancianos: Los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos, asimismo, atendiendo a la paulatina destrucción de la barrera remato-encefálica, son más frecuentes los efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Uso precautorio.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son más frecuentes con tratamientos prolongados y la mayoría son reversibles si se detectan tempranamente. Las más características son:

Alérgicas/Dermatológicas: ocasionalmente (5-10%): hiperpigmentación cutánea.

Cardiovasculares: excepcionalmente (<0,1%): fibrosis endocárdica.

Endocrinas: excepcionalmente (<0,1%): ginecomastia.

Hepatobiliares: excepcionalmente (<0,1%): ictericia colestática, enfermedad veno-oclusiva hepática.

Metabólicas: excepcionalmente (<0,1%): insuficiencia adrenocortical.

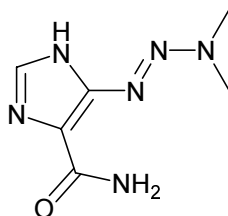
Oculares: excepcionalmente (<0,1%): cataratas después de tratamientos prolongados.

Osteomusculares: excepcionalmente (<0,1%): miastenia.

Respiratorias: ocasionalmente (1-9%): fibrosis pulmonar característica, en tratamientos prolongados (entre 8 meses y 10 años), comenzando con síntomas como tos, disnea y fiebre.

Sanguíneas: frecuentemente (10-25%): aplasia medular y pancitopenia.

DACARBAZINA



5-(3,3-Dimetil-1-triazenil)-1H-imidazol-4-carboxamida

Acción y mecanismo: Antineoplásico del grupo de las metilhidrazinas (carbазinas). Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Indicaciones:

Melanoma.

Enfermedad de Hodgkin.

Posología: Adultos, iv:

Melanoma: 2-4,5 mg/kg/día durante 10 días, puede repetirse en ciclos cada 4 semanas. Alternativamente 250 mg/m²/24 h durante 5 días, puede repetirse en ciclos cada 3 semanas.

Enfermedad de Hodgkin: 150 mg/m²/día durante 5 días junto a otros citostáticos, puede repetirse cada 4 semanas, o bien 375 mg/m² el día primero, en terapia combinada, repetida cada 15 días.

Normas para la correcta administración:inyección intravenosa o infusión. Reconstituir añadiendo 9,9 mL de agua para inyección al vial de 100 mg, 19,7 mL al vial de 200 mg, se obtiene una concentración de 10 mg/mL. La solución así preparada puede diluirse de nuevo en 125-250 mL de ClNa 0,9% o glucosa 5%. Administrar en 15-30 minutos, protegiendo la infusión de la luz. Debido a su elevada toxicidad gastrointestinal, algunos clínicos recomiendan no tomar líquidos o alimento 4-6 h antes del tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la dacarbazina (riesgo de reacciones anafilácticas).

Precauciones:

Depresión medular: puede producir depresión grave de la médula ósea. Recuento de leucocitos menor de 3000/mm³ y de plaquetas menor de 100000/mm³, pueden aconsejar la interrupción temporal del tratamiento.

Tratamiento previo con radioterapia o depresores de la médula ósea.

Insuficiencia renal: puede ser necesario reducir la dosis.

Insuficiencia hepática: puede verse agravada.

Advertencias especiales: Beber abundantes líquidos una hora antes de la administración y notificar al médico si aparece fiebre, hemorragias, hematomas, fatiga o anorexia.

Monitorización: Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo realizar recuento sanguíneo, hemoglobina, hematocrito, transaminasas y ácido úrico.

Interacciones: Levodopa: hay algún estudio en el que se ha registrado posible inhibición del efecto antiparkinsoniano de levodopa.

Embarazo: Categoría C de la FDA. Los estudios en animales de experimentación, utilizando dosis 7-20 veces superiores a las terapéuticas humanas, han registrado efectos teratógenos. No hay estudios adecuados y bien controlados en

mujeres embarazadas, no obstante, la dacarbazina puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. El uso de dacarbazina en mujeres embarazadas sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Lactancia: Se ignora si la dacarbazina es excretada con la leche materna. A causa de la posibilidad de graves efectos adversos y tumorigénicos en los lactantes y considerando que éstos son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

Niños: La seguridad y eficacia del uso de dacarbazina en niños no han sido establecidas, no obstante, se ha utilizado en casos aislados de niños con tumores sólidos y mieloblastoma sin éxito. Uso no recomendado.

Ancianos: Los pacientes geriátricos presentan mayor riesgo de mielosupresión y cardiotoxicidad con el uso de agentes antineoplásicos, asimismo, atendiendo a la paulatina destrucción de la barrera hematoencefálica, son más frecuentes los efectos sobre el Sistema Nervioso Central. Uso precautorio.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas son más frecuentes con tratamientos prolongados y la mayoría son reversibles si se detectan tempranamente.

Las más características son:

Alérgicas/Dermatológicas: raramente (<1%): alopecia, eritema, urticaria, erupciones maculopapulares.

Cardiovasculares: raramente (<1%): sofocos.

Digestivas: muy frecuentemente (90%): náuseas, vómitos y anorexia; raramente (<1%): diarrea, estomatitis o náuseas y vómitos intratables que obligan a interrumpir el tratamiento.

Hepatobiliares: raramente (<1%): incremento de los valores de enzimas hepáticas; hepatotoxicidad y necrosis hepática (0,01%).

Neurológicas: raramente (<1%): parestesia, convulsiones, cefalea.

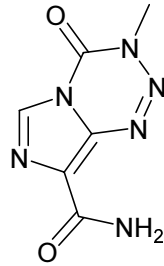
Oculares: excepcionalmente (<0,1%): visión borrosa.

Psiquiátricas: raramente (<1%): confusión, sedación.

Respiratorias: raramente (<1%): síntomas gripales (fiebre de 39 °C, mialgia, malestar).

Sanguíneas: ocasionalmente (1-9%): leucopenia y trombocitopenia a las 2 semanas de la última dosis; excepcionalmente (<0,1%): eosinofilia.

TEMOZOLOMIDA



3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazol-[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazina-8-carboxamida

Acción y mecanismo: Anticanceroso, agente alquilante. La temozolomida es un triazeno que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química al compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia fundamentalmente de una alquilación en la posición O6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce también en la posición N7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del aducto metilo.

Eficacia clínica:

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de actividad de Karnofsky 70), progresivo o recurrente después de cirugía y radioterapia, se basaron en dos ensayos clínicos. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29% recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo randomizado con brazo control de temozolomida y procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue el periodo libre de enfermedad (PLE) definido por resonancia magnética o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, el PLE a los 6 meses fue del 19%, la mediana del periodo libre de enfermedad fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva en base a la resonancia magnética fue del 8%.

En el ensayo randomizado, el PLE de 6 meses fue significativamente mayor para la temozolomida que para la procarbazona (21% frente al 8%, respectivamente, prueba de chi-cuadrado = 0,008) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (rango logarítmico de $p = 0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para la temozolomida y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p = 0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue

significativamente superior con el tratamiento de temozolomida (60%) en comparación con el de procarbazona (44%) (prueba de chi-cuadrado = 0,019). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un índice de actividad de Karnofsky de 80 ó superior.

Los datos sobre el tiempo para el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a la temozolomida sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo para el empeoramiento del índice de actividad (permaneciendo el índice de actividad de Karnofsky por encima de 60 ó una disminución de por lo menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo a la progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para la temozolomida que para la procarbazona (rango logarítmico de $p = 0,01$ a $0,03$).

Indicaciones:

Glioma maligno: tratamiento de pacientes con glioma maligno, tal como glioblastoma o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitantemente con radioterapia y posteriormente en monoterapia

Posología: Adultos, oral: K Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico: en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de temozolomida en monoterapia.

Fase concomitante: 75 mg/m^2 al día por vía oral durante 42 días concomitantemente con radioterapia focal (60 G y administrados en 30 fracciones).

No se harán reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la discontinuación de la administración de temozolomida de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La dosis de temozolomida se puede continuar todo el periodo concomitante de 42 días (de un total de 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos ($>1.5 \times 10^9/\text{L}$), recuento de trombocitos ($100 \times 10^9/\text{L}$), toxicidad no hematológica según los Criterios de Toxicidad (CTC) $<$ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberán realizar semanalmente un hemograma completo.

Fase de monoterapia: Cuatro semanas después de completar la fase de Temozolomida + Radioterapia, se administran hasta 6 ciclos de temozolomida en monoterapia.

Glioma maligno recurrente:

Pacientes no tratados previamente con quimioterapia, 200 mg/m² una vez al día durante 5 días por ciclo de 28 días. Pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea 1,5x10⁹/L y la cifra de trombocitos sea 100x10⁹/L en el día 1 del siguiente ciclo. Niños de edad igual o superior a 3 años: 200 mg/m² una vez al día durante 5 días por ciclo de 28 días. Los pacientes pediátricos previamente tratados con quimioterapia deben recibir una dosis inicial de 150 mg/m² una vez al día durante 5 días, con dosis escalada hasta 200 mg/m² una vez al día en el siguiente ciclo si no apareciera toxicidad hematológica.

Normas para la correcta administración: Tomar en ayunas. Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse. La dosis prescrita debe administrarse utilizando el mínimo número de cápsulas posible. Puede administrarse terapia antiemética antes o después de la administración de temozolomida. Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes o a la dacarbazina (DTIC).

Depresión medular severa.

Precauciones:

En los pacientes con glioblastoma recurrente con un índice de actividad pobre o que tienen otras enfermedades gravemente debilitantes o infección, la decisión de administrar temozolomida debe tomarse después de valorar los beneficios potenciales y los riesgos para el paciente, incluyendo riesgos relacionados con la patología acompañante.

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal: La farmacocinética de la temozolomida fue similar en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos en pacientes con disfunción hepática grave (Clase III de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la temozolomida, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o renal grave. No obstante se aconseja vigilancia clínica en estos pacientes.

Vómitos: Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Pacientes de sexo masculino: La temozolomida puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, antes del tratamiento se debe advertir a los hombres que vayan a ser tratados con temozolomida que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma, dada la posibilidad de infertilidad irreversible por terapia con temozolomida.

Actividades especiales: Advertir al paciente que puede producir fatiga y somnolencia.

Advertencias especiales: Monitorización: Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $1,5 \times 10^9/L$ y recuento de plaquetas $100 \times 10^9/L$. Deberá practicarse un hemograma completo el día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN se encuentre por encima de $1,5 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas supere las $100 \times 10^9/L$. Si el RAN disminuyera a $<1,0 \times 10^9/L$ o el recuento de trombocitos fuera $<50 \times 10^9/L$ durante cualquier ciclo, en el siguiente ciclo se disminuirá un nivel de dosis. Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Interacciones: Alimentos: La administración de temozolomida con los alimentos resultó en una disminución del 33% de la C_{max} y en una disminución del 9% del ABC. Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, debe administrarse sin alimentos.

Acido valproico: El ácido valproico puede producir con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de la temozolomida.

Fármacos mielosupresores: probable aumento de la mielosupresión.

Embarazo: En los estudios realizados en la rata y el conejo tratados con 150 mg/m^2 se observó teratogenia y/o toxicidad fetal. No existen estudios en mujeres embarazadas, por lo que no debe administrarse a la mujer embarazada. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, el paciente debe ser informado del riesgo potencial para el feto. Se deberá advertir a las mujeres en edad de procrear que adopten medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Lactancia: Se desconoce si la temozolomida se elimina en la leche humana; debido al riesgo potencial para el lactante no deberá utilizarse durante la lactancia.

Niños: Se carece de experiencia clínica en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores es muy limitada.

Ancianos: En base al análisis farmacocinético, el aclaramiento de la temozolomida no se ve afectado por la edad. Los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre a pacientes de edad avanzada.

Reacciones adversas: En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron:

Gastrointestinales: náuseas (42%) y vómitos (35%). Estas reacciones fueron por lo general de Grado 1 ó 2 (0-5 episodios de vómito en 24 horas) y fueron de carácter auto-limitado o se controlaron rápidamente con tratamiento antiemético estándar. La incidencia de fuertes náuseas y vómitos fue del 4%. Con menor frecuencia estreñimiento (15%), anorexia (11%), diarrea (8%).

Hematológicas: trombocitopenia y neutropenia de grados 3 ó 4 en el 19% y 17% de los pacientes, respectivamente. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento en el 8% y 4% de los pacientes, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el nadir entre los días 21 y 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo.

Neurológicas: fatiga (21%), y cefalea (13%) somnolencia (6%).

Dermatológicas: erupciones cutáneas (6%).

Otras: fiebre (6%).

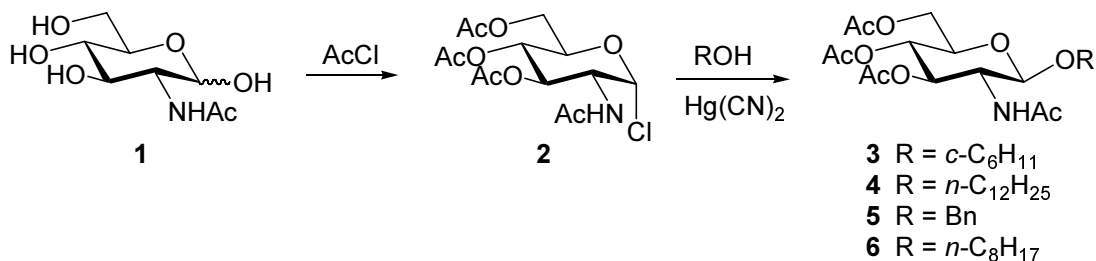
De manera menos frecuente (2% al 5%), y en orden descendente de frecuencia, se produjeron astenia, dolor, incluyendo dolor abdominal, mareo, pérdida de peso, disnea, dispepsia, alopecia, escalofríos, prurito, malestar general, alteraciones en el gusto y parestesia.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

CICLOFOSFAMIDAS EN POSICIONES 2,3- DEL AZÚCAR

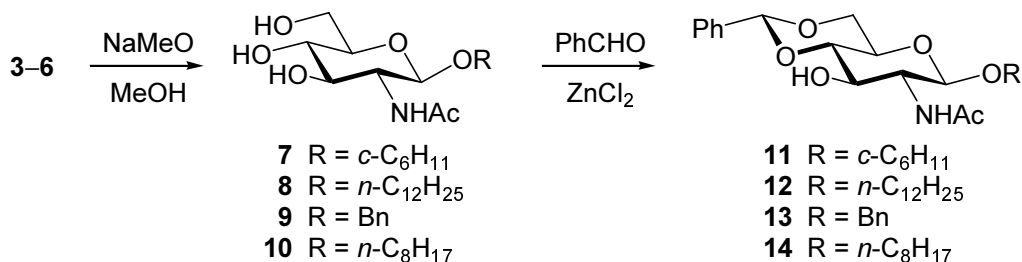
PREPARACIÓN DE PRECURSORES

La síntesis de las nuevas sustancias expuestas en esta Tesis Doctoral ha sido realizada utilizando *N*-acetil-D-glucosamina **1** como azúcar de partida. En el primer paso del esquema de síntesis se obtiene el cloruro de 2-acetamido-3, 4, 6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido **2**, por reacción de **1** con cloruro de acetilo. La posterior reacción de éste, con un alcohol altamente lipofílico, en presencia de cianuro mercuríco conduce al alquil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido **3-6**.



Esquema 1.2

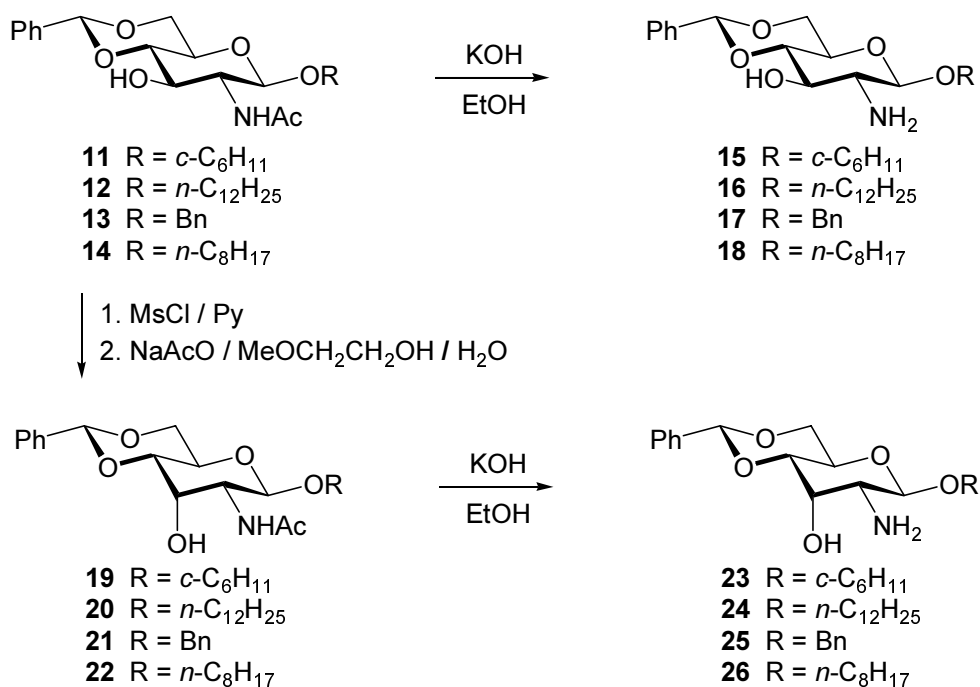
Los compuestos peracetilados **3-6**, sufren desacetilación por tratamiento con metóxido sódico en metanol, conduciendo a compuestos con los hidroxilos de las posiciones tres, cuatro y seis libres **7-10**. La posterior acetalación de **7-10** con benzaldehído, en presencia de cloruro de cinc anhidro da los 4,6-*O*-bencilidén derivados **11-14** que a continuación se presentan.



Esquema 1.3

La reacción de **11-14** con cloruro de mesilo en piridina, y en un segundo paso, éstos tratados con acetato sódico anhidro rinden los alquil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-alopiranosido, los cuales se diferencian de **11-14** en la configuración del carbono tres del azúcar.

La última etapa en la preparación del azúcar para acoplarla al resto con actividad farmacológica, consiste en la hidrólisis del grupo acetamido, tanto en configuración *gluco* como *alo*, con potasa alcohólica para obtener el grupo amino libre del azúcar.



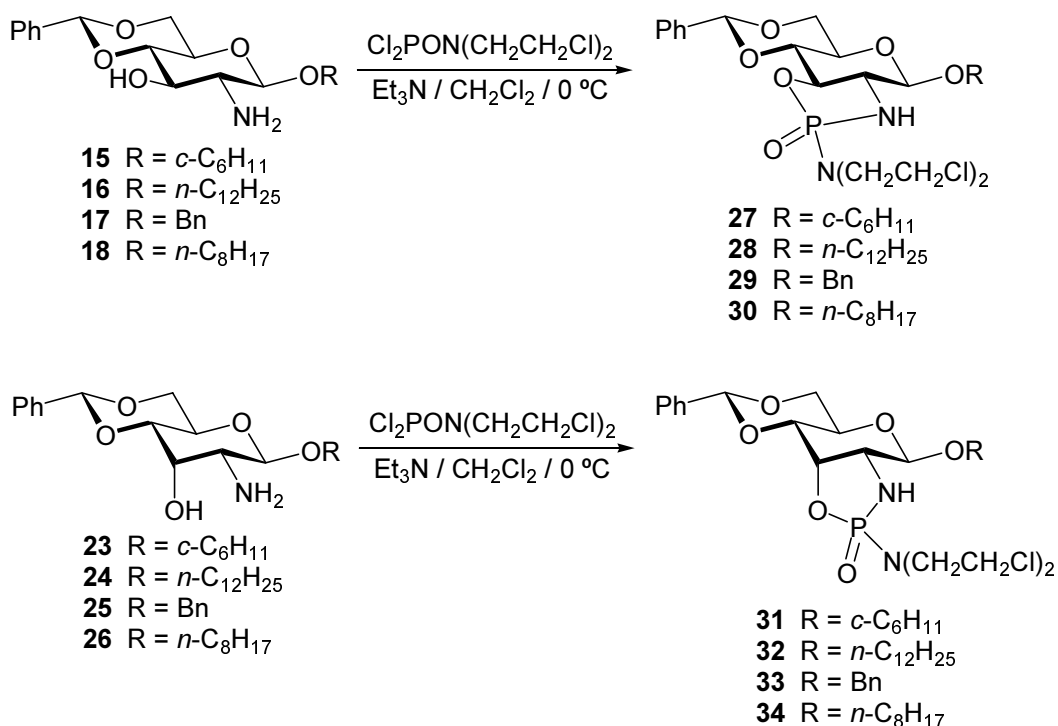
Esquemas 1.4

Los compuestos **15-18** y **23-26** son los amino alcoholes que se utilizan como sustancias de partida para la preparación de ciclofosfamidas derivadas de azúcares, que se destacan como uno de los objetivos de este trabajo.⁶⁷

PREPARACIÓN DE LAS SUSTANCIAS FINALES

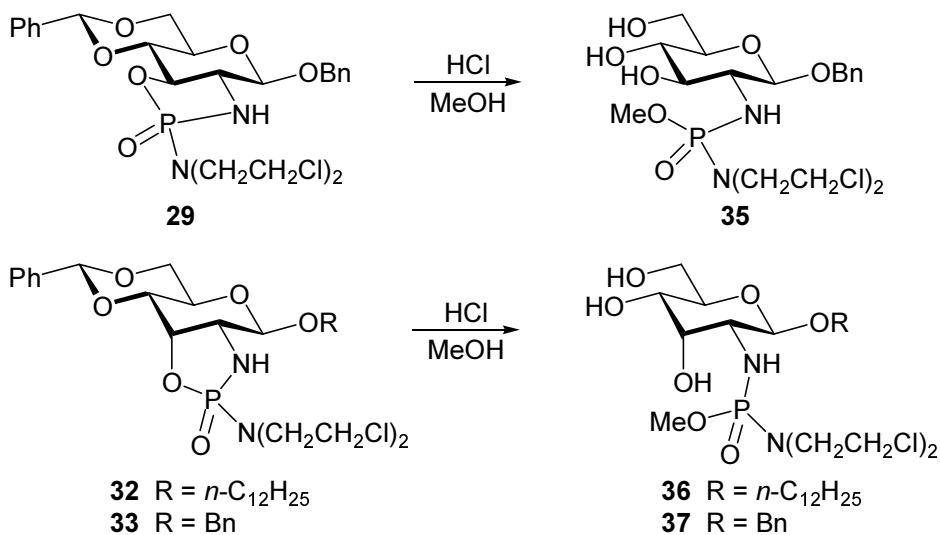
La síntesis de las sustancias **23-30**, se ha llevado a cabo formando un anillo de ciclofosfamida en el que participan el grupo amino de la posición dos y el grupo hidroxilo correspondiente a la posición tres del azúcar, convenientemente protegido.

Para ello, se utiliza como reactivo el cloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida.



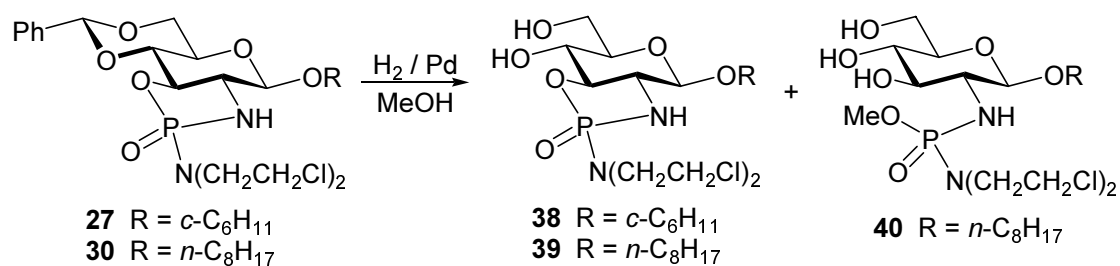
Esquema 1.5

Los primeros ensayos de desbenzalización de **29**, **32** y **33** se llevaron a cabo por hidrólisis ácida. El resultado fue la obtención de compuestos puros en los que se observaba apertura del anillo de ciclofosfamida.



Esquema 1.6

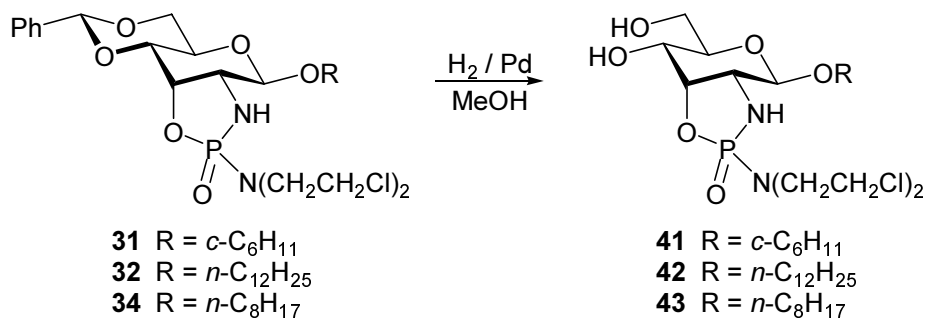
A raíz de lo obtenido según el esquema anterior, se ensaya la desbenzalización de **27** y **30**, mediante hidrogenolisis, conduciendo a **38** y **39**.



Esquema 1.7

Los resultados obtenidos demuestran que la desbenzalación de **27** fue la más exitosa, ya que, en la hidrogenación de **30** se aisló además de **39** un producto minoritario, **40**, de iguales características a **35** en cuanto a la estructura que presenta la mostaza nitrogenada. El compuesto **38** presenta los hidroxilos en las posiciones cuatro y seis, los cuales le confieren a la molécula la hidrofília necesaria para disolverse convenientemente en disolventes polares. Este producto tiene como glicósido un ciclohexilo que le confiere una polaridad intermedia entre la que presentan los productos **28** y **32**, que son muy lipófilos por llevar una cadena grasa de cadena larga y los de las sustancias **29** y **33**, que llevan un glicósido bencílico.

En los ensayos de desbenzalación de las sustancias **31**, **32** y **34**, todas ellas con configuración *alo*, se obtienen buenos resultados, antes y después de la purificación de los productos obtenidos.



Esquema 1.8

CICLOFOSFAMIDAS EN GLICÓSIDO DEL AZÚCAR

PREPARACIÓN DE PRECURSORES

Es conocido que en ciertas células tumorales la actividad de las glicosidas extracelulares,⁶⁸ β -*N*-acetilglucosaminidasa, β -*N*-acetilgalactosaminidasa y α -L-focosidasa, es varias veces superior a la que presentan en las células sanas.

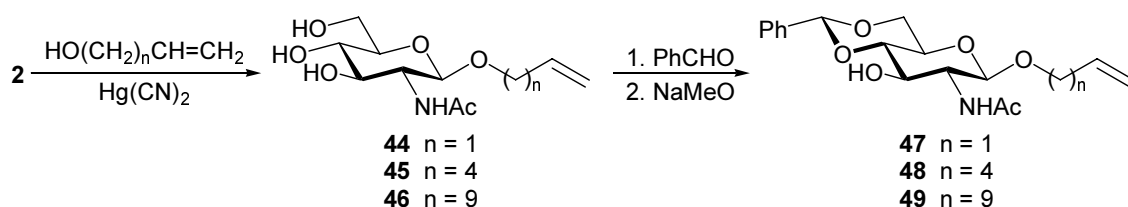
Otro objetivo es la síntesis de ciclofosfamidas de cinco y seis miembros situadas en el aglicón del azúcar, de forma que estas sustancias al tener incrementada su actividad enzimática en las células malignas presentarían una acción citotóxica mayor que en las células sanas.

Teniendo en cuenta la actividad de las glicosidas extracelulares, en el siguiente apartado se describe la síntesis de derivados de azúcares con estructuras de glicerol glicosídicos modificados con grupos que llevan unido el agente alquilante, clorambucilo⁶⁹ o ciclofosfamida en este trabajo. En estos productos el azúcar actúa como transportador del potencial fármaco.

La oxidación estereoselectiva hacia oxiranos de los glicósidos alquénlicos con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) produce los correspondientes oxiranos en grandes cantidades y con alta estereoselectividad. Los análogos de los derivados de glicerol glicósidos, que pueden ser usados como transportadores de fármacos, se obtienen a partir de alquenil glucopiranosídeos mediante varias reacciones de apertura del anillo regioespecíficas con diferentes nucleófilos de nitrógeno, azufre y carbono.

Las reacciones se llevan a cabo bajo diferentes condiciones, dependiendo de la naturaleza del nucleófilo, pero en todos los casos el anillo de oxirano reacciona regioespecíficamente a través del carbono menos sustituido, dando lugar a un solo compuesto.⁷⁰

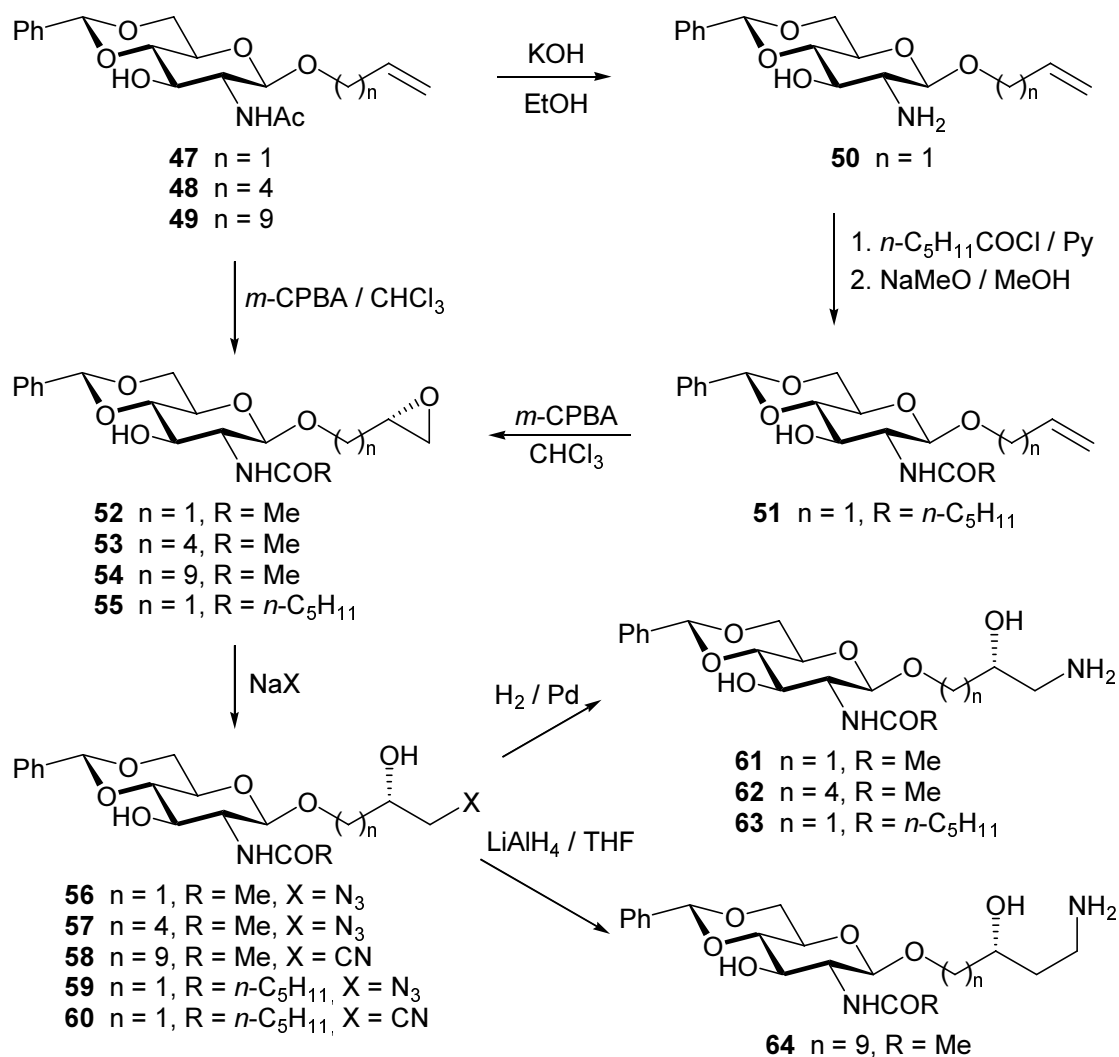
Introduciendo grupos tales como amidas sobre el anillo de azúcar o modificando el aglicón es posible obtener productos con diferente balance hidrófilo-lipófilo. En este caso, la cadena polimetilénica actúa como espaciador entre el azúcar y el punto de unión con el fármaco. El glicerol modificado con un grupo quiral presente en estas moléculas es similar al encontrado en los glucolípidos y glucoesfingolípidos que forman las membranas celulares.



Esquema 1.9

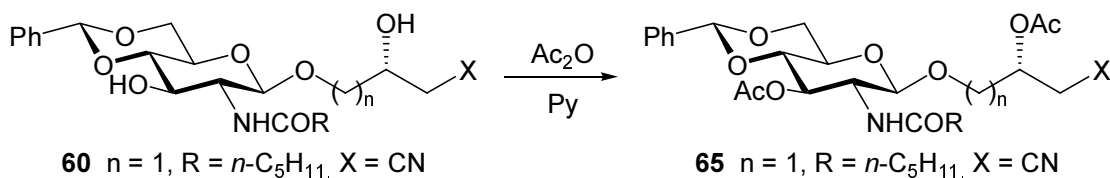
La hidrólisis del grupo amida de **47** y la posterior acilación del nitrógeno en el carbono dos del derivado glucosado **50** con cloruro de hexanoilo rinde la sustancia **51**, la cual, presenta propiedades fisico-químicas distintas, de forma que la liposolubilidad de los productos **52**, **53** y **54**, es notoriamente distinta, ya que **55** posee una cadena grasa

en lugar de un grupo acetamido, por lo que es de esperar que las sustancias que se obtengan a partir de **59** y **60** presentarán una lipofilia mayor que la previsible para las sustancias obtenidas a partir de **56**, **57** y **58**.



Esquema 1.10

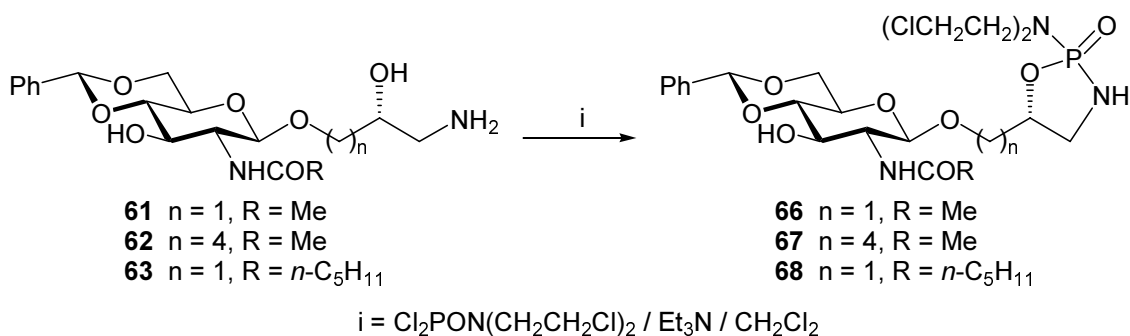
La hidrofilia del producto **60** debido al grupo hidroxilo presente en la cadena corta del aglicón motivó la reacción que se detalla a continuación, la cual se llevó a cabo al objeto de proteger el mencionado OH y llegar al equivalente del producto **64** con el aglicón alílico.



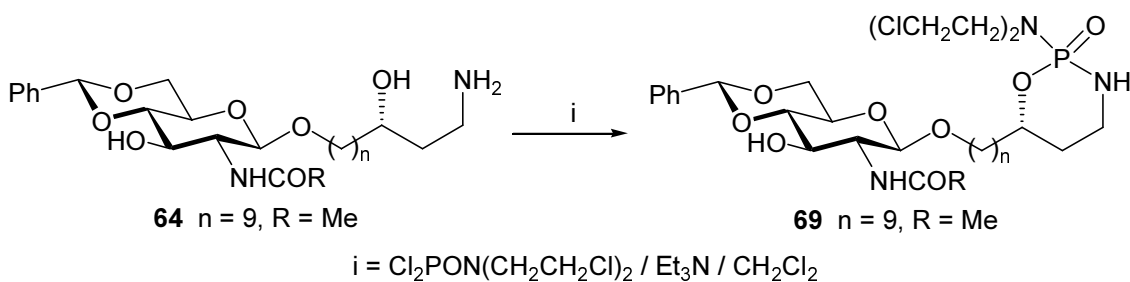
Esquema 1.11

PREPARACIÓN DE LAS SUSTANCIAS FINALES

A continuación se muestran los potenciales agentes alquilantes que se obtienen a partir de **61**, **62**, **63** y **64**, en los tres primeros la estructura de la ciclofosfamida patrón estaría en un anillo de cinco miembros y el producto obtenido a partir de **64** sería análogo al patrón:



Esquema 1.12

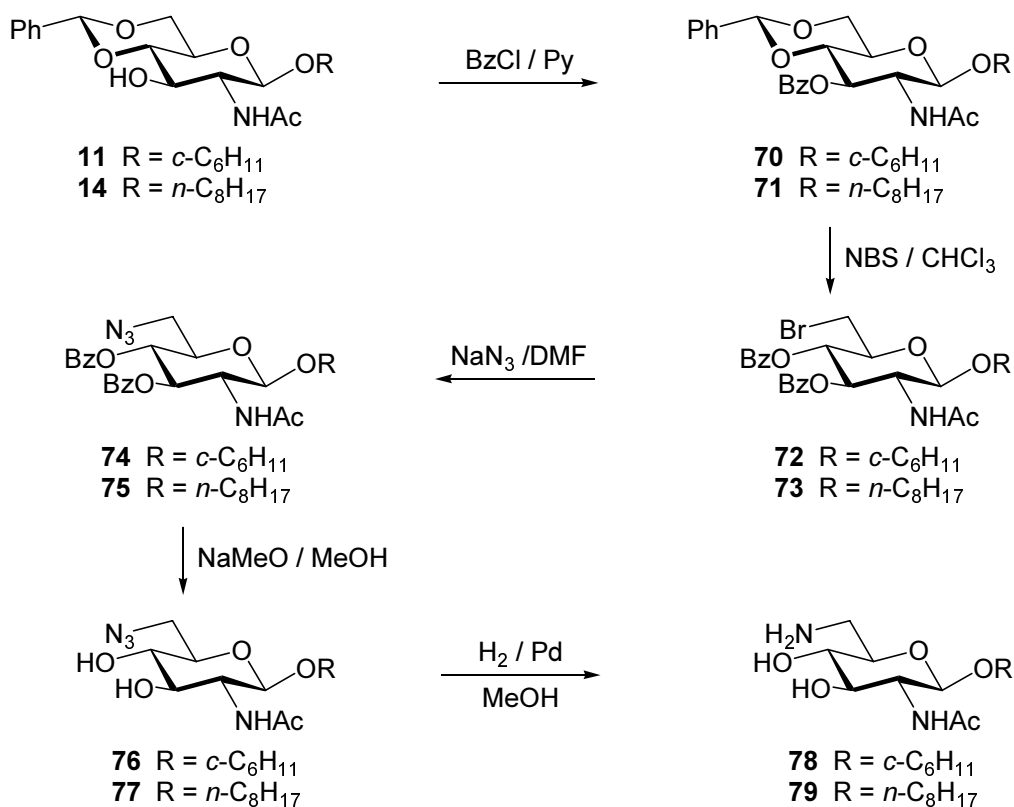


Esquema 1.13

CICLOFOSFAMIDAS EN LAS POSICIONES 4, 6 DEL AZÚCAR

PREPARACIÓN DE PRECURSORES

En el siguiente esquema de síntesis se presenta una ciclofosfamida, donde en esta ocasión, el ciclo de seis miembros de los potenciales antitumorales (análogos a la ciclofosfamida patrón y otras fosforamidas semejantes), se encuentra fusionado al medio de transporte en los carbonos cuatro y seis del azúcar portador. La variación que presentan los productos obtenidos es una diferente lipofilia, ocasionada ésta, por el diferente aglicón que presentan las sustancias sintetizadas. Esto es importante, pues en futuros ensayos se podrá determinar cual de ellas reúne las mejores condiciones farmacocinéticas y cual atravesará con mayor facilidad las membranas celulares lipídicas, alcanzando en menor tiempo, concentraciones adecuadas para ejercer la actividad farmacológica esperada.



Esquema 1.14

La protección del grupo hidroxilo de la posición tres del azúcar con un grupo benzoilo, **70** y **71**, se lleva a cabo para mejorar la solubilidad de estos productos en los disolventes utilizados, consiguiéndose de este modo, en las siguientes etapas un mejor manejo y unos mayores rendimientos en las sucesivas reacciones que se llevaron a cabo.

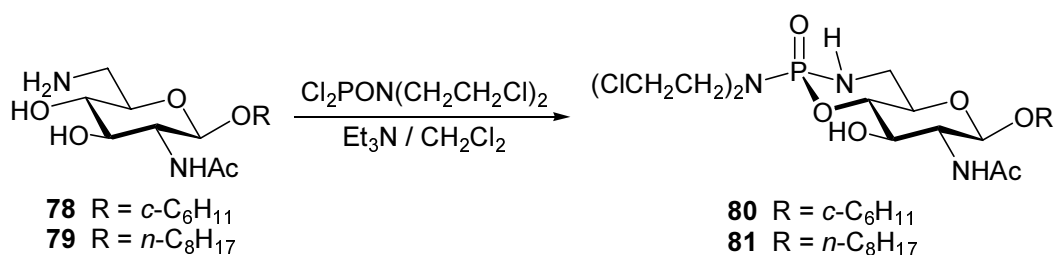
Uno de los objetivos ha sido funcionalizar convenientemente el grupo hidroxilo de la posición seis del azúcar, para ello se abre el grupo 4,6-*O*-bencilideno con *N*-bromosuccinimida. En las reacciones donde se utilizó *N*-bromosuccinimida y una vez purificados los productos obtenidos mediante técnicas de cromatografía por columna, se llegan a obtener las sustancias **72** y **73** químicamente puras.

En las últimas reacciones se intercambia el grupo bromo de la posición seis por el grupo azida **74**, **75**, que convenientemente tratado, rinde el grupo amino en dicha posición **78**, **79**.

PREPARACIÓN DE LAS SUSTANCIAS FINALES

La transformación de ciclohexil 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido **78** y octil 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido **79**, en ciclohexil 2-acetamido-6-amino-4-*O*-6-*N*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2,6-

didesoxi- β -D-glucopiranosido **80** y octil 2-acetamido-6-amino-4-O-6-N-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido **81**, ha de realizarse en disolventes polares apróticos, debido a la alta reactividad del grupo alquilante, sin embargo estos disolventes son difíciles de eliminar, de aquí, la complejidad de la puesta a punto de estas reacciones. Así mismo, para los productos **78** y **79** es muy acentuada la escasa solubilidad de éstos en disolventes apolares, de ahí la dificultad para obtener las sustancias **80** y **81**, siendo necesarios numerosos ensayos y técnicas de purificación hasta llegar a las condiciones adecuadas.



Esquema 1.15

DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS NUEVAS SUSTANCIAS

La determinación estructural de las sustancias, descritas en la presente Tesis, se ha llevado a cabo en base a los datos obtenidos por la aplicación de técnicas tales como, la espectrometría de masas de baja resolución, realizada con diversas técnicas de ionización como son la ionización química (CI) y la ionización mediante bombardeo con átomos rápidos (FAB), y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C y ^{31}P -RMN).

Determinación estructural por espectrometría de masas.

Los espectros de masas de las diversas sustancias de esta Tesis, han sido registrados mediante ionización química (CI) y para los compuestos en que los iones moleculares no eran observables, debido a su escasa volatilidad, se han registrado sus espectros mediante una técnica de ionización más suave, tal como es la técnica de ionización mediante bombardeo con átomo rápidos (FAB).

Determinación estructural por RMN.

Se han registrado los espectros de RMN de las nuevas sustancias descritas en esta Tesis a 200 y 500 MHz para ^1H , a 50 MHz para ^{13}C y a 81 MHz para ^{31}P .

Se ha utilizado CDCl_3 como disolvente en la mayoría de los experimentos, salvo cuando la sustancia no fue soluble en este disolvente, y entonces se utilizó $\text{DMSO-}d_6$.

Aunque en algunos casos no se puede asignar individualmente cada señal a cada protón de la molécula, las señales que están perfectamente definidas nos permiten asegurar en todos los casos que los espectros están de acuerdo con las estructuras propuestas para las sustancias estudiadas. Hay que tener en cuenta, además, que la asignación estructural viene también apoyada mediante los datos de ^{13}C RMN y de espectrometría de masas, así como por la secuencia sintética utilizada en la preparación de cada sustancia.

En el espectro de la sustancia **3**, se observan perfectamente diferenciados el H-1, H-3, H-4, H-6 y H-6' del azúcar, el protón del grupo acetamida y los protones de los cuatro grupos acetilo presentes en la molécula. El H-2 y el H-4 aparecen solapados junto con el OCH del grupo ciclohexilo en una señal compleja a δ 3,4–3,8 ppm. En la parte alta del espectro aparecen las señales correspondientes a los cinco CH_2 del grupo ciclohexilo.

Los valores de desplazamiento químico, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de las señales correspondiente a H-1, H-3, H-4, H-6 y H-6' son concordantes con un glicósido con anomería β y con una disposición anti entre los hidrógenos 2, 3, 4 y 5 del azúcar, es decir, con un β -glucósido.

La transformación de **3** en **11** implica la desacetilación de los hidrófilos 3, 4 y 6 y posterior benzalación de las posiciones 4 y 6. Esto supone colocar sobre los oxígenos 3, 4 y 6 grupos menos desapantallantes que los acetilos, con lo que H-3, H-4, H-6_e y H-6_a deben aparecer en la sustancia **11** a valores de desplazamiento químico menores.

Se puede observar como H-2, H-3, H-4, H-5 y H-6_a están solapados formando una señal compleja (δ 3,2–3,8 ppm). Es de resaltar la presencia del grupo bencilideno que produce una señal compleja a δ 7,3–7,5 ppm correspondiente a los cinco hidrógenos del fenilo y un singulete a δ 5,56 ppm correspondiente al hidrógeno del nuevo carbono acetálico respecto al espectro de la sustancia **3**.

La reacción de mesilación de **12** conduce a su correspondiente derivado 3-O-mesilado, lo que conlleva un desplazamiento a campo bajo de la señal correspondiente a H-3, localizándose a δ 5,20 ppm (en el derivado mesilado) aislada del multiplete a δ 3,3–3,8 ppm. Se observa también aislado el singulete para tres protones correspondiente al grupo mesilo (δ 2,91 ppm)

El paso del **12** a **20** supone un cambio en la configuración del carbono tres del anillo de hexopiranóxido. El espectro de **20** refleja esta situación mediante un cambio en el desplazamiento químico de los protones del azúcar, y sobre todo una disminución

muy importante en el valor de las constantes de acoplamiento de la señal correspondiente a H-3, pasando $J_{2,3} = J_{3,4}$ de 9,6 Hz (protones H-2, H-3 y H-4 en *anti*) en **12** a un valor de $J_{2,3} = J_{3,4}$ de 2,7 Hz (protones H-2, H-3 y H-4 en disposición relativa *gauche*) en **20**.

La desacetilación del grupo acetamida de **11** hasta grupo amino para obtener la sustancia **15**, provoca en H-2 un apantallamiento, respecto a este mismo hidrógeno en el compuesto **11**. Así, en la sustancia **11**, es el H-2 el que sufre un desplazamiento a campo alto (δ 2,76 ppm), permitiendo esto, además observar la señal correspondiente a H-6_a (δ 3,75 ppm) como triplete, y la del protón metílico del grupo ciclohexilo como un multiplete centrado a δ 3,36 ppm.

Espectros similares al del **15** se describen para las sustancias **23**⁷¹, y **24**⁷², en lo que se refiere a los protones del azúcar, variando sólo en las señales del aglucón.

Es de mencionar la ausencia de δ 7,3–7,5 ppm de la señal del grupo aromático y a δ 5,52 ppm la de la señal del H-7. Se confirma basándonos en los valores de los desplazamientos químicos de los protones H-1, H-2 y H-3 (δ 4,55 d, 2,97 dd y 3,86 t respectivamente) que el anillo de ciclofosfamida sigue presente en la molécula.

Los espectros de ¹³C RMN complementan a los de ¹H en la determinación estructural de las sustancias. En todos los espectros de ¹³C se observa bien el número de señales y desplazamientos químicos que se pueden esperar para los carbonos presentes en las moléculas de las sustancias analizadas. El registro de espectros mediante la técnica DEPT permite diferenciar los carbonos de grupos metilénicos de aquellos que forman grupos metilos o metínicos.

De la observación de los espectros de ³¹P, se puede deducir que las nuevas ciclofosfamidas son compuestos estereoisoméricamente puros. Es decir, el nuevo centro estereogénico creado en la reacción de formación del anillo de ciclofosfamida posee la misma configuración absoluta en todas sus moléculas, lo cual se debe a la fuerte inducción asimétrica ejercida por el resto de azúcar. Esto puede interpretarse así, en base a la existencia de una señal única en los espectros de ³¹P RMN.

PRUEBAS BIOLÓGICAS

MATERIALES Y MÉTODOS

Las líneas celulares usadas en este estudio fueron aportadas por el banco de células del servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Se ha utilizado una línea linfoide, MOLT-4, y otra mieloide, HL-60, ésta última muy usada en estudios *in vitro* de otras sustancias con potencial actividad farmacológica.⁷³⁻⁷⁶

HL-60

Línea celular promielocítica.⁷⁷ Los leucocitos de sangre periférica fueron obtenidos por leucoforesis de una hembra caucásica de 38 años, con leucemia promielocítica aguda. Las células fueron cultivadas en suspensiones en presencia de un medio condicionado para embriones pulmonares humanos.

Las células HL-60 carecen de marcadores específicos para las células linfoides, pero expresan receptores de superficie para el fragmento Fc del complemento.⁷⁸ Estas células exhiben actividad fagocítica y responden a estímulos quimiotácticos. Las colonias formadas de células HL-60 en medio semisólido producen tumores subcutáneos mieloides en ratón.

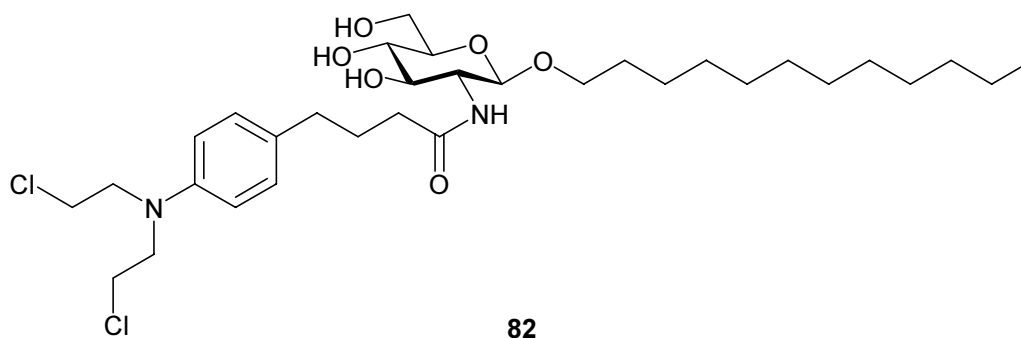
MOLT-4

Es una suspensión de sangre periférica de un varón de 19 años con leucemia linfoblástica aguda en recaída. Se habla de ellas como modelo de células leucémicas. Las células se unen con eritrocitos de carnero para formar un rosetón.

La línea fue secuencialmente tratada con una combinación de antibióticos durante diez semanas. Siguiendo el tratamiento, la línea fue examinada semanalmente por el método Hoechst por un periodo de tres meses. Todos los resultados fueron negativos y la línea puede ser considerada curada.⁷⁹

PRODUCTOS EVALUADOS

La ciclofosfamida, fármaco tipo, se considera patrón de referencia, la sustancia **38**, obtenida por síntesis y presentada en este trabajo, **82**, donde la estructura de mostaza nitrogenada va acoplada a un transportador azucarado,⁸⁰ y los productos **35**, **36** y **37**, obtenidos por hidrólisis de las sustancias **29**, **32** y **33**, que no presentan la estructura cíclica de la ciclofosfamida patrón, pero que al ser derivados de la misma presentan actividad biológica.



ENSAYO DE CITOTOXICIDAD

Determinación por citometría de flujo.

La población de células en cultivo tratadas con los productos citados anteriormente fue detectada por el ADN contenido en las células usando un citómetro de flujo (FACSort Becton Dickinson. Mountain view, C.A. Software Cellquest).

Los cultivos celulares en contacto con las sustancias objetivo de estudio, son incubadas durante 24 horas, al cabo de este tiempo, se añade CD11a y yoduro de propidio para teñir el ADN de las células, se incuban los cultivos 20 minutos, al cabo de este tiempo, las células son enjuagadas con PBS (cloruro sódico, fosfato disódico y fosfato monopotásico). Vuelve a añadirse yoduro de propidio y se incuban a 10 minutos. Finalizado este tiempo se procede a la determinación del número de células supervivientes.

Las dosis utilizadas fueron de 10 μg para la ciclofosfamida y 20 μg para el resto de los productos ensayados.

Resultados.

A continuación se expone la actividad citotóxica presentada por las sustancias ensayadas, Gráficos 1.2. y 1.3.:

Gráfico 1.2.

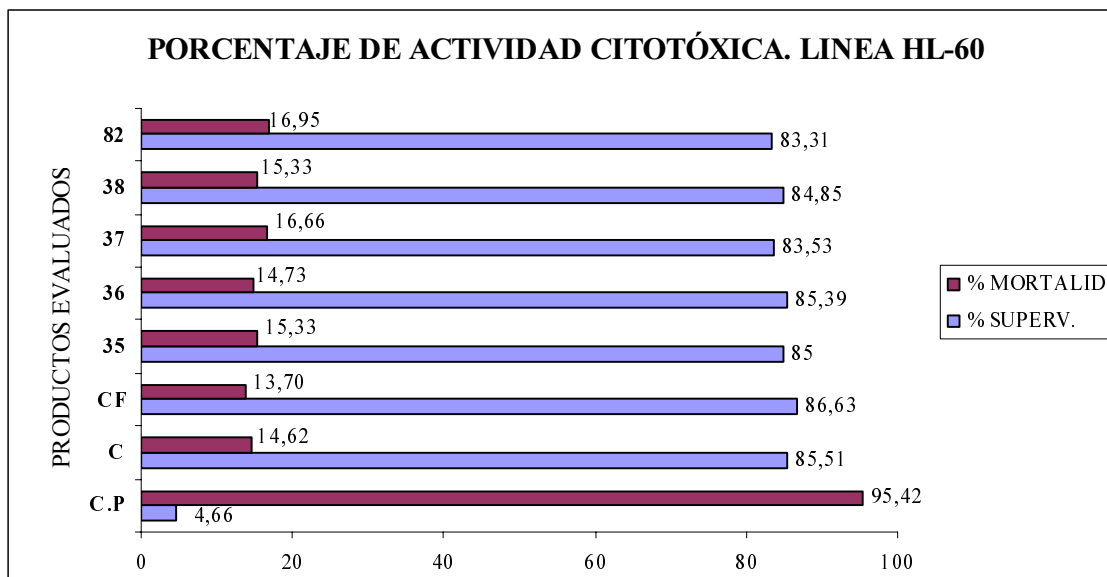
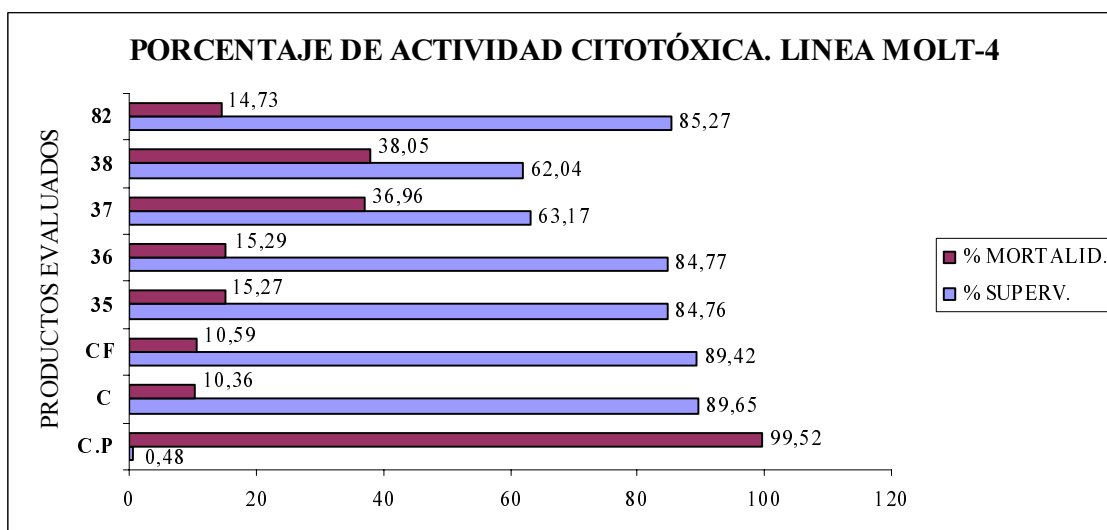


Gráfico 1.3.



ENSAYO DE INHIBICION DEL CRECIMIENTO. ACTIVIDAD CITOSTÁTICA

Tradicionalmente, la proliferación *in vitro* es determinada por el recuento de células directamente, por la determinación del índice mitótico en el caso de células hematopoyéticas o por ensayo clonogénico.

Todos estos ensayos son una labor intensiva y por tanto no practicable para la evaluación de un largo número de muestras.

Alternativamente, un método indirecto del número de células viables, es al determinación de la actividad metabólica de la población celular.

Las sales de Tetrazolio son metabolizadas por la actividad de NAD-dihidrogenasa dependiente, para formar un producto de reacción coloreada. En estos ensayos la cantidad de producto formado se correlaciona directamente con el número de células viables. Estos ensayos son realizados en una placa con 96 pocillos y los resultados son cuantificados por el Test de Elisa Estándar, permitiendo el procesamiento de un gran número de muestras, sin embargo, tales ensayos que miden el número de un gran número de muestras, sin embargo, tales ensayos que miden el número de células activas metabólicamente pueden fallar cuando, por ejemplo, un pequeño número de células proliferativas son enmascaradas por una mayoría de células no proliferativas.

(3H)-Timidina ha sido usada tradicionalmente para marcar el ADN de las células activas mitóticamente. Las desventajas de la incorporación de (3H)- Timidina, entre otras, son la necesidad de radioisótopos, el requerimiento de un equipo caro y especializado, y una posible toxicidad para los fluidos celulares.

Una importante innovación ha sido el reemplazamiento de (3H)-Timidina por 5-Bromo de 2'-desoxiuridina (BrdU). Esta técnica está basada en la incorporación de la pirimidina análoga, BrdU, en vez de timidina en la proliferación celular de ADN.

Después de la incorporación en ADN, BrdU es detectada por inmunoensayo. Han sido descritos algunos anticuerpos con una alta especificidad por BrdU.

Originalmente la detección inmunohistoquímica de células durante la fase S y cuantificación de proliferación celular ha sido hecha por microscopía o análisis de citometría de flujo de muestras celulares. Sin embargo, estas técnicas no permiten hacer un rutinario análisis de las muestras. En 1985, Porstmann y colaboradores describieron un inmunoensayo enzimático para ver la proliferación celular, cuantificando la incorporación de BrdU en el ADN. Posteriormente este método, fue perfeccionado por otros laboratorios.

Aplicaciones.

La técnica Elisa de proliferación celular es una alternativa colorimétrica rápida, precisa y simple para cuantificar la proliferación celular basada en la incorporación de BrdU, durante la síntesis de ADN en el crecimiento celular.

Así, esta técnica puede ser usada en diferentes sistemas celulares *in vitro* cuando la proliferación celular tiene que ser determinada.

En esta ocasión, con éste método se ha determinado la quimiosensibilidad de células tumorales a distintos productos potencialmente citostáticos.

Se ha demostrado que una evaluación precisa de la proliferación celular se puede realizar midiendo la incorporación de BrdU en el ADN celular sintetizado. Además, existe una buena correlación entre Elisa utilizando BrdU y cuando se utilizó (3H)-Timidina, como ha sido demostrado en distintas líneas celulares.

Principio de la técnica.

Las células son incubadas en una placa con noventa y seis pocillos por un periodo de 24 horas. Posteriormente, BrdU se añadió a las células y éstas fueron reincubadas durante cinco horas. En este periodo de tiempo, BrdU se incorpora en lugar de la Timidina en el ADN.

Después de mover los medios de cultivo., las células son fijadas y el ADN desnaturalizado, lo cual, es necesario para la mejor accesibilidad del BrdU incorporado para la detección por el anticuerpo. El anticuerpo BrdU-POD se une al BrdU incorporado en el nuevo ADN sintetizado.

Los complejos inmunes son detectados por reacción de sustrato. El producto de reacción se cuantifica midiendo la absorbancia en un espectofotómetro. El color desarrollado y por tanto los valores de absorbancia se correlacionan directamente a la cantidad de síntesis de ADN y por tanto al número de células proliferativas en los distintos microcultivos.

Las dosis utilizadas fueron las mismas que en el ensayo de citotoxicidad.

Los resultados obtenidos se muestran en los Gráficos 1.4. y 1.5.:

Gráfico 1.4.

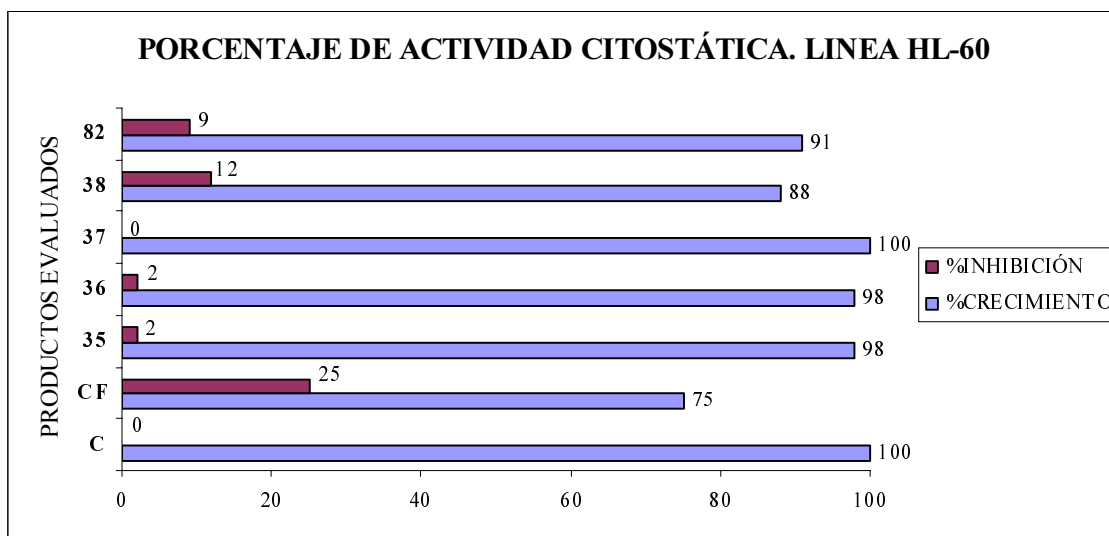
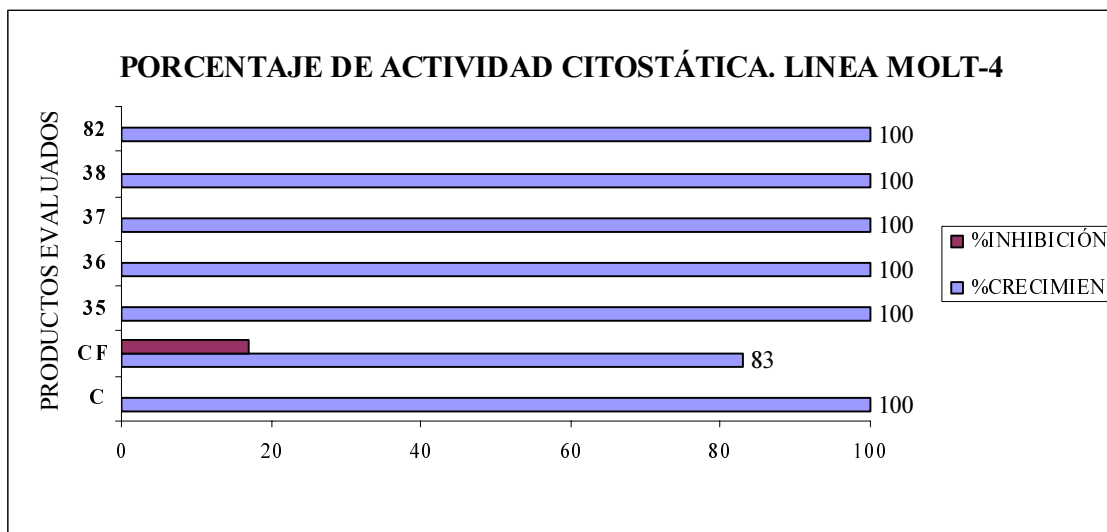


Gráfico 1.5.



DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El carácter de profármaco de la ciclofosfamida es un factor primordial a la hora de efectuar un análisis comparativo entre éste y nuestros productos de síntesis.

En la línea celular mieloide HL-60, el porcentaje de supervivencia del patrón y el compuesto **38** es similar, igual ocurre comparándolo con **82** y los derivados abiertos procedentes de la hidrólisis de **29**, **32** y **33**, respectivamente.

Los resultados que se evidencian en la línea linfoide, MOLT-4, no son tan lineales. Presumiblemente, puede afirmarse una mayor sensibilidad por parte de esta línea celular a nuestros productos, ya que, mientras se observa un porcentaje de supervivencia parecido al control y ciclofosfamida, no ocurre lo mismo con los productos estudiados.

El mayor porcentaje de mortalidad lo presenta **38**, es decir, este compuesto tiene una marcada actividad citotóxica en la línea celular MOLT-4.

La mostaza nitrogenada derivada del clorambucilo, **82**, presenta una actividad citotóxica algo mayor y parecida a los compuestos fosforados **35**, **36** y **37**. Un hecho a destacar es la influencia de la configuración de la molécula, dado que el compuesto en configuración *alo* que porta un bencil glicósido presenta un porcentaje de supervivencia marcadamente inferior al profármaco patrón.

La manifiesta actividad citotóxica de **38**, no invalida a éste, aún manteniendo con la ciclofosfamida la similitud de profármaco, en su activación hepática, jamás dará

lugar al metabolito tóxico acroleína, responsables de agravantes e indeseables reacciones adversas detalladas en su mecanismo de acción en esta memoria.

El agente antineoplásico ideal, sería aquel que combinase un buen porcentaje de inhibición del crecimiento celular con una marcada citotoxicidad hacia las células malignas, pues una alta citotoxicidad selectiva no inutilizaría a una sustancia. En clínica, se utilizan actualmente fármacos con un porcentaje de citotoxicidad del 5-90% a distintas concentraciones, éste es el caso de paclitaxel.⁸¹

En el ensayo de inhibición del crecimiento, en la línea celular linfoide, nuestros productos no inhiben el crecimiento celular y el patrón tampoco presenta un alto porcentaje de inhibición, esto podría justificarse, apoyándonos en la necesidad de una actividad hepática de los productos objeto de estudio.

En la línea mieloide, la ciclofosfamida presenta un porcentaje de inhibición algo mayor, veinticinco por ciento. Las restantes muestras, también producen cierta inhibición en el crecimiento celular, presentando **38** el resultado más exitoso respecto a las sustancias ensayadas.

Las presentes pruebas realizadas fueron preliminares, de aquí que el estudio se haya realizado únicamente a 24 horas, al igual que sólo se haya ensayado con una dosis única (20 µg/mL).

PARTE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GENERALES

Las evaporaciones de disolventes se efectuaron a temperaturas inferiores a 60 °C a presión reducida (10 a 25 mm de mercurio).

Los puntos de fusión se midieron en un aparato GALLENDAMP y están sin corregir.

Las rotaciones ópticas se midieron a 25 °C, en un polarímetro BELLINGHAN+STANLEY Ltd p-20, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda=589$ nm). La notación para esta magnitud es $[\alpha]_D^{25}$.

Los análisis elementales se han realizado en el Departamento de Química Analítica de la Universidad de Sevilla, en los Servicios de Análisis Elemental del Instituto Químico de Sarriá de Barcelona y en el Centro de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense de Madrid.

Cromatografía en capa fina (ccf). Esta técnica se ha utilizado como método analítico cualitativo, empleando cromatoplasmas comerciales (Merck, 60 F 254) de un espesor de capa de 0,25 mm. Los reveladores empleados fueron: luz ultravioleta de 254 nm, yodo, ácido sulfúrico al 20% y la mezcla de anisaldehído-ácido sulfúrico-ácido acético-etanol 95% (25:25:1:450). En estos dos últimos casos el revelado se ha realizado por inmersión de la placa en el revelador y posterior calentamiento en placa calefactora durante 1-2 minutos.

Cromatografía en columna. Este procedimiento se ha utilizado con fines preparativos. El soporte empleado ha sido gel de sílice 60 (Merck), usando la técnica conocida como "Flash chromatography". Las fracciones recolectadas se analizaron por ccf.

Espectros de resonancia magnética nuclear (RMN):

Los espectros de RMN, se han registrado en un espectrómetro BRUKER ac-200, a 200 MHz para ^1H , 50 MHz para ^{13}C y a 81 MHz para ^{31}P .

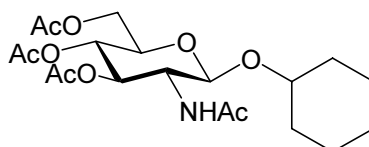
Como disolventes se han empleado CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$. Como referencia se han utilizado TMS, para ^1H y ^{13}C y H_3PO_4 en D_2O para ^{31}P .

Para el desplazamiento químico se usa el parámetro δ . Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y se han leído directamente en los listados del ordenador. La asignación de las señales, en el caso de los espectros de ^{13}C RMN, se facilitó mediante el empleo de la técnica DEPT.

NUEVAS SUSTANCIAS

Señalar que los dodecil derivados de configuración gluco han sido previamente descritos por el grupo de investigación en el que se encuentra incluida esta Tesis Doctoral.⁸²

Ciclohexil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (3)



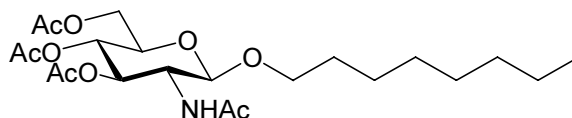
Una disolución de cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosilo (9,15 g; 25 mmoles) en nitrometano seco (20 mL) se añade gota a gota a una disolución agitada de ciclohexanol (15 mL) en tolueno anhidro (20 mL), conteniendo tamiz molecular de 4 Å (15 g) y Hg(CN)₂ (6,25 g). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina confirma que la reacción es completa. Se diluye con acetato de etilo y los sólidos se eliminan por filtración con alúmina. La capa de alúmina se lava bien con acetato de etilo (vol. final 200 mL). La disolución orgánica se lava sucesivamente con NaHCO₃ al 5 % y con H₂O, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío.

El sólido obtenido se suspende en hexano mediante agitación magnética para disolver los restos de ciclohexanol. Se filtra, se lava con hexano y se seca. El sólido es cromatográficamente puro. Una fracción se cristaliza de etanol con objeto de su caracterización. Rend. 6,44 g (60%); P.F. 176–178 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -37,5 (c 0,8, CH₂Cl₂). EM(CI): *m/z* 430 (25%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 6.00 (d, 1H, *J*_{2, NH} 8.5 Hz, N-H), 5.34 (dd, 1H, *J*_{2,3} 10.5, *J*_{3,4} 9.5 Hz, H-3), 4.97 (t, 1H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5} 9.5 Hz, H-4), 4.81 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.21 (dd, 1H, *J*_{5,6} 5.0, *J*_{6,6'} 12.1 Hz, H-6), 4.04 (dd, 1H, *J*_{5,6'} 2.5, *J*_{6,6'} 12.1 Hz, H-6'), 3.6 (m, 3H, H-2, H-5, OCH), 2.00, 1.96, 1.95, 1.87 (4s, 4CH₃), 2.0–1.0 [(CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170.6, 170.5, 170.3, 169.4 (4C=O), 98.8 (C-1), 77.6 (OCH), 72.1 (C-4), 71.3 (C-3), 68.9 (C-5), 62.3 (C-6), 55.2 (C-2), 33.1, 31.6, 25.4, 23.7, 23.6 [(CH₂)₅], 23.2, 20.6, 20.5 (4CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.4.a., 1.4.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₂₀ H ₃₁ NO ₉ : | C, 55,93; H, 7,28; N, 3,26 |
| | Encontrado: | C, 55,87; H, 7,04; N, 3,52 |

Octil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (6)



Una disolución de cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosilo (9,15 g; 25 mmoles) en nitrometano seco (20 mL) se añade gota a gota a una disolución agitada de ciclooctanol (15 mL) en tolueno anhidro (20 mL), conteniendo tamiz molecular de 4 Å (15 g) y Hg(CN)₂ (6,25 g). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina confirma que la reacción es completa. Se diluye con acetato de etilo y los sólidos se eliminan por filtración con alúmina. La capa de alúmina se lava bien con acetato de etilo (vol. final 200 mL). La disolución orgánica se lava sucesivamente con NaHCO₃ al 5% y con H₂O, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío.

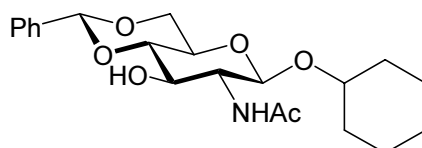
El sólido obtenido se suspende en hexano mediante agitación magnética para disolver los restos de ciclooctanol. Se filtra, se lava con hexano y se seca. El sólido es cromatográficamente puro. Una fracción se cristaliza de etanol con objeto de su caracterización. Rend. 9,2 g (80%); P.F. 126–127 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -36,4 (c 0,6, CH₂Cl₂). EM(CI): *m/z* 460 (48%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200MHz, CDCl₃): δ 5.42 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.6 Hz, N-H), 5.29 (dd, 1H, *J*_{2,3} 10.5, *J*_{3,4} 9.3 Hz, H-3), 5.04 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.5 Hz, H-4), 4.66 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.25 (dd, 1H, *J*_{5,6} 4.7, *J*_{6,6'} 12.2 Hz, H-6), 4.10 (dd, 1H, *J*_{5,6'} 2.6, *J*_{6,6'} 12.2 Hz, H-6'), 3.9–3.6 (m, 3H, H-2, H-5, OCH₂R), 3.45 (m, 1H, OCH₂R), 2.06, 2.01, 2.00, 1.92 (4s, 4CH₃), 1.7-1.1 [(CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, *J* 6.4 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 170.8, 170.1, 169.4 (4C=O), 100.7 (C-1), 72.3 (C-4), 71.8 (C-3), 70.0 (OCH₂R), 68.7 (C-5), 62.2 (C-6), 55.0 (C-2), 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 25.9, 22.6 [(CH₂)₆], 23.3 (CH₃CON), 20.8, 20.7, 20.6 (4CH₃COO), 14.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.5.a., 1.5.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₂H₃₇NO₉ C, 57,50; H, 8,12; N, 3,05.

Encontrado: C, 57,54; H, 8,18; N, 3,00.

Ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (11)



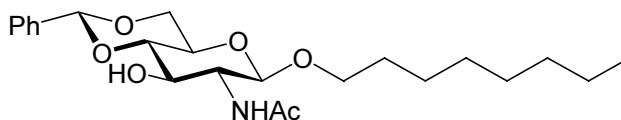
Una vez destilado ciclohexil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido con NaMeO/MeOH, se prepara una disolución formada por el mencionado producto (4,75 g; 15,67 mmoles), benzaldehido (60 mL) y ZnCl₂ (5 g; 36,76 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche.

Después de unas doce horas se vierte sobre 400 mL de agua, obteniéndose un sólido que se filtra y se lava con bastante hexano para eliminar los restos de benzaldehido. Se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 4,30 g (70%): P.F. 259–261 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –122,4 (c 0,7, DMF). EM(CI): *m/z* 392 (31%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.80 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.9 Hz, N-H), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.25 (d, 1H, *J*_{3,OH} 5.5 Hz, O-H), 4.56 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.16 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.5, *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_e), 3.8–3.2 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_a, OCH), 1.80 (s, CH₃), 2.0–1.0 [(CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.4 (C=O), 137.9, 129.0, 128.2, 126.5 (Ph), 100.7 (PhCH), 100.1 (C-1), 81.4 (C-4), 76.1 (OCH), 70.5 (C-3), 68.1 (C-6), 66.0 (C-5), 56.7 (C-2), 33.0, 31.1, 25.3, 23.2, 22.9 [(CH₂)₅], 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.6.a., 1.6.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. Para C ₂₁ H ₂₉ NO ₆ : | C, 64,43; H, 7,47; N, 3,58 |
| | Encontrado: | C, 64,04; H, 7,39; N, 3,57 |

Octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (14)



Una vez desacetilado octil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido con NaMeO/MeOH, se prepara una disolución formada por el mencionado producto (20 mmoles), benzaldehido (100 mL) y ZnCl₂ (5 g; 36,76 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche.

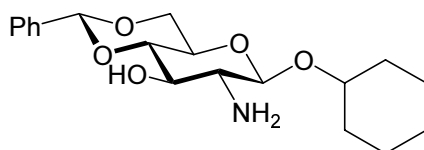
Después de unas doce horas se vierte sobre 500 mL de agua, obteniéndose un sólido que se filtra y se lava con bastante hexano para eliminar los restos de benzaldehido. Se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 6,40 g (76%): P.F. 191–193 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –84,7 (c 1.0, CH₂Cl₂). EM(CI): *m/z* 422 (45%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.81 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.6 Hz, N-H), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.24 (d, 1H, *J*_{3,OH} 5.2 Hz, O-H), 4.44 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 4.18 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.2, *J*_{6e,6a} 9.9 Hz, H-6_e), 3.8–3.2 (m, 7H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R), 1.79 (s, 3H, CH₃CON), 1.5–1.1 [(CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, *J* 6.4 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-

d_6): δ 168.9 (C=O), 137.7, 128.8, 128.0, 126.3 (Ph), 101.6 (PhCH), 100.6 (C-1), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 68.7 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 65.9 (C-5), 56.2 (C-2), 31.2, 29.0, 28.7, 25.3, 22.1 [(CH₂)₆], 23.0 (CH₃CON), 13.9 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.7.a., 1.7.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₃H₃₅NO₆: C, 65,54; H, 8,37; N, 3,32
Encontrado: C, 65,49; H, 8,53; N, 3,30

Ciclohexil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (15)



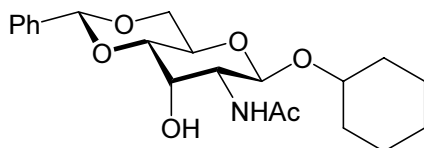
El ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (8 g; 2,3 mmoles), se disuelve en una disolución al 30% de KOH en etanol de 96° (100 mL), y se calienta a reflujo durante 6 horas.

La disolución caliente, se vierte en agua tibia (1,5 L) y la masa cristalina se guarda durante la noche a -10 °C. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca. El compuesto obtenido es cromatográficamente puro. Rend. 5,3 g (75%); P.F. 260–262 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -90,0 (c 0,6, CH₂Cl₂). EM(CI): m/z 350 (99%) $[M+H]^+$; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.34 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 4.26 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.8, $J_{6e,6a}$ 10.3 Hz, H-6_e), 3.75 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.3 Hz, H-6_e), 3.46–3.67 (m, 1H, H-3), 3.46–3.76 (m, 1H, H-4), 3.36 (m, 4H, OH, NH₂, OCH), 2.76 (t, 1H, $J_{1,2}$ 7.9, $J_{2,3}$ 8.1 Hz, H-2), 1.0–2.5 [(CH₂)₆]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.2, 129.2, 128.3, 126.2 (Ph), 102.5 (C-1), 101.9 (PhCH), 81.3 (C-4), 77,6 (OCH), 73.1 (C-3), 68.8 (C-6), 66.4 (C-5), 57.7 (C-2), 33.6, 31.8, 25.4, 24.1, 23.9, [(CH₂)₅].

Espectro de RMN: Figuras: 1.8.a., 1.8.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₉H₂₇NO₅: C, 65,32; H, 7,73; N, 4,01
Encontrado: C, 65,17; H, 7,67; N, 3,92

Ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-alopiranosido (19)



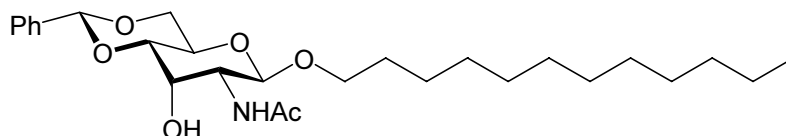
Ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-3-*O*-metanosulfonil- β -D-glucopiranosido (7,5 mmoles) junto con acetato sódico anhidro (3 g; 36,60 mmoles) se disuelven en una mezcla de agua (2 mL) y 2-metoxietanol (48 mL). Se calienta a reflujo durante doce horas. Pasado este tiempo, la c.c.f. pone de manifiesto el final de la reacción.

Se deja enfriar la reacción y se vierte sobre agua a 0 °C, después de filtrar se obtiene un sólido que cristaliza en etanol absoluto. Rend. 2,1 g (72%). P.F. 214–216 °C; $[\alpha]_D^{25}$ –209,8 (c 0,6, CH₂Cl₂). EM(CI): *m/z* 392 (23%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.85 (d, 1H, *J*_{2,NH} 9.1 Hz, N-H), 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.62 (s, 1H, PhCH), 5.42 (d, 1H, *J*_{3,OH} 3.7 Hz, O-H), 4.69 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.6 Hz, H-1), 4.21 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.8, *J*_{6e,6a} 9.6 Hz, H-6_e), 3.91 (m, 1H, H-3), 3.85-3.45 (m, 5H, H-2, H-4, H-5, H-6_a, OCH), 1.82 (s, CH₃), 1.8-1.1 [(CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.6 (C=O), 137.8, 128.8, 127.9, 126.4 (Ph), 100.6 (PhCH), 98.2 (C-1), 78.6 (C-4), 76.2 (OCH), 68.4 (C-6), 67.5 (C-3), 62.6 (C-5), 52.8 (C-2), 33.1, 31.2, 25.2, 23.3, 22.6 [(CH₂)₅], 23.0 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.9.a., 1.9.b.

| | | |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Analisis elemental: | Cal. para C ₂₁ H ₂₉ NO ₆ : | C, 64.43; H, 7.47; N, 3.58. |
| | Encontrado: | C, 64.11; H, 7.33; N, 3.52. |

Dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-alopiranosido (20)



Dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-3-*O*-metanosulfonil- β -D-glucopiranosido (4 g; 7,20 mmoles) junto con acetato sódico anhidro (4 g; 48,8 mmoles) se disuelven en una mezcla de agua (3 mL) y 2-metoxietanol (44 mL). Se calienta a reflujo durante doce horas. Pasado este tiempo, la c.c.f. pone de manifiesto el final de la reacción.

Se deja enfriar la reacción y se vierte sobre agua a 0 °C, después de filtrar se obtiene un sólido que cristaliza en etanol absoluto. Rend. 2,4 g (70%). EM(CI): *m/z* 478 (63%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.62 (s, 1H, PhCH), 4.6 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.5 Hz, H-1), 4.36 (1H, *J*_{5,6e} 4.6, *J*_{6e,6a} 10 Hz, H-6_e), 4.27 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 2.7 Hz, H-3), 4.16 (dd, 2H, *J*_{1,2} 8.8, *J*_{2,NH} 8.9, H-2, N-H), 3.7–4.0 (4H, H-5, H-6_a, OCH₂R), 3,65 (dd, *J*_{3,4} 2.6 Hz, *J*_{2,3} 2.9 Hz, H-4), 2.01 (s, 3H, CH₃CO), 1.23-1.54, [20H, (CH₂)₁₀], 0.86 (t, 3H, *J* 6.5 Hz, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.6

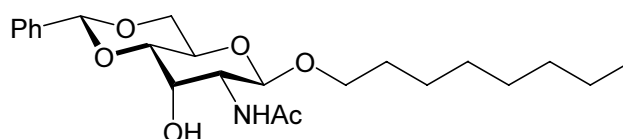
(C=O), 137.0, 129.3, 128.3, 126.1 (Ph), 101.7 (PhCH), 100.3 (C-1), 78.7 (C-4), 70.0 (OCH₂R), 69.1 (C-6), 68.7 (C-3), 63.3 (C-5), 52.0 (C-2), 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 25.8, 22,7 [(CH₂)₆], 23.4 (CH₃CO), 14.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.10.a., 1.10.b.

Análisis elemental: Cal. Para C₂₇H₄₃NO₆·2H₂O: C, 63,15; H, 9,16; N, 2,72

Encontrado: C, 63,13; H, 9,27; N, 2,73

Octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (22)



Octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-3-*O*-metanosulfonil-β-D-glucopiranosido (7,50 mmoles) junto con acetato sódico anhidro (3 g; 36,60 mmoles) se disuelven en una mezcla 96:4 de 2-metoxietanol-H₂O (50 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante doce horas. Pasado este tiempo, la c. c. f. pone de manifiesto el final de la reacción.

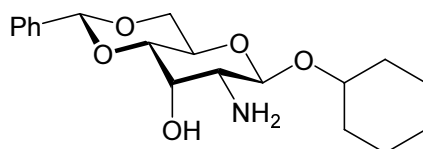
Se deja enfriar la reacción y se vierte sobre agua a 0 °C, después de filtrar se obtiene un sólido que cristaliza en etanol absoluto. Rend. 2,5 g (78%); P.F. 221–223 °C; [α]_D²⁵ –97,6 (c 2.1, CH₂Cl₂). EM(CI): *m/z* 422 (22%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.8 Hz, N-H), 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.62 (s, 1H, PhCH), 5.43 (d, 1H, *J*_{3,OH} 4.3 Hz, O-H), 4.61 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.7 Hz, H-1), 4.21 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.6, *J*_{6e,6a} 9.5 Hz, H-6_e), 3.94 (m, 1H, H-3), 3.8–3.4 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R), 1.82 (s, 3H, CH₃CON), 1.5-1.2 [(CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, *J* 6.4 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.6 (C=O), 137.8, 128.6, 127.9, 126.4 (Ph), 100.6 (PhCH), 99.5 (C-1), 78.6 (C-4), 68.8 (OCH₂R), 68.3 (C-6), 67.4 (C-3), 62.7 (C-5), 52.7 (C-2), 31.2, 29.1, 28.7, 25.4, 22.1 [(CH₂)₆], 22.6 (CH₃CON), 13.9 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.11.a., 1.11.b.

Análisis elemental: Cal. Para C₂₃H₃₅NO₆: C, 65,54; H, 8,37; N, 3,32

Encontrado: C, 65,57; H, 8,21; N, 3,26

Ciclohexil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (23)



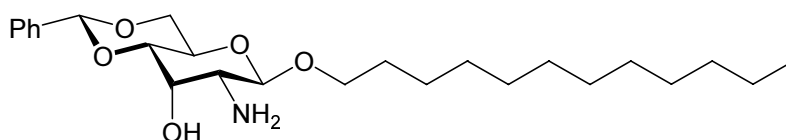
El ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (8 mmoles), se disuelve en una disolución de KOH (15 g) en etanol de 96° (50 mL) y se calienta a reflujo durante 6 horas.

La disolución caliente, se vierte en agua tibia (1,5 L) y la masa cristalina se guarda durante la noche a -10 °C. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca. El compuesto obtenido es cromatográficamente puro y se cristaliza en etanol absoluto. Rend. 2,6 g (94%); P.F. 186–188 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -219,1 (c 1,6, CH₂Cl₂). EM(CI): *m/z* 350 (13%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 4.62 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.1 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.8, *J*_{6e,6a} 10.0 Hz, H-6_e), 4.23 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 2.6 Hz, H-3), 3.96 (td, 1H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6a} 9.8, *J*_{5,6e} 4.8 Hz, H-5), 3.74 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_a), 3.6 (m, 2H, H-4, OCH), 2.68 (dd, 1H, *J*_{1,2} 8.1, *J*_{2,3} 2.8 Hz, H-2), 2.0–1.1 [(CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.2, 129.2, 128.3, 126.2 (Ph), 101.8 (C-1), 101.0 (PhCH), 79.6 (C-4), 77.5 (OCH), 69.3 (C-6), 69.1 (C-3), 63.5 (C-5), 55.1 (C-2), 33.7, 31.9, 25.5, 24.2, 24.0 [(CH₂)₅].

Espectro de RMN: Figuras 1.12.a., 1.12.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₁₉ H ₂₇ NO ₅ : | C, 65,33; H, 7,73; N, 4,01 |
| | Encontrado: | C, 65,05; H, 7,60; N, 4,05 |

Dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (24)



El dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (4 g; 8,38 mmoles), se disuelve en una disolución al 30% de KOH en etanol de 96° (50 mL) y se calienta a reflujo durante 6 horas.

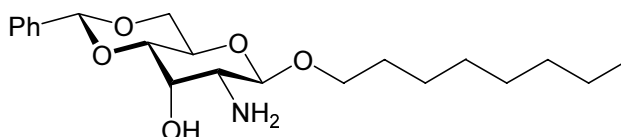
La disolución caliente, se vierte en agua tibia (1,5 L) y la masa cristalina se guarda durante la noche a -10°C. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca. El compuesto obtenido es cromatográficamente puro. Rend. 2,6 g (75%); P.F. 117–119 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -103,7 (c 0,5, CH₂Cl₂); EM(FAB): *m/z* 458 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 4.50 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.1 Hz, H-1), 4.34 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.7, *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_e), 4.22 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 2.5 Hz, H-3), 4.0–3.4 (m, 5H, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R), (2.69 dd, 1H, *J*_{1,2} 8.1, *J*_{2,3} 2.6 Hz, H-2), 1.7–1.1 [(CH₂)₁₀], 0.84 (t, 3H, *J* 6.6 Hz, CH₃). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.2, 129.2,

128.3, 126.2 (Ph), 102.9 (C-1), 101.8 (PhCH), 79.7 (C-4), 70.4 (OCH₂R), 69.2 (C-6), 69.0 (C-3), 63.4 (C-5), 55.2 (C-2), 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 26.0, 22.7 [(CH₂)₁₀], 14.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.13.a., 1.13.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₂₅ H ₄₁ NO ₅ : | C, 68,93; H, 9,49; N, 3,22 |
| | Encontrado: | C, 69,00; H, 9,28; N, 3,11 |

Octil 2-amino -4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (26)



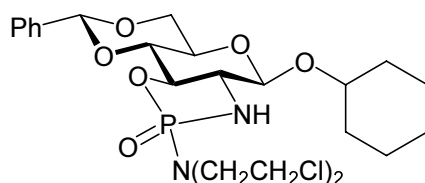
El octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (8 mmoles), se disuelve en una disolución al 30% de KOH en etanol de 96° (50 mL) y se calienta a reflujo durante 5-6 horas.

La disolución caliente, se vierte en agua tibia (400 mL) y la masa cristalina se guarda durante la noche a -10° C. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca. El compuesto obtenido es cromatográficamente puro y se cristaliza en etanol absoluto. Rend. 2,7 g (88%); P.F. 153–155 °C; [α]_D²⁵ -59,2 (c 1,0, CH₂Cl₂); EM(CI): *m/z* 380 (9%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.53 (s, 1H, PhCH), 4.49 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.1 Hz, H-1), 4.34 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.7, *J*_{6e,6a} 10.0 Hz, H-6_e), 4.22 (m, 1H, H-3), 4.0-3.3 (m, 5H, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R), 2.69 (dd, 1H, *J*_{1,2} 8.1, *J*_{2,3} 2.5 Hz, H-2), 1.7–1.1 [(CH₂)₆], 0.86 (t, 3H, *J* 6.4 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137.2, 129.2, 128.3, 126.2 (Ph), 102.9 (C-1), 101.9 (PhCH), 79.7 (C-4), 70.4 (OCH₂R), 69.2 (C-6), 68.9 (C-3), 63.4 (C-5), 55.2 (C-2), 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 26.0, 22.6 [(CH₂)₆], 14.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.14.a., 1.14.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₂₁ H ₃₃ NO ₅ : | C, 66,46; H, 8,76; N, 3,69 |
| | Encontrado: | C, 66,49; H, 8,55; N, 3,60 |

Ciclohexil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (27)



Una disolución de ciclohexil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (2 g; 5,73 mmoles) y trietilamina (20 mL) en CH₂Cl₂ destilado (200 mL), se enfría a 0 °C. Se añade rápidamente dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida (1,4 g; 5,52 mmoles), teniendo la precaución de realizar esta operación bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita hasta conseguir una disolución y se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente. La ccf. indica que la reacción es completa.

La disolución se diluye con diclorometano hasta el doble de volumen aproximadamente, y se lava con una disolución 1N de ácido clorhídrico hasta medio ligeramente ácido, después con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta medio básico, y por último con agua, hasta medio neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido cristaliza de etanol absoluto. Rend. 2,7 g (88,2%); P.F. 138–140 °C; $[\alpha]_D^{25} -104,9^\circ$ (c 0,9, CH₂Cl₂). EM(FAB): *m/z* 557 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.6-7.3 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.68 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.41 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 10.0 Hz, H-3), 4.27 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.7, *J*_{6e,6a} 10.5 Hz, H-6_e), 3.90 (dd, 1H, *J*_{4,5} 8.9 Hz, H-4), 3.87 (t, 1H, *J*_{5,6a} 10.3 Hz, H-6_a), 3.6-3.2 [m, 11H, H-2, H-5, N-H, N(CH₂CH₂Cl)₂], 2.0–1.0 [(CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 136.5, 129.3, 128.3, 126.2 (Ph), 101.6 (PhCH), 100.9-100.6 (C-1), 78.9, 78.7 (C-3), 78.0 (C-4), 77.5 (OCH₂R), 68.9 (C-5), 68.5 (C-6), 63, 62.9 (C-2), 48.7(NCH₂), 42.2 (CH₂Cl), 33.4, 31.8, 25.4, 24.0, 23.8 [(CH₂)₅]. ³¹P RMN (81 MHz, D₂O): δ 23.38.

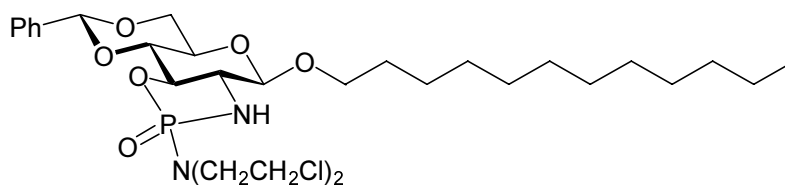
Espectro de RMN: Figuras 1.15.a., 1.15.b., 1.15.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₃H₃₃Cl₂N₂O₆P.H₂O:

C, 49,92; H, 6,37; N, 5,06; Cl, 12,81; P, 5,60.

Encontrado: C, 49,89; H, 6,26; N, 5,02

Dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (28)



Una disolución de dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (2 g; 3,32 mmoles) y trietilamina (20 mL) en CH₂Cl₂ destilado (200 mL), se enfría a 0° C. Se añade rápidamente dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida (1,4 g; 5,52 mmoles), teniendo la precaución de realizar esta operación bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita hasta conseguir una disolución y se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente.

Por c.c.f. se comprueba que la reacción ha terminado. La disolución se diluye con diclorometano hasta el doble de volumen aproximadamente, y se lava con una disolución 1 N de ácido clorhídrico hasta medio ligeramente ácido, después con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta medio básico, y por último con agua, hasta medio neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido cristaliza de etanol absoluto. Rend. 2,75 g (96,5%); P.F. 123–125 °C; $[\alpha]_D^{25} -113,5$ (c 0,7, CH₂Cl₂). EM(FAB): *m/z* 643 (10%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.58 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.6 Hz, H-1), 4.42 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 10.0 Hz, H-3), 4.31 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.7, *J*_{6e,6a} 10.3 Hz, H-6_e), 4.0–3.7 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.7-3.2 (2H, H-2, H-5), 1.55 (2H, βCH₂), 1.24 [(CH₂)₉], 0.84 (t, 3H, ³*J* 6.6 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 136.5, 129.4, 128.3, 126.3 (Ph), 102.7 (C-1), 101.7 (PhCH), 79.0, 78.7 (C-3), 77.5 (C-4), 70.6 (OCH₂R), 69.0 (C-5), 68.6 (C-6), 63.0, 62.9 (C-2), 48.8, 48.7 (NCH₂), 42.3 (CH₂Cl), 32.0, 29.6, 29.4, 25.9, 22.7 [(CH₂)₁₀], 14.1 (CH₃). ³¹P RMN (81 MHz, D₂O): δ 23.40.

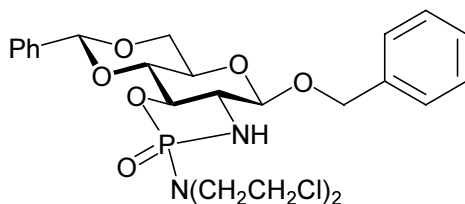
Espectro de RMN: Figuras 1.16.a., 1.16.b., 1.16.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₉H₄₇Cl₂N₂O₆P.H₂O:

C, 54,46; H, 7,72; N, 4,38; Cl, 11,01; P, 4,84.

Encontrado: C, 54,89; H, 7,26; N, 4,02

Bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (29)



Una disolución de bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (2 g; 5,60 mmoles) y trietilamina (20 mL) en CH₂Cl₂ destilado (200 mL), se enfría a 0 °C. Se añade rápidamente dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida (1,4 g; 5,52 mmoles), teniendo la precaución de realizar esta operación bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita hasta conseguir una disolución y se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente.

La c.c.f. indica que la reacciones completa. La disolución se diluye con diclorometano hasta el doble de volumen aproximadamente, y se lava con una disolución 1N de ácido clorhídrico hasta medio ligeramente ácido, después con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta medio básico, y por último con agua, hasta medio neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido cristaliza de etanol absoluto. Rend. 2,16 g (70%); P.F. 174-176 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -143,7 (c 0,7, CH₂Cl₂). EM(FAB): *m/z* 565 (98%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.86-4.60 (d, 2H, ²*J* 11.6, OCH₂Ph), 4.68 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, H-1), 4.40 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 2.5 Hz, H-3), 4.33 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.6 Hz, *J*_{6e,6a} 10.5 Hz, H-6e), 3.92 (t, 1H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5} 9.8 Hz, H-4), 3.90 (t, 1H, *J*_{5,6a} 10.4 Hz, H-6a), 3.7-3.1 [t, 11H, H-2, H-5, N-H, N(CH₂CH₂Cl)₂]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 136.4, 126.2 (2Ph), 101.6 (PhCH), 101.4, 101.2 (C-1), 78.8, 78.6 (C-3), 77.3 (C-4), 71.3 (OCH₂R), 68.9 (C-5), 68.4 (C-6), 62.8, 62.7 (C-2), 48.7, 48.6 (NCH₂), 42.1 (CH₂Cl). ³¹P NMR (81 MHz, D₂O): δ 23.35.

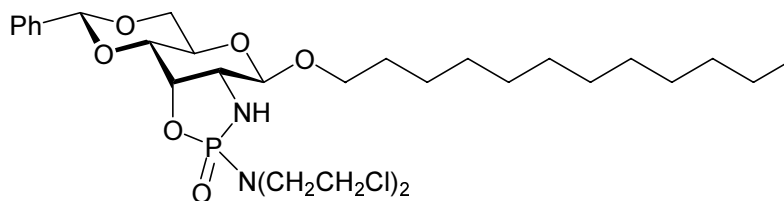
Espectro de RMN: Figuras 1.17.a., 1.17.b., 1.17.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₄H₂₉Cl₂N₂O₆P.H₂O:

C, 51,35; H, 5,57; N, 4,99; Cl, 12,63; P, 5,52.

Encontrado: C, 51,41; H, 5,06; N, 5,09.

Dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (32)



Una disolución de dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (2 g; 4,60 mmoles) y trietilamina (20 mL) en CH₂Cl₂ destilado (200 mL), se enfría a 0° C. Se añade rápidamente dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida (1,4 g; 5,52 mmoles), teniendo la precaución de realizar esta operación bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita hasta conseguir una disolución y se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente.

La c.c.f. indica que la reacción completa. La disolución se diluye con diclorometano hasta el doble de volumen aproximadamente, y se lava con una disolución 1N de ácido clorhídrico hasta medio ligeramente ácido, después con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta medio básico, y por último con agua, hasta medio neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido se pasa por columna de sílica gel, con el fin de purificar el producto. El eluyente utilizado fue CH₂Cl₂-isopropanol (120:1). El sólido cristaliza de etanol 96°. Rend. 1,71 g (60%). P.F. 133-135 °C; [α]_D²⁵ -40,7 (c 0,9, CH₂Cl₂). EM(FAB): *m/z* 643 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.6-7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 4.86 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.1 Hz, H-1), 4.73 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 3.5 Hz, H-3), 4.39 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.8, *J*_{6e,6a} 10.2 Hz, H-6_e), 4.1-3.2 [m, 15H, H-2, H-4, H-5, H-6_a, N-H, OCH₂R, N(CH₂CH₂Cl)₂], 1.7-1.1 [(CH₂)₁₀], 0.86 (t, 3H, *J* 6.6 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 136.8, 129.4, 128.4, 126.4 (Ph), 103.6 (C-1), 102.7 (PhCH), 77.1, 76.7 (C-3, C-4), 70.7 (OCH₂R), 68.9 (C-6), 62.8 (C-5), 57.1 (C-2), 49.3, 49.2 (NCH₂), 42.1 (CH₂Cl), 31.9, 29.6, 29.3, 25.9, 22.7 [(CH₂)₁₀]. ³¹P RMN (81 MHz, CDCl₃): δ 26.08.

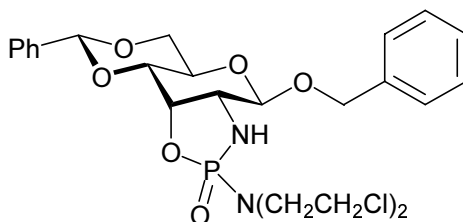
Espectro de RMN: Figuras 1.18.a., 1.18.b., 1.18.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₄H₇₄Cl₂N₂O₆P:

C, 56,04; H, 7,62; N, 4,51; Cl, 11,41; P, 4,98.

Encontrado: C, 56,15; H, 7,51; N, 4,30.

Bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (33)



Una disolución de bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (2 g; 5,60 mmoles) y trietilamina (20 mL) en CH₂Cl₂ destilado (200 mL), se enfría a 0° C. Se añade rápidamente dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida (1,4 g; 5,52 mmoles), teniendo la precaución de realizar esta operación bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita hasta conseguir una disolución y se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente.

La ccf. indica que la reacción ha concluido. La disolución se diluye con diclorometano hasta el doble de volumen aproximadamente, y se lava con una disolución 1 N de ácido clorhídrico hasta medio ligeramente ácido, después con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta medio básico, y por último con agua, hasta medio neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido cristaliza de etanol absoluto. Rend. 1,52 g (50%). P.F. 195-197 °C; $[\alpha]_D^{25} -126,5$ (c 0,6, CH₂Cl₂). EM(FAB): m/z 565 (99%) $[M+Na]^+$; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 5.03 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H-1), 4.90, 4.60 (d, 2H, 2J 11.6, OCH₂Ph), 4.75 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 2.5 Hz, H-3), 4.42 (dd, 1H, H-6_e), 4.0 (m, H-5), 3.8-3.7 (2H, H-4, H-6_a), 3.7-3.2 [9H, H-2, N(CH₂CH₂Cl)₂]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 136.7, 126.4 (2Ph), 136.8, 129.4, 128.4, 126.4 (Ph), 103.4 (C-1), 102.7 (PhCH), 77.2, 77.0, 76.9 (C-3), 76.5 (C-4), 72.1 (OCH₂R), 68.8 (C-6), 62.9 (C-5), 57.3, 57.2, 57.0 (C-2), 49.3, 49.2 (NCH₂), 42.1 (CH₂Cl). ³¹P RMN (81 MHz, D₂O): δ 25.96.

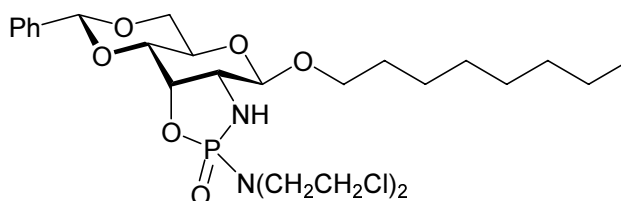
Espectro de RMN: Figuras 1.19.a., 1.19.b., 1.19.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₄H₂₉Cl₂N₂O₆P:

C, 53,05; H, 5,38; N, 5,16; Cl, 13,05; P, 5,70.

Encontrado: C, 53,11; H, 5,03; N, 4,35.

Octil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (34)



Una disolución de octil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (5 mmoles) y trietilamina (20 mL) en CH₂Cl₂ destilado (200 mL), se enfría a 0 °C. Se añade rápidamente dicloruro de bis(2-cloroetil)fosforamida (5,50 mmoles), teniendo la precaución de realizar esta operación bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita hasta conseguir una disolución y se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente.

La c.c.f. indica que la reacción es completa. La disolución se diluye con diclorometano hasta el doble de volumen aproximadamente, y se lava con una disolución 1N de ácido clorhídrico hasta medio ligeramente ácido, después con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta medio básico, y por último con agua, hasta medio neutro. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido se pasa por columna de sílica gel, con el fin de purificar el producto. El eluyente utilizado fue CH₂Cl₂-isopropanol (120:1). Una pequeña fracción del compuesto puro es cristalizada de EtOH absoluto. Rend. 2,40 g (85%); P.F. 122–124 °C; [α]_D²⁵ –51,0 (c 1,0, CH₂Cl₂). EM(FAB): *m/z* 587 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.76 (dd, 1H, *J*_{2,NH} 2.5, ²*J*_{H,P} 17.6 Hz, N-H), 5.66 (s, 1H, PhCH), 4.71 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.5, *J*_{3,4} 5.0 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, *J*_{1,2} 6.9 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.6, *J*_{6e,6a} 9.8 Hz, H-6_e), 3.9–3.3 [m, 14H, H-2, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R, N(CH₂CH₂Cl)₂], 1.5-1.2 [(CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, *J* 6.9 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 136.8, 129.3, 128.3, 126.4 (Ph), 103.6 (C-1), 102.7 (PhCH), 77.2, 76.7 (C-3, C-4), 70.7 (OCH₂R), 68.9 (C-6), 62.8 (C-5), 57.2 (C-2), 49.2 (NCH₂), 42.0 (CH₂Cl), 31.8, 29.6, 29.3, 29.2, 25.9, 22.6 [(CH₂)₆]. ³¹P RMN (81 MHz, CDCl₃): δ 26.10.

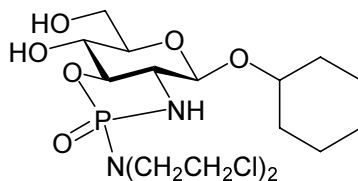
Espectro de RMN: Figuras 1.20.a., 1.20.b., 1.20.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₅H₃₉Cl₂N₂O₆P:

C, 53,10; H, 6,95; N, 4,95.

Encontrado: C, 53,13; H, 6,86; N, 4,80.

Ciclohexil 2-amino-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (38)



Ciclohexil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (150 mg; 0,28 mmoles) se disuelven en metanol (25 mL), se añade catalizador de paladio, al 10% sobre carbón (30 mg). Se somete a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/m² y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El seguimiento de la reacción se hace mediante c.c.f. sobre gel de sílice.

Se diluye con metanol (50 mL) y se filtra a vacío a través de celita para eliminar el catalizador. Se lava con metanol y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se pulveriza bajo una mezcla de diclorometano-hexano, se filtra, se lava con hexano y se deja secar. Se obtiene un compuesto blanco cromatográficamente puro. Rend. 0,64 g (67%). P.F. 157-159 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -160° (c 0,4, CH₃OH). EM(FAB): m/z 469 (99%) $[M+Na]^+$; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.7-5.4 (2H, N-H, OH), 4.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz H-1), 3.86 (t, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 10.0 Hz, H-3), 3.8-3.2 (4H, H-4, H-5, H-6_e, H-6_a), 2.97 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 10.0 Hz, H-2); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 99.5, 99.2 (C-1), 81.0, 77.5 (OCH), 81.0, 75.5 (C-3), 67.0, 66.8 (C-4), 61.4, 61.3 (C-5), 60.1 (C-6), 54.1, 54.0 (C-2), 48.3 (CH₂N), 42.3, 42.1 (CH₂Cl), 33.1, 31.3, 25.2, 23.5, 23.1 [(CH₂)₅]; ³¹P RMN (81 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 29.61, 15.87.

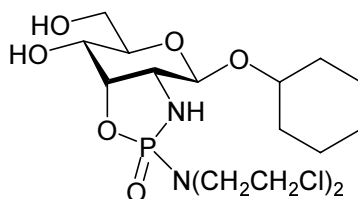
Espectro de RMN: Figuras 1.21.a., 1.21.b., 1.21.c.

Análisis elemental: Cal. para C₁₆H₂₉Cl₂N₂O₆P:

C, 42,95; H, 6,48; N, 6,26; Cl, 15,88; P, 6,93.

Encontrado: C, 42,35; H, 6,39; N, 6,61.

Ciclohexil 2-amino-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi- β -D-alopiranosido (41)



Ciclohexil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (0,3 mmoles) se disuelven en metanol (30 mL), se añade catalizador de paladio, al 10 % sobre carbón (30 mg). Se somete a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/m² y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El seguimiento de la reacción se hace mediante c.c.f. sobre gel de sílice.

Se diluye con metanol (50 mL) y se filtra a vacío a través de celita para eliminar el catalizador. Se lava con metanol y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se pulveriza bajo una mezcla de diclorometano-hexano, se filtra, se lava con hexano y se deja secar. Se obtiene un compuesto blanco cromatográficamente puro. Rend. 0,12 g (88%). P.F. 82-84 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -309,1 (c 0,4, CH₂Cl₂). EM(FAB): *m/z* 469 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.42 (dd, 1H, *J*_{2,NH} 2.1, ²*J*_{H,P} 16.8 Hz, N-H), 5.16 (d, 1H, *J*_{4,OH} 6.3 Hz, OH-4), 4.52 (m, 3H, H-1, H-3, OH-6), 3.8-3.1 (m), 2.0-1.1 [m, (CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 100.9 (C-1), 80.1 (C-3), 75.5 (OCH), 74.2 (C-5), 65.2, 65.1 (C-4), 60.5 (C-6), 55.9, 55.7 (C-2), 48.4, 48.3 (NCH₂), 42.0 (CH₂Cl), 32.9, 30.9, 25.0, 23.4, 23.1 [(CH₂)₅]; ³¹P RMN (81 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30.17.

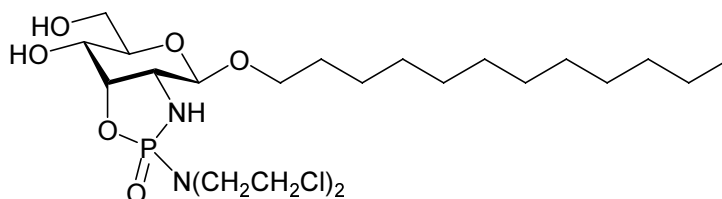
Espectro de RMN: Figuras 1.22.a., 1.22.b., 1.22.c.

Análisis elemental: Cal. para C₁₆H₂₉Cl₂N₂O₆P:

C, 42,96; H, 6,54; N, 6,26.

Encontrado: C, 42,84; H, 6,41; N, 6,19.

Dodecil 2-amino-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (42)



Dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (0,3 mmoles) se disuelven en metanol (25 mL), se añade catalizador de paladio, al 10% sobre carbón (30 mg). Se somete a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/m² y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El seguimiento de la reacción se hace mediante c.c.f. sobre gel de sílice.

Se diluye con metanol (50 mL) y se filtra a vacío a través de celita para eliminar el catalizador. Se lava con metanol y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se pulveriza bajo una mezcla de diclorometano-hexano, se filtra, se lava con hexano y se deja secar. Se obtiene un compuesto blanco cromatográficamente puro. Rend. 0,12 g (85%). P.F. 103-105 °C; $[\alpha]_D^{25}$ $-68,0$ (c 1,5, CH₂Cl₂). EM(FAB): m/z 555 (100%) $[M+Na]^+$; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.53 (dd, 1H, $J_{2,NH}$ 2.2, $^2J_{H,P}$ 16.8 Hz, N-H), 5.16 (d, 1H, $J_{4,OH}$ 7.1 Hz, OH-4), 4.54 (t, 1H, $J_{6,OH}$ 5.6 Hz, OH-6), 4.50 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 4.3 Hz, H-3), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.2 Hz, H-1), 3.9–3.1 [m, 15H, H-2, H-4, H-5, H-6, H-6', N(CH₂CH₂Cl)₂, OCH₂R], 1.6-1.1 [m, (CH₂)₁₀], 0.84 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 103.2 (C-1), 80.0 (C-3), 74.4 (C-5), 68.8 (OCH₂R), 65.4, 65.3 (C-4), 60.8 (C-6), 56.0, 55.9 (C-2), 48.6, 48.5 (NCH₂), 42.3 (CH₂Cl), 31.3, 29.2, 29.0, 28.7, 25.5, 22.1 [(CH₂)₁₀], 14.0 (CH₃). ³¹P RMN (81 MHz, DMSO-*d*₆): δ 30.22.

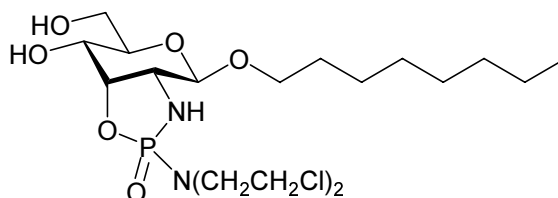
Espectro de RMN: Figuras 1.23.a., 1.23.b., 1.23.c.

Análisis elemental: Cal. para C₂₂H₄₃Cl₂N₂O₆P:

C, 49,53; H, 8,12; N, 5,25.

Encontrado: C, 49,58; H, 7,86; N, 5,07.

Octil 2-amino-2-N-3-O-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (43)



Octil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi-β-D-alopiranosido (0,3 mmoles) se disuelven en metanol (25 mL), se añade catalizador de paladio, al 10% sobre carbón (30 mg). Se somete a una presión de hidrógeno de 3,5 kg/m² y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El seguimiento de la reacción se hace mediante c.c.f. sobre gel de sílice.

Se diluye con metanol (50 mL) y se filtra a vacío a través de celita para eliminar el catalizador. Se lava con metanol y se concentra a sequedad. El sólido obtenido se pulveriza bajo una mezcla de diclorometano-hexano, se filtra, se lava con hexano y se deja secar. Se obtiene un compuesto blanco cromatográficamente puro. Rend. 0,12 g (85%). P.F. 99–101 °C; $[\alpha]_D^{25}$ $-147,6$ (c 1,0, MeOH). EM(FAB): m/z 499 (100%) $[M+Na]^+$; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.53 (dd, 1H, $J_{2,NH}$ 2.4, $^2J_{H,P}$ 16.8 Hz, N-

H), 5.16 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}}$ 7.1 Hz, OH-4), 4.54 (t, 1H, $J_{6,\text{OH}}$ 5.8 Hz, OH-6), 4.50 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 4.3 Hz, H-3), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.2 Hz, H-1), 3.78 (m, 1H, OCH₂R), 3.65 [m, 5H, H-6, (CH₂Cl)₂], 3.5–3.3 [m, H-4, H-5, H-6', OCH₂R, N(CH₂)₂], 3.27 (m, 1H, H-2), 1.5–1.1 [m, (CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 103.2 (C-1), 79.9 (C-3), 74.3 (C-5), 68.8 (OCH₂R), 65.4 (C-4), 60.9 (C-6), 56.0 (C-2), 48.6 (NCH₂), 42.3 (CH₂Cl), 31.2, 29.1, 28.9, 28.6, 25.5, 22.0 [(CH₂)₆], 13.9 (CH₃); ³¹P RMN (81 MHz, DMSO-*d*₆) δ 30.21.

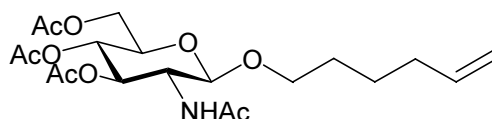
Espectro de RMN: Figuras 1.24.a., 1.24.b., 1.24.c.

Análisis elemental: Cal. para C₁₈H₃₅Cl₂N₂O₆P:

C, 45,29; H, 7,39; N, 5,87.

Encontrado: C, 45,37; H, 7,36; N, 5,75.

5-Hexenil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (45)



Una disolución de cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosilo (9,15 g; 25 mmoles) en nitrometano seco (20 mL) se añade gota a gota a una disolución agitada de 5-hexenol (15 mL) en tolueno anhidro (20 mL), conteniendo tamiz molecular de 4 Å (15 g) y Hg(CN)₂ (6,25 g). La mezcla se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina confirma que la reacción es completa. Se diluye con acetato de etilo y los sólidos se eliminan por filtración con alúmina. La capa de alúmina se lava bien con acetato de etilo (vol. final 200 mL). La disolución orgánica se lava sucesivamente con NaHCO₃ al 5% y con H₂O, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a vacío.

El sólido obtenido se suspende en hexano mediante agitación magnética para disolver los restos de 5-hexenol. Se filtra, se lava con hexano y se seca. El sólido es cromatográficamente puro. Una fracción se cristaliza de etanol con objeto de su caracterización. Rend. 8,15 g (76%); EM(Cl): m/z 430 (82%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200MHz, CDCl₃): δ 5.75 (m, 1H, CH=CH₂), 5,48 (d, 1H, $J_{2, \text{NH}}$ 8.7 Hz, N-H), 5.28 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.5, $J_{3,4}$ 9.3 Hz, H-3), 5.10-4.85 (m, 3H, H-4, CH=CH₂), 4.66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.24 (dd, 1H, $J_{5,6}$ 4.8, $J_{6,6'}$ 12.2 Hz, H-6), 4.1 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 2.5, $J_{6,6'}$ 12.2 Hz, H-6'), 3.9–3.4 (m, 4H, H-2, H-5, OCH₂R), 2.05, 2.00, 1.99, 1.91 (4s, 4CH₃), 1.55-1.30 [m, (CH₂)₃]; ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 170.7, 170.1, 169.4 (4C=O), 138.5

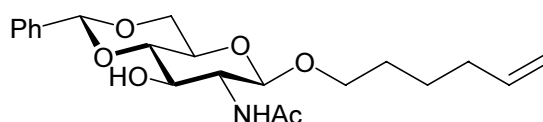
(CH=CH₂), 114.6 (CH=CH₂), 100.6 (C-1), 72.3 (C-4), 71.7 (C-3), 69.6 (OCH₂R), 68.6 (C-5), 62.1 (C-6), 54.8 (C-2), 33.3, 28.8, 25.0, [(CH₂)₃], 23.3 (CH₃CON), 20.7, 20.6, 20.5 (3 CH₃COO).

Espectro de RMN: Figuras 1.25.a., 1.25.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₀H₃₁NO₉: C, 55,93; H, 7,27; N, 3,26.

Encontrado: C, 55,52; H, 7,20; N, 3,35.

5-Hexenil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (48)



Una vez desacetilado 5-hexenil-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido con NaMeO/MeOH, se prepara una disolución formada por el mencionado producto (4,60 g; 15,2 mmoles), benzaldehido (60 mL) y ZnCl₂ (5 g; 36,8 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche.

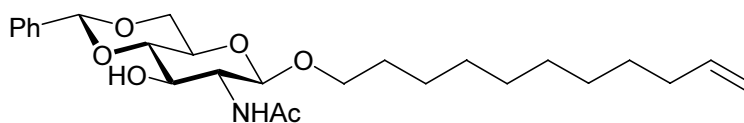
Después de unas doce horas se vierte sobre 400 mL de agua, obteniéndose un sólido que se filtra y se lava con bastante hexano para eliminar los restos de benzaldehido. Se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 3,60 g (60%); EM(CI): *m/z* 392 (83%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.83 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.5 Hz, N-H), 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.80 (m, 1H, CH=CH₂), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.28 (d, 1H, *J*_{3,OH} 5.2 Hz, O-H), 4.97 (m, 2H, CH=CH₂), 4.45 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 4.18 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.4, *J*_{6e,6a} 10.1 Hz, H-6_e), 3.8-3.2 (m, 7H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R), 1.99 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 1.80 (s, 3H, CH₃CON), 1.45 [m, 4H, (CH₂)₂]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.1 (C=O), 138.7 (CH=CH₂), 137.7, 128.9, 128.0, 126.4 (Ph), 114.8 (CH=CH₂), 101.6 (PhCH), 100.7 (C-1), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 68.5 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.2 (C-2), 32.8, 28.5, 24.6 [(CH₂)₃], 23.1 (CH₃CON).

Espectro de RMN: Figuras 1.26.a., 1.26.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₁H₂₉NO₆: C, 64,43; H, 7,46; N, 3,58.

Encontrado: C, 64,65; H, 7,40; N, 3,59.

10-Undecenil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (49)



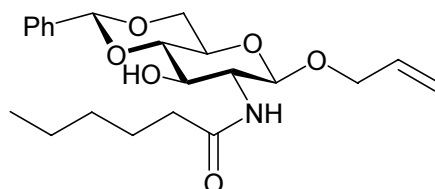
Una vez desacetilado 10-undecenil-2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido con $\text{CH}_3\text{ONa}/\text{CH}_3\text{OH}$, se prepara una disolución formada por el mencionado producto (5,60 g; 15,0 mmoles), benzaldehído (60 mL) y ZnCl_2 (5 g; 36,8 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche.

Después de unas doce horas se vierte sobre 400 mL de agua, obteniéndose un sólido que se filtra y se lava con bastante hexano para eliminar los restos de benzaldehído. Se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 4,0 g (65%): P.F. 235-237 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -60,8 (c 1,2, DMF). EM(CI): m/z 462 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.81 (d, $J_{2,\text{NH}}$ 8.6 Hz, 1H, NH), 7.3-7.5 (m, 5H, Ph), 5.80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.26 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 5.2 Hz, 1H, OH), 4.95 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.45 (d, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.3 Hz, 1H, H-6_e), 2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.1-1.5 [m, 14H, $(\text{CH}_2)_7$]; ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 169.0 (C=O), 138.8 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 126.3, 128.0, 128.8, 137.8 (Ph), 114.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 68.7 (OCH_2R), 67.9 (C-6), 65.9 (C-5), 56.2 (C-2), 25.3, 28.3, 28.5, 28.7, 28.8, 29.1, 33.2 [$(\text{CH}_2)_8$], 23.0 (CH_3).

Espectro de RMN: Figuras 1.27.a., 1.27.b.

| | | |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_6$: | C, 67.65; H, 8.52; N, 3.03. |
| | Encontrado: | C, 67.38; H, 8.29; N, 3.03. |

Alil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido- β -D-glucopiranosido (51)



A una disolución de alil 3-*O*-acil-2-acilamino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido, (12 mmoles) en metanol (60 mL) se añade una disolución de metóxido sódico (1,2 mmoles) en metanol (10 mL). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza por adición de resina Dowex 50 (en forma ácida), se filtra y se evapora a sequedad. El sólido obtenido se cristaliza de etanol de 96°. Rend. 4,4 g (90%). P.F. 244-246 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -59,4 (c 1,6, DMF). EM(CI): m/z 406 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMO}-d_6$): δ 7.76 (d, $J_{2,\text{NH}}$ 8.3 Hz, 1H, NH), 7.3-7.5 (m, 5H, Ph), 5.81 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.20 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.50 (d, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.2-4.3 (m, 2H, H-6_e, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{BR}$), 3.95 (m, 1H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{BR}$), 3.73 (t, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 9.9 Hz, 1H, H-6_a), 2.05 (t, J 7.2 Hz, 2H, CH_2CON),

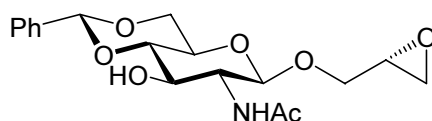
1.2–1.6 [m, 6H, (CH₂)₃], 0.84 (t, *J* 6.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.2 (C=O), 134.5 (CH=CH₂), 126.4, 128.0, 128.9, 137.8 (Ph), 116.2 (CH=CH₂), 101.2 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.4 (C-4), 70.3 (C-3), 69.1 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.0 (C-2), 22.0, 25.0, 30.8, 35.9 [(CH₂)₄], 14.0 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.28.a., 1.28.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₂H₃₁NO₆: C, 65,16; H, 7,71; N, 3,45.

Encontrado: C, 65,20; H, 7,82; N, 3,54.

(*R*)-2,3-Epoxipropil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (52)



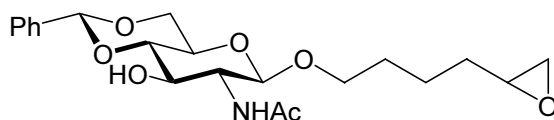
A una disolución de alil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (0,7 g; 2 mmoles) en CHCl₃ (230 mL) se le añade sulfato sódico anhidro (2 g) y *m*-CPBA (2,50 g; 10,1 mmoles). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. El filtrado se lava varias veces con NaOH al 5%, y a continuación con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El producto obtenido se cristaliza de metanol. Rend. 0,6 g (77%), P.F. 266–268 °C; [α]_D²⁵ –83,5 (c 0,7, DMF). EM(FAB): *m/z* 388 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.79 (d, *J*_{2,NH} 8.8 Hz, 1H, NH), 7.3-7.5 (m, 5H, Ph), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.22 (d, *J*_{3,OH} 5.5 Hz, 1H, OH), 4.51 (d, *J*_{1,2} 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, *J*_{6a,6e} 10.0 Hz, 1H, H-6_e), 3.69-3.75 (m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BR), 3.55-3.65 (m, 2H, H-3, OCH_AH_BR), 3.52 (q, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} = *J*_{2,NH} 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.43 (t, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.33 (dt, *J*_{4,5} = *J*_{5,6a} 9.7 Hz, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.05 (m, 1H, CH oxirano), 2.70 (dd, *J*_{cis} 4.5 Hz, *J*_{gem} 5.2 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 2.56 (dd, *J*_{trans} 2.7 Hz, *J*_{gem} 5.2 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 1.82 (s, 3H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.2 (C=O), 126.4, 128.0, 128.9, 137.8 (Ph), 101.8 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.2 (C-4), 70.4 (C-3), 69.6 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.2 (C-2), 50.0 (CH oxirano), 43.6 (CH₂ oxirano), 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.29.a., 1.29.b.

Análisis elemental: Cal. para C₁₈H₂₃NO₇: C, 59,17; H, 6,35; N, 3,83.

Encontrado: C, 58,90; H, 6,34; N, 3,72.

5,6-Epoxipropil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (53)



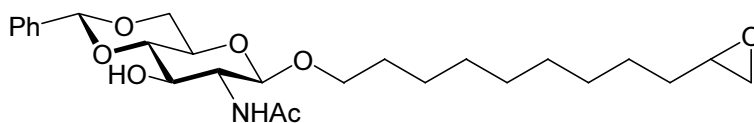
A una disolución de hexenil-2-acilamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (0,25 g; 0,64 mmoles) en CHCl₃ (25 mL) se le añade sulfato sódico anhidro (0,50 g) y *m*-CPBA (1 g; 5,8 mmoles). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. El filtrado se lava sucesivamente con NaOH al 5%, a continuación con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El producto obtenido se cristaliza de etanol de 96°. Rend. 0,2 g (77%). EM(FAB): *m/z* 430 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.83 (d, *J*_{2,NH} 8.8 Hz, 1H, NH), 7.3-7.5 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 5.26 (m, 1H, OH), 4.48 (d, *J*_{1,2} 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, *J*_{6a,6e} 10.0 Hz, 1H, H-6_e), 3.65 (m, 1H, CH oxirano), 2.65 (dd, *J*_{cis} 5.0 Hz, *J*_{gem} 5.2 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 2.49 (dd, *J*_{trans} 2.7 Hz, *J*_{gem} 5.2 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.6–1.2 [m, 6H, (CH₂)₃]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.1 (C=O), 137.8–126.4 (Ph), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 68.5 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.1 (C-2), 51.5 (CH oxirano), 46.1 (CH₂ oxirano), 31.5, 28.8, 22.0 [(CH₂)₃], 22.2 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.30.a., 1.30.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₁H₂₉NO₇: C, 61,90; H, 7,17; N, 3,44.

Encontrado: C, 60,51; H, 7,02; N, 3,11.

10,11-Epoxiundecil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (54)



A una disolución de undecenil-2-acilamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (1,0 g; 2,2 mmoles) en CHCl₃ (150 mL) se le añade sulfato sódico anhidro (2 g) y *m*-CPBA (2,25 g; 13,0 mmoles). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. El filtrado se lava sucesivamente con NaOH al 5%, a continuación con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El producto obtenido se cristaliza de etanol. Rend. 0,89 g (87%). P.F. 226–228 °C; [α]_D²⁵ –59,5 (c 1.3, DMF). EM(FAB): *m/z* 500 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.80 (d, *J*_{2, NH} 9.0 Hz, 1H, NH), 7.3-7.5 (m, 5H, Ph),

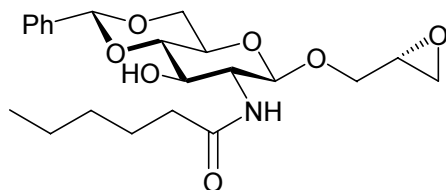
5.58 (s, 1H, PhCH), 5.26 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 5.6 Hz, 1H, OH), 4.45 (d, $J_{1,2}$ 8.6 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, 1H, H-6_e), 3.59 (td, $J_{3,\text{OH}}$ 5.6 Hz, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.48 (q, $J_{1,2} = J_{2,3} = J_{2,\text{NH}}$ 9.0 Hz, 1H, H-2), 2.84 (m, 1H, CH oxirano), 2.64 (t, $J_{\text{cis}} = J_{\text{gem}}$ 4.8 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 2.40 (dd, J_{trans} 2.7 Hz, J_{gem} 5.2 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.2–1.5 [m, 16H, (CH₂)₈]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.0 (C=O), 126.4, 128.0, 128.8, 137.8 (Ph), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.4 (C-4), 70.4 (C-3), 68.7 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.2 (C-2), 51.1 (CH oxirano), 46.1 (CH₂ oxirano), 25.4, 25.6, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 31.9 [(CH₂)₈], 23.0 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.31.a., 1.31.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₆H₃₉NO₇: C, 65,39; H, 8,23; N, 2,93.

Encontrado: C, 65,26; H, 8,02; N, 2,87.

(R)-2,3-Epoxipropil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (55)



A una disolución de alil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (8 mmoles) en CHCl₃ (400 mL) se añade sulfato sódico anhidro (8,0 g) y *m*-CPBA (12,0 g; 48,6 mmoles). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. El filtrado se lava sucesivamente con NaOH al 5%, a continuación con agua, se seca con Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El producto obtenido se cristaliza de etanol de 96°. Rend. 2,56 g (76%). P.F. 233–235 °C; [α]_D²⁵ –44,3 (c 1,0, DMF). EM(CI): *m/z* 422 (100%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.76 (d, $J_{2,\text{NH}}$ 8.4 Hz, 1H, NH), 7.3–7.5 (m, 5H, Ph), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.26 (d, $J_{3,\text{OH}}$ 5.3 Hz, 1H, OH), 4.52 (d, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.1 Hz, 1H, H-6_e), 3.02 (m, 1H, CH oxirano), 2.69 (t, $J_{\text{cis}} = J_{\text{gem}}$ 5.0 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 2.54 (dd, J_{trans} 2.6 Hz, J_{gem} 5.1 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 2.06 (t, J 7.4 Hz, 2H, CH₂CON), 1.2–1.5 [m, 6H, (CH₂)₃], 126.4, 128.0, 128.9, 137.8 (Ph), 0.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.2 (C=O), 101.8 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.3 (C-3), 69.6 (OCH₂R), 67.8 (C-6),

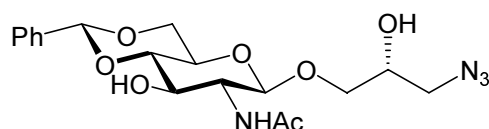
66.0 (C-5), 56.0 (C-2), 50.0 (CH oxirano), 43.5 (CH₂ oxirano), 35.8, 30.8, 25.0, 22.0 [(CH₂)₄], 13.9 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.32.a., 1.32.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₂H₃₁NO₇: C, 62,69; H, 7,41; N, 3,32.

Encontrado: C, 62,78; H, 7,35; N, 3,21.

(R)-3-Azido-2-hidroxiopropil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (56)



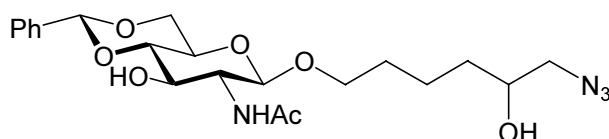
A una disolución de (R)-2,3-epoxipropil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (0,36 g; 1,0 mmol), en acetonitrilo seco (15 mL), se le añade LiAlH₄ (0,08 g; 2,1 mmoles) y NaN₃ (0,26 g; 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 12 horas, el precipitado marrón obtenido se filtra y las aguas de filtrado se concentran. Se añaden unas gotas de agua y precipita el producto de reacción, el cual una vez filtrado se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 0,31 g (76%). P.F. 230–232 °C; [α]_D²⁵ -23,5° (c 0.5, DMF). EM(FAB): *m/z* 422 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.82 (d, *J*_{2,NH} 8.4 Hz, 1H, NH), 7.3–7.5 (m, 5H, Ph), 5.59 (s, 1H, PhCH), 5.28 (m, 2H, 2OH), 4.44 (d, *J*_{1,2} 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, *J*_{5,6e} 4.5 Hz, *J*_{6a,6e} 10.3 Hz, 1H, H-6_e), 1.81 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.3 (C=O), 126.4, 128.1, 128.9, 137.7 (Ph), 102.2 (C-1), 100.7(PhCH), 81.2 (C-4), 70.4 (OCH₂R), 70.3 (C-3), 68.6 (CHOH), 67.8 (C-6), 65.9 (C-5), 56.1 (C-2), 53.2 (CH₂N₃), 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.33.a., 1.33.b.

Análisis elemental: Cal. para C₁₈H₂₄N₄O₇: C, 52,94; H, 5,92; N, 13,72.

Encontrado: C, 53,21; H, 6,22; N, 13,40

6-Azido-5-hidroxihexil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (57)



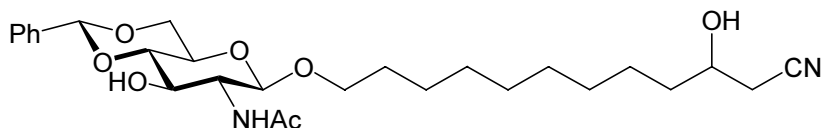
A una disolución de 5,6-epoxipropil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (0,41 g; 1,0 mmol), en acetonitrilo seco (15 mL), se le añade LiAlH₄

(0,08 g; 2,1 mmoles) y NaN₃ (0,26 g; 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 12 horas, el precipitado marrón obtenido se filtra y las aguas de filtrado se concentran. Se añaden 10-12 gotas de agua y precipita el producto de reacción, el cual una vez filtrado se cristaliza de CH₂Cl₂: hexano (1:1). Rend. 0,33 g (73%); EM(CI): *m/z* 451 (100%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.82 (d, *J*_{2,NH} 8.4 Hz, 1H, NH), 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.28 (d, 1H, *J*_{3,OH} 5.0 Hz, 3-OH), 5.02 (m, 1H, OH), 4.44 (d, *J*_{1,2} 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, *J*_{5,6e} 4.4 Hz, *J*_{6a,6e} 9.9 Hz, 1H, H-6_e), 1.80 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.1 (C=O), 137.8, 128.9, 128.1, 126.4 (Ph), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 69.6 (CHOH), 68.7 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.2 (C-2), 56.1 (CH₂N₃), 33.9, 29.0, 21.5 [(CH₂)₃], 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.34.a., 1.34.b.

| | | |
|---------------------|---|------------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₇ : | C, 55,99; H, 6,71; N, 12,43. |
| | Encontrado: | C, 55,64; H, 6,78; N, 12,50. |

11-Ciano-10-hidroxipropil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (58)



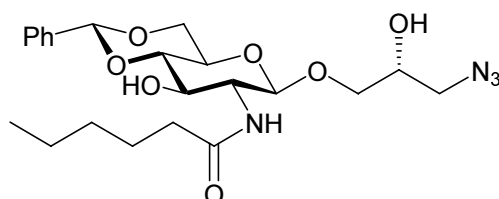
A una disolución de 10,11-epoxiundecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (0,75 g; 1,6 mmoles) y 30 mL de MeOH, se añade KCN (0,81 g; 12,5 mmoles). Al cabo de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora a vacío y el sólido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca con MgSO₄ y finalmente se evapora a sequedad y se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 0,50 g (64%). P.F. 199–201 °C; [α]_D²⁵ -49,5° (c 1,8, DMF). EM(FAB): *m/z* 527 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.80 (d, *J*_{2,NH} 8.5 Hz, 1H, NH), 7.3–7.5 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.26(d, *J*_{H,OH} 5.1 Hz, 1H, OH), 5.18 (d, *J*_{H,OH} 5.2 Hz, 1H, OH), 4.44 (d, *J*_{1,2} 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, *J*_{5,6e} 4.4 Hz, *J*_{6a,6e} 10.2 Hz, 1H, H-6_e), 2.50 (m CH₂CN), 1.80 (s, 3 H, CH₃), 1.2-1.5 [m, 16H, (CH₂)₈]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.0 (C=O), 126.4, 128.0, 128.9, 137.7 (Ph), 119.1 (CN), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 68.7 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (CHOH), 65.9 (C-5), 56.2 (C-2), 25.0, 25.4, 25.5, 28.8, 28.9, 29.0, 36.2 [9(CH₂)], 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.35.a., 1.35.b.

Análisis elemental: Cal. para $C_{27}H_{40}N_2O_7$: C, 64,26; H, 7,99; N, 5,55.

Encontrado: C, 64,30; H, 7,97; N, 5,23.

(R)-3-Azido-2-hidroxi-propil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (59)



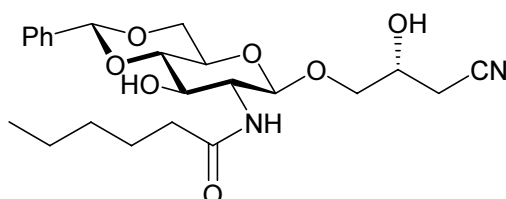
A una disolución de (*R*)-2,3-Epoxipropil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (0,42 g; 1,0 mmol), en acetonitrilo seco (15 mL), se le añade $LiAlH_4$ (0,08 g; 2,0 mmoles) y NaN_3 (0,26 g; 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 12 horas, el precipitado marrón obtenido se filtra y las aguas de filtrado se concentran. Se añaden unas gotas de agua y precipita el producto de reacción, el cual una vez filtrado se cristaliza de CH_2Cl_2 . Rend. 0,31 g (67%). EM(CI): m/z 465 (95%) $[M+H]^+$; 1H RMN (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.78 (d, $J_{2,NH}$ 8.4 Hz, 1H, NH), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.33 (m, 2H, 2OH), 4.44 (d, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, $J_{5,6e}$ 4.3 Hz, $J_{6a,6e}$ 9.9 Hz, 1H, H-6_e), 2.05 (t, 2H, J 7.4 Hz, CH_2CON), 0.85 (t, 3 H, J 7.2 CH_3); ^{13}C RMN (50 MHz, $DMSO-d_6$): δ 172.5 (C=O), 137.8, 129.0, 128.2, 126.4, (Ph), 102.3 (C-1), 100.8 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.5 (OCH₂R), 70.4 (CHOH), 68.8 (C-3), 67.9 (C-6), 66.1 (C-5), 56.0 (C-2), 53.4 (CH₂N₃), 35.9, 31.0, 25.1, 22.1 (CH₂)₄, 14.3 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.36.a., 1.36.b.

Análisis elemental: Cal. para $C_{22}H_{32}N_4O_7$: C, 56,88; H, 6,94; N, 12,06.

Encontrado: C, 57,19; H, 6,73; N, 12,18.

(R)-3-Ciano-2-hidroxi-propil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (60)



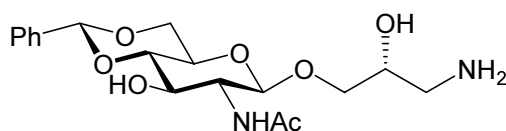
A una disolución de (*R*)-2,3-Epoxipropil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (0,5 g; 1,2 mmoles) y 24 mL de MeOH, se añade

KCN (0,63 g; 9,6 mmoles). Al cabo de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora a vacío y el sólido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca con MgSO₄ y finalmente se evapora a sequedad y se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 0,4 g (75%). P.F. 223–225 °C; [α]_D²⁵ –30,1 (c 0,7, DMF). EM(CI): *m/z* 449 (78%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (d, *J*_{2,NH} 8.2 Hz, 1H, NH), 7.3–7.5 (m, 5H, Ph), 5.60 (s, 1H, PhCH), 5.50 (d, *J*_{H,OH} 4.8 Hz, 1H, OH), 5.28 (d, *J*_{H,OH} 5.1 Hz, 1H, OH), 4.47 (d, *J*₁₂ 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.20 (dd, *J*_{5,6e} 4.2 Hz, *J*_{6a,6e} 10.1 Hz, 1H, H-6_e), 2.63 (dd, ³*J* 3.9 Hz, *J*_{gem} 10.7 Hz, 1H, CH_AH_BCN), 2.48 (m, CH_AH_BCN), 2.08 (s, 2H, CH₂CON), 1.2–1.5 [m, 6 H, (CH₂)₃], 0.86 (t, *J* 6.7 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.4 (C=O), 137.7, 128.9, 128.0, 126.4 (Ph), 118.6 (CN), 102.1 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.2 (C-4), 71.2 (OCH₂R), 70.3(C-3), 67.8 (C-6), 66.0 (C-5), 65.1 (CHOH), 55.9 (C-2), 35.8, 30.9, 24.9, 22.0 [4(CH₂)], 22.3 (CH₂CN), 13.9 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.37.a., 1.37.b.

| | | |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₇ : | C, 61,59; H, 7,19; N, 6,25. |
| | Encontrado: | C, 61,63; H, 7,22; N, 5,97. |

(*R*)-3-Amino-2-hidroxiopropil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (61)



A una disolución formada por (*R*)-3-azido-2-hidroxiopropil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (0,25 g; 0.6 mmoles) en MeOH, se le añaden 0,08 g de Pd(C) y se le inyecta a la disolución un globo de H₂(g), dejándola a temperatura ambiente.

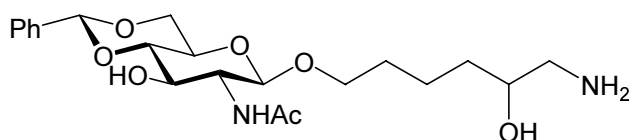
Al cabo de 6 horas, se determina por cromatografía que la reacción ha concluido, por lo que se filtra el catalizador, se evapora y se resuspende en CH₂Cl₂ al objeto de eliminar las trazas de MeOH y se vuelve a evaporar. Rend. 0,18 g (78%). EM(CI): *m/z* 383 (44%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.90 (d, *J*_{2,NH} 8.4 Hz, 1H, NH), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 5.35 (m, 2H, 2OH), 4.46 (d, *J*_{1,2} 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, *J*_{5,6e} 4.5 Hz, *J*_{6a,6e} 10.0 Hz, 1H, H-6_e), 1.81 (s, 3 H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.3 (C=O), 137.8, 128.9, 128.1, 126.4 (Ph), 102.1 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 71.5 (OCH₂R), 70.4 (CHOH), 70.3 (C-3), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.1 (C-2), 44.8 (CH₂NH₂), 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.38.a., 1.38.b.

Análisis elemental: Cal. para $C_{18}H_{26}N_2O_7$: C, 56,53; H, 6,85; N, 7,32.

Encontrado: C, 56,99; H, 6,40; N, 7,38.

6-Amino-5-hidroxihexil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (62)



A una disolución formada por 6-azido-5-hidroxihexil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (0,23 g; 0,5 mmoles) en MeOH, se le añaden 0,067 g de Pd(C) y se le inyecta a la disolución un globo de $H_2(g)$, dejándola a temperatura ambiente.

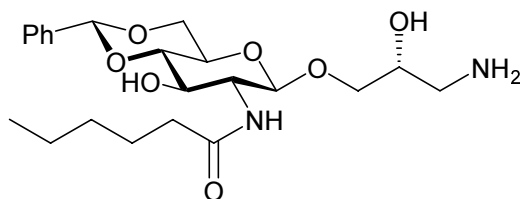
Al cabo de 48 horas, se determina por cromatografía que la reacción ha concluido, por lo que se filtra el catalizador, se evapora, resuspende en CH_2Cl_2 al objeto de eliminar las trazas de MeOH y se vuelve a evaporar. Rend. 0,15 g (70%). EM(CI): m/z 425 (100%) $[M+H]^+$; 1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (d, $J_{2,NH}$ 8.5 Hz, 1H, NH), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 5.30 (m, 2H, 2OH), 4.45 (d, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.0 Hz, 1H, H-6_e), 1.80 (s, 3 H, CH₃), 1.50-1.20 $[(CH_2)_3]$; ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6): δ 169.1 (C=O), 137.8, 128.9, 128.1, 126.4 (Ph), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 71.2 (CHOH), 70.4 (C-3), 68.8 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.2 (C-2), 47.5 (CH₂NH₂), 34.2, 29.2, 21.7 $[(CH_2)_3]$ 23.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.39.a., 1.39.b.

Análisis elemental: Cal. para $C_{21}H_{32}N_2O_7$: C, 59,42; H, 7,59; N, 6,59.

Encontrado: C, 59,54; H, 7,18; N, 6,53.

(R)-3-Amino-2-hidroxiopropil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (63)



A una disolución formada por 3-azido-2-hidroxiopropil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (0,46 g; 1,0 mmoles) en MeOH (175 mL), se le añaden 0,14 g de Pd(C) y se le inyecta a la disolución un globo de H₂(g), dejándola a temperatura ambiente.

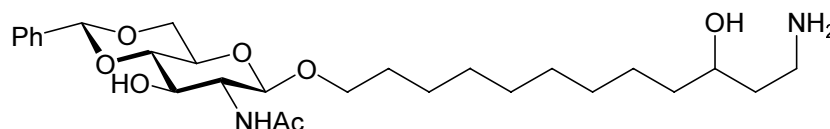
Al cabo de 48 horas, se determina por cromatografía que la reacción ha concluido, por lo que se filtra el catalizador, se evapora, resuspende en CH₂Cl₂ al objeto de eliminar las trazas de CH₃OH y se vuelve a evaporar. Rend. 0,32 g (72%). EM(CI): *m/z* 439 (100%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.83 (d, *J*_{2,NH} 8.3 Hz, 1H, NH), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.48 (d, *J*_{1,2} 4.2 Hz, 1H, H-1), 4.22 (dd, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, *J*_{6a,6e} 10.0 Hz, 1H, H-6_e), 2,65 (dd, 1H, *J* 3.8 Hz, *J*_{gem} 12.8 Hz, CHOHC_AH_BNH₂), 2.4 (m, 1H, CHOHC_AH_BNH₂), 2.06 (t, 2H, *J* 7.3 Hz CH₂CON), 1.55-1.20 (m, (CH₂)₃), 0.85 (t, 3H, *J* 6.6 CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.4 (C=O), 137.8, 128.9, 128.1, 126.4 (Ph), 102.1 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 71.4 (OCH₂R), 70.4 (CHOH), 69.3 (C-3), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.0 (C-2), 44.2 (CH₂NH₂), 35.8, 30.9, 25.0, 22.0 [(CH₂)₄], 13.9 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.40.a., 1.40.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₂H₃₄N₂O₇: C, 60,25; H, 7,81; N, 6,38.

Encontrado: C, 60,56; H, 7,87; N, 5,85.

12-Amino-10-hidroxiopropil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (64)



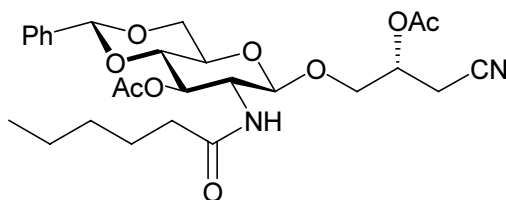
Se pesan (0,25 g; 0,5 mmoles) de 11-ciano-10-hidroxiopropil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido y se disuelven en THF seco. La disolución se enfría en una mezcla H₂O-hielo a 0 °C y se añade de LiAlH₄ (1,0 mL). Concluida la reacción se adicionan de disolución saturada de Na₂SO₄ (0,3 mL por cada mL de LiAlH₄ añadido) con precaución. Se procede al filtrado de las sales y se lava con THF frío. Seguidamente se evapora a sequedad. Rend. 0,17 g (65%). EM(FAB): *m/z* 531 (80%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.83 (d, *J*_{2,NH} 8.4 Hz, 1H, NH), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.44 (d, *J*_{1,2} 8.0 Hz, 1H, H-1), 4.18 (dd, *J*_{5,6e} 4.0 Hz, *J*_{6a,6e} 9.9 Hz, 1H, H-6_e), 2.65 (m, 2H, CH₂NH₂), 1.79 (s, 3H, CH₃CON), 1.40-1.0 (m, 9(CH₂)); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.0 (C=O), 137.8, 128.9, 128.0,

126.4 (Ph), 101.6 (C-1), 100.7 (PhCH), 81.3 (C-4), 70.4 (C-3), 68.9 (CHOH), 68.7 (OCH₂R), 67.9 (C-6), 66.0 (C-5), 56.2 (C-2), 44.2 (CH₂NH₂), 39.7, 38.9, 37.6, 29.3, 29.1, 28.8, 25.4, 25.2 [(CH₂)₉], 23.0 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.41.a., 1.41.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₇H₄₄N₂O₇: C, 63,75; H, 8,71; N, 5,50.
Encontrado: C, 63,64; H, 8,47; N, 4,97.

(R)-2-Acetoxy-3-cianopropil 3-O-acetil-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido (65)



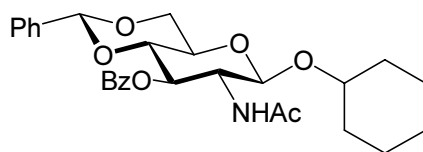
Se disuelven 0,30 g (0,7 mmoles) del producto de partida, 3-ciano-2-hidroxiopropil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido-β-D-glucopiranosido, en piridina (6 mL), a continuación se añade anhídrido acético (3,5 mL) y se deja estar a temperatura ambiente.

Transcurridas 8 horas la reacción ha concluido, se precipita sobre agua, obteniéndose un sólido blanco que se filtra. Seguidamente se cristaliza de etanol de 96°. Rend. 0,36 g (89%). P.F. 195–197 °C; [α]_D²⁵ -28° (c 1,0, DMF). EM(FAB): *m/z* 555 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.90 (d, 1H, *J*_{2,NH} 9.2 Hz, NH), 7.36 (s, 5H, Ph), 5.62 (s, 1H, PhCH), 5.15 (d, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.9 Hz, H-3), 5.02 (m, 1H, CHOAc), 4.66 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.4 Hz, H-1), 4.23 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, *J*_{6a,6e} 10.1 Hz, H-6_e), 3.4–3.9 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6_a, OCH₂R), 2.83 (m, 2H, CH₂CN), 1.95–2.05 (m, 8H, 2CH₃CO₂, CH₂CON), 1.1–1.5 [m, 6H, (CH₂)₃], 0.84 (t, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.3, 169.6, 169.5 (3C=O), 137.3, 129.0, 128.2, 126.1 (Ph), 117.5 (CN), 101.5 (C-1), 100.3 (PhCH), 78.0 (C-4), 71.5 (C-3), 68.4 (OCH₂R), 67.6 (C-6), 67.4 (CHOH), 65.8 (C-5), 53.3 (C-2), 35.6, 30.7, 24.9, 21.9 [4(CH₂)], 20.7, 20.6 (2CH₃CO₂), 19.2 (CH₂CN), 13.8 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras 1.42.a., 1.42.b.

Análisis elemental: Cal. para C₂₇H₃₆N₂O₉: C, 60,89; H, 6,81; N, 5,26.
Encontrado: C, 61,00; H, 6,69; N, 5,37.

Ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-3-*O*-benzoil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (70)

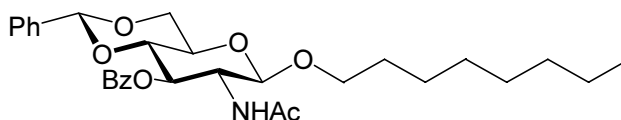


Una disolución de ciclohexil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (1,0 g; 2,6 mmoles) en piridina (10 mL) se enfría en baño de hielo. Una vez que la disolución se ha enfriado se adiciona BzCl (5,1 mmoles; 0,6 mL). Después de 12-14 horas de agitación a temperatura ambiente, se precipita el producto de la reacción sobre una mezcla de H₂O-hielo, se filtra y se lava. Se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 0,40 g (80%). P.F. 258–260 °C; EM(Cl): *m/z* 496 (100%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.1-7.2 (m, 10H, 2Ph), 6.15 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.8 Hz, N-H), 5.64 (t, 1H, *J*_{2,3}=*J*_{3,4} 9.9 Hz, H-3), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.69 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.4-4.1 (m, 2H, H-2, H-6_e), 3.9–3.7 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.64 (m, 1H, H-5), 3.47 (m, 1H, OCH), 1.90 (s, 3H, CH₃CON), 1.8–1.1 [(CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.1, 167.0 (2 C=O), 177.0-126.0 (2 Ph), 101.2 (PhCH), 100.3 (C-1), 79.0 (C-4), 76.4 (OCH), 72.7 (C-3), 68.6 (C-6), 66.2 (C-5), 54.9 (C-2), 33.2, 31.4, 25.5, 23.6, 23.4 [(CH₂)₅], 23.3 (CH₃CON).

Espectro de RMN: Figuras: 1.43.a., 1.43.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₂₈ H ₃₃ NO ₇ : | C, 67,86; H, 6,71; N, 2,83 |
| | Encontrado: | C, 67,58; H, 6,69; N, 2,82 |

Octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-3-*O*-benzoil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (71)



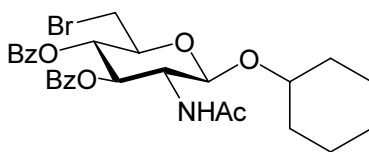
Una disolución de octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (4,10 g; 10,0 mmoles) en piridina (42 mL) se enfría en baño de hielo. Una vez que la disolución se ha enfriado se adiciona BzCl (19,8 mmoles; 2,3 mL). Después de 12-14 horas de agitación a temperatura ambiente, se precipita el producto de la reacción sobre una mezcla de H₂O-hielo, se filtra y se lava. Se cristaliza de etanol absoluto. Rend. 4,04 g (77%). P.F. 208-210 °C; EM(FAB): *m/z* 548 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.2-7.2 (m, 10H, 2Ph), 6.41 (d, 1H, *J*_{2,NH} 9.4 Hz, N-H), 5.62 (t, 1H, *J*_{2,3}=*J*_{3,4} 9.8 Hz, H-3), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.48 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.4-4.2 (m, 2H, H-2, H-6_e), 3.9–3.6 (m, 4H, H-4, H-5, H-6_a, OCH_AH_BR), 3.22 (m,

^1H , $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$), 1.88 (s, 3H, CH_3CON), 1.6–1.1 [$(\text{CH}_2)_6$], 0.86 (t, J 6.9 Hz, CH_3); ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 170.1, 167.1 (2 C=O), 137.0-125.9 (2 Ph), 102.1 (PhCH), 101.1 (C-1), 79.1 (C-4), 72.9 (C-3), 70.0 (OCH_2R), 68.6 (C-6), 66.0 (C-5), 54.2 (C-2), 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 25.8, 22.6 [$(\text{CH}_2)_6$], 23.3 (CH_3CON), 14.1 (CH_3).

Espectro de RMN: Figuras: 1.44.a., 1.44.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_7$: | C, 68,55; H, 7,48; N, 2,66 |
| | Encontrado: | C, 68,55; H, 7,64; N, 2,59 |

Ciclohexil 2-acetamido-3,4-di-*O*-benzoil-6-bromo-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido (72)



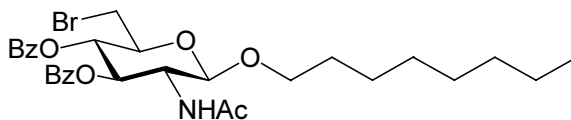
A una disolución de ciclohexil 2-acetamido-3-*O*-Benzoil-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (1,0 g; 2,02 mmoles) en tetracloruro de carbono (55 mL) se añade *N*-bromosuccinimida (0,7 g; 3,6 mmoles) y BaCO_3 (0,4 g).

La disolución se calienta a reflujo durante 2,5 horas, pasadas las cuales se filtra en caliente. El residuo sólido se lava con CCl_4 en caliente y el filtrado se lava con NaHCO_3 y H_2O tres veces (50 mL), se seca y evapora a sequedad. Rend. 1,06 g (85%). P.F. 164–166 °C; EM(FAB): m/z 598 (100%) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.0-7.1 (m, 10H, 2Ph), 6.80 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 8.7 Hz, N-H), 5.96 (t, 1H, $J_{2,3}=J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-3), 5.36 (t, 1H, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 9.7, H-4), 5.09 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.2-4.0 (m, 2H, H-2, H-5), 3.70 (m, 1H, OCH), 3.60-3.40 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.0–1.1 [$(\text{CH}_2)_5$], 1.78 (s, 3H, CH_3CON); ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 170.5, 166.2, 165.3 (3 C=O), 133.3-128.2 (2 Ph), 99.0 (C-1), 77.9 (C-4), 76.4 (OCH), 72.5 (C-3), 72.4 (C-5), 55.2 (C-2), 33.1, 31.6, 25.3, 23.7, 23.6 [$(\text{CH}_2)_5$], 31.5 (C-6), 22.9 (CH_3CON).

Espectro de RMN: Figuras: 1.45.a., 1.45.b.

| | | |
|---------------------|--|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_7\text{Br}$: | C, 58,54; H, 5,61; N, 2,44 |
| | Encontrado: | C, 57,84; H, 5,48; N, 2,33 |

Octil 2-acetamido-3,4-di-*O*-benzoil-6-bromo-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido (73)



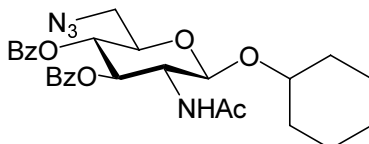
A una disolución de octil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-3-*O*-benzoil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (3,20 g; 6,10 mmoles) en tetracloruro de carbono (175 mL) se añade *N*-bromosuccinimida (1,90 g; 10,7 mmoles) y BaCO₃ (1,3 g).

La disolución se calienta a reflujo durante 2,5 horas, pasadas las cuales se filtra en caliente. El residuo sólido se lava con CCl₄ en caliente y el filtrado se lava con NaHCO₃ y H₂O tres veces (50 mL), se seca y evapora a sequedad. Rend. 2,40 g (65%). EM(FAB): *m/z* 627 (100%) [M+Na]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.0-7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.9-5.7 (m, 2H, N-H, H-3), 5.37 (t, 1H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5} 9.4, H-4), 4.91 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.2 Hz, H-1), 4.1-3.8 (m, 3H, H-2, H-5, OCH_AH_BR), 3.60-3.40 (m, 3H, H-6, H-6', OCH_AH_BR), 1.85 (s, 3H, CH₃CON), 1.7-1.1 [m, (CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, *J* 6.8 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.3, 166.4, 165.3 (3 C=O), 133.5-128.4 (2 Ph), 100.6 (C-1), 73.7 (C-4), 72.4 (C-3), 71.9 (C-5), 70.1 (OCH₂R), 55.3 (C-2), 31.8, 29.4, 29.3, 25.8, 22.6 [(CH₂)₆], 31.2 (C-6), 23.2 (CH₃CON), 14.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.46.a., 1.46.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₃₀ H ₃₈ NO ₇ Br: | C, 59,60; H, 6,34; N, 2,32 |
| | Encontrado: | C, 59,53; H, 6,22; N, 2,37 |

Ciclohexil 2-acetamido-6-azido-3,4-di-*O*-benzoil-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido (74)



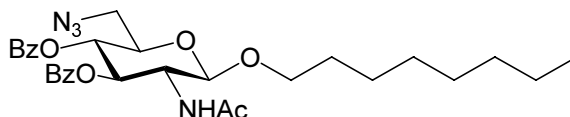
A una disolución de ciclohexil 2-acetamido-3,4-di-*O*-benzoil-6-bromo-2,3-didesoxi-β-D-glucopiranosido (1,0 g; 1,7 mmoles) en DMF (18 mL) e le añade azida sódica (0,6 g; 8,73 mmoles) y se agita a 90 °C durante 3 horas. La reacción se vierte sobre una mezcla de H₂O-hielo y el producto se filtra y se seca. Rend. 0,47 g (50%). EM(CI): *m/z* 537 (92 %) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.0-7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.87 (t, 1H, *J*_{2,3}=*J*_{3,4} 10.0 Hz, H-3), 5.70 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.3 Hz, N-H), 5.34 (t, 1H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5} 9.7, H-4), 5.10 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.0-3.8 (m, 2H, H-2, H-5), 3.70 (m, 1H, OCH), 3.50 (dd, *J*_{5,6} 7.8 Hz, *J*_{6,6'} 13.3 Hz, H-6), 3.21 (dd, *J*_{5,6} 2.4 Hz, *J*_{6,6'} 13.3 Hz, H-6), 2.0-1.1 [(CH₂)₅], 1.90 (s, 3H, CH₃CON); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.3, 166.3, 165.4 (3 C=O), 133.5-128.4 (2 Ph), 98.8 (C-1), 77.6 (C-4), 73.7 (OCH), 72.2 (C-3), 70.7 (C-5), 56.0 (C-2), 51.4 (C-6), 33.3, 31.6, 25.5, 23.8, 23.7 [(CH₂)₅], 23.3 (CH₃CON).

Espectro de RMN: Figuras: 1.47.a., 1.47.b.

Análisis elemental: Cal. para $C_{28}H_{32}N_4O_7$: C, 62,68; H, 5,97; N, 10,42

Encontrado: C, 62,59; H, 6,04; N, 10,30

Octil 2-acetamido-6-azido-3,4-di-O-benzoil-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido (75)



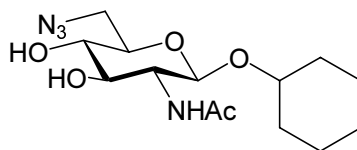
A una disolución de octil 2-acetamido-3,4-di-O-benzoil-6-bromo-2,6-dideoxi- β -D-glucopiranosido (2,0 g; 3,31 mmoles) en DMF (35 mL) e le añade azida sódica (1,1 g; 1,69 mmoles) y se agita a 90 °C durante 3 horas. La reacción se vierte sobre una mezcla de H₂O-hielo y el producto se filtra y se seca. Rend. 0,56 g (30%). EM(CI): m/z 567 (90%) $[M+H]^+$; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.0-7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.95-5.70 (m, 2H, N-H, H-3), 5.38 (t, 1H, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 9.7, H-4), 4.91 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.15-3.85 (m, 3H, H-2, H-5, OCH_AH_BR), 3.60-3.45 (m, 2H, H-6, OCH_AH_BR), 3.25 (dd, 1H, $J_{5,6}$ 2.4 Hz, $J_{6,6'}$ 13.3 Hz, H-6'), 1.85 (s, 3H, CH₃CON), 1.7-1.2 [m, (CH₂)₆], 0.85 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.4, 166.4, 165.3 (3 C=O), 133.5-128.4 (2 Ph), 100.6 (C-1), 73.9 (C-4), 72.4 (C-3), 70.5 (C-5), 69.9 (OCH₂R), 55.3 (C-2), 51.4 (C-6), 31.8, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6 [(CH₂)₆], 23.2 (CH₃CON), 14.1 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.48.a., 1.48.b.

Análisis elemental: Cal. para $C_{30}H_{38}N_4O_7$: C, 63,59; H, 6,76; N, 9,89

Encontrado: C, 63,79; H, 6,73; N, 9,72

Ciclohexil 2-acetamido-6-azido-2,6-dideoxi- β -D-glucopiranosido (76)



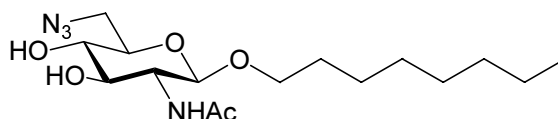
A una disolución de ciclohexil 2-acetamido-6-azido-3,4-di-O-benzoil-2,6-dideoxi- β -D-glucopiranosido (0,25 g; 0,47 mmoles) en MeOH (30 mL), se le añade NaMeO catalítico y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutraliza con resina Dowex, y se filtra y se elimina el disolvente. A continuación el residuo se lava con una mezcla eter-hexano (1:1) y se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-isopropanol 20:1). Rend. 0.12 g (63%). EM(CI): m/z 329 (66%) $[M+H]^+$; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.2 Hz, N-H), 5.21 (d,

1H, *J* 5,4 Hz OH), 4.98 (d, 1H, *J* 3.7 Hz, OH), 4.46 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 1.78 (s, 3H, CH₃CON), 1.70-1.10 [m, 10H, (CH₂)₅]; ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.0 (C=O), 99.5 (C-1), 75.8 (C-4), 75.3 (OCH), 73.7 (C-3), 71.6 (C-5), 55.8 (C-2), 51.2 (C-6), 32.9, 31.1, 25.2, 23.3, 23.0 [(CH₂)₅], 22.9 (CH₃CON).

Espectro de RMN: Figuras: 1.49.a., 1.49.b.

| | | |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₅ : | C, 51,22; H, 7,31; N, 17,07 |
| | Encontrado: | C, 50,96; H, 7,11; N, 16,62 |

Octil 2-acetamido-6-azido-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido (77)

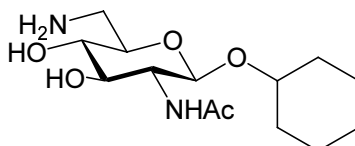


A una disolución de octil 2-acetamido-6-azido-3,4-di-*O*-benzoil-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido (0,56 g; 1 mmole) en MeOH (50 mL), se le añade NaMeO catalítico y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutraliza con resina Dowex, y se filtra y se elimina el disolvente. A continuación el residuo se lava con una mezcla éter-hexano (1:1) y se purifica mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-isopropanol 20:1). Rend. 0,22 g (61%). EM(CI): *m/z* 359 (100%) [M+H]⁺; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.70 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8.2 Hz, N-H), 5.25 (d, 1H, *J* 5,4 Hz OH), 5.00 (d, 1H, *J* 4.2 Hz, OH), 4.33 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 1.79 (s, 3H, CH₃CON), 1.55-1.15 [m, 12H, (CH₂)₆], 0.84 (t, 3H, *J* 6.9 Hz, CH₃); ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169.0 (C=O), 100.9 (C-1), 75.5 (C-4), 73.8 (C-3), 71.5 (C-5), 68.2 (OCH₂R), 55.4 (C-2), 51.3 (C-6), 31.3, 29.0, 28.7, 28.6, 25.4, 22.1 [(CH₂)₆], 23.0 (CH₃CON), 14.0 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.50.a., 1.50.b.

| | | |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₁₆ H ₃₀ N ₄ O ₅ : | C, 53,61; H, 8,43; N, 15,63 |
| | Encontrado: | C, 53,69; H, 8,33; N, 14,95 |

Ciclohexil 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido (78)



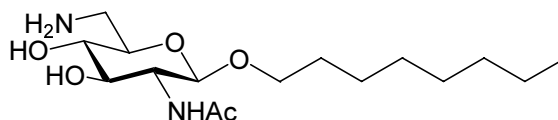
Una disolución de ciclohexil 2-acetamido-6-azido-2,6-didesoxi-β-D-glucopiranosido (0,99 g; 3,0 mmoles) en MeOH (80 mL) se hidrogena a temperatura ambiente y a presión atmosférica, usando como catalizador Pd(C), durante 90 minutos.

Se filtra y se evapora a sequedad. Rend. 0,55 g (60%). EM(CI): m/z 303 (34%) $[M+H]^+$; 1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7.78 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.0 Hz, N-H), 5.20 (m, 2H, 2OH), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H-1), 1.76 (s, 3H, CH₃CON), 1.70-1.00 [m, 10H, (CH₂)₅]; ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6): δ 169.1 (C=O), 99.1 (C-1), 75.1 (C-4), 73.5 (OCH), 72.2 (C-3), 71.9 (C-5), 55.7 (C-2), 40.2 (C-6), 32.8, 30.8, 25.3, 23.1, 22.9 [(CH₂)₅], 23.1 (CH₃CON).

Espectro de RMN: Figuras: 1.51.a., 1.51.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. Para C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ : | C, 55,61; H, 8,67; N, 9,27 |
| | Encontrado: | C, 55,87; H, 8,18; N, 9,37 |

Octil 2-acetamido-6-amino-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido (79)



Una disolución de octil 2-acetamido-6-azido-2,6-dideoxi- β -D-glucopiranosido (0,21 g; 0,6 mmoles) en MeOH (50 mL) se hidrogena a temperatura ambiente y a presión atmosférica, usando como catalizador Pd(C), durante 90 minutos. Se filtra y se evapora a sequedad. Rend. 0.17 g (90%). EM(CI): m/z 333 (40%) $[M+H]^+$; 1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7.66 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8.4 Hz, N-H), 4.90 (m, 2H, 2OH), 4.25 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 1.77 (s, 3H, CH₃CON), 1.50-1.10 [m, 12H, (CH₂)₆], 0.84 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH₃); ^{13}C RMN (50 MHz, DMSO- d_6): δ 168.9 (C=O), 101.1 (C-1), 76.7 (C-4), 74.1 (C-3), 72.3 (C-5), 68.3 (OCH₂R), 55.5 (C-2), 43.2 (C-6), 31.3, 29.1, 28.8, 25.4, 22.1 [(CH₂)₆], 23.1 (CH₃CON), 14.0 (CH₃).

Espectro de RMN: Figuras: 1.52.a., 1.52.b.

| | | |
|---------------------|---|----------------------------|
| Análisis elemental: | Cal. para C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ : | C, 57,80; H, 9,70; N, 8,42 |
| | Encontrado: | C, 57,68; H, 9,42; N, 8,36 |

3. PARTE II
ANTECEDENTES

PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

La Farmacia por su proximidad y accesibilidad al ciudadano es algo más, con ser muy importante, que la dispensación de medicamentos. El servicio sanitario que presta ésta resuelve cada año millones de consultas relacionadas con la salud, desde la responsabilidad de un profesional con amplios conocimientos como es el farmacéutico.⁸³

Las oficinas de farmacia son establecimientos sanitarios privados de interés público,⁸⁴ sujetos a la planificación sanitaria que establezcan las Comunidades Autónomas, las cuales deben prestar los siguientes servicios básicos a la población:

- La adquisición, custodia, conservación y dispensación de los medicamentos y productos sanitarios.
- La vigilancia, control y custodia de las recetas médicas dispensadas.
- La garantía de la atención farmacéutica, en su zona de salud, a los núcleos de población en los que no existan oficinas de farmacia.
- La elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, en los casos y según los procedimientos y controles establecidos.
- La información y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes.
- La colaboración en el control del uso individualizado de los medicamentos, a fin de detectar las reacciones adversas que puedan producirse y notificarlas a los organismos responsables de la farmacovigilancia.
- La colaboración en los programas que promuevan las administraciones sanitarias sobre garantía de calidad de la asistencia farmacéutica y de la atención sanitaria en general, promoción y protección de la salud, prevención de la enfermedad y educación sanitaria.
- La colaboración con la Administración sanitaria en la formación e información dirigidas al resto de profesionales sanitarios y usuarios sobre el uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- La actuación coordinada con las estructuras asistenciales de los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas.
- La colaboración en la docencia para la obtención del título de Licenciado en Farmacia, de acuerdo con lo previsto en las Directivas Comunitarias, y en la

normativa estatal y de las Universidades por las que se establecen los correspondientes planes de estudio en cada una de ellas.

La Ley 29/2006 de 27 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁸⁵ viene a refrendar el actual modelo de farmacia y además, incorpora el concepto de Atención Farmacéutica en su articulado, reconociendo así la labor del farmacéutico como agente de salud.

Las diferentes leyes autonómicas de ordenación farmacéutica establecen también las funciones de las oficinas de farmacia, incorporando nuevas actividades y potenciando las labores de Atención Farmacéutica.

El modelo español de ordenación farmacéutica, establecido por los legisladores, permite que el 99 % de la población española disponga de oficina de farmacia en el propio municipio, garantizando el acceso, así, en condiciones de igualdad, al mismo medicamento con el mismo precio a lo largo de toda la geografía española. Este hecho, sin duda, ha contribuido a que la Organización Mundial de la Salud considere al Sistema Sanitario español el séptimo mejor del mundo, muy por encima de otros modelos liberalizados.

Tanto la Ley General de Sanidad⁸⁶ como la nueva Ley del Medicamento hacen referencia a la necesidad de establecer criterios de ordenación farmacéutica para garantizar la adecuada asistencia a la población.

En España, el titular de la oficina de farmacia ha de ser obligatoriamente un farmacéutico, solo o asociado con otros farmacéuticos, y cada uno de ellos sólo puede ser propietario de una oficina de farmacia, así se garantiza la independencia en las actuaciones de los farmacéuticos, al no estar condicionados por otros intereses que los estrictamente sanitarios. Además, evita conflictos de intereses con otros profesionales sanitarios prescriptores o con laboratorios farmacéuticos. Este modelo asegura también que los ciudadanos reciban asesoramientos independientes.

En cuanto a la planificación de oficinas de farmacia, la Ley 16/1997, de 25 de abril, sobre Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, afirma que éstos se establecerán de acuerdo con criterios demográficos y geográficos. Dichos criterios persiguen una regulación de las oficinas de farmacia en beneficio de la sociedad y, por tanto, de los pacientes, y no de los profesionales.

Para garantizar una perfecta distribución y un fácil acceso de los pacientes, las 20.941 oficinas de farmacia forman una red de establecimientos perfectamente repartidos por todo el territorio nacional. En base a los criterios de planificación de la

Ley estatal 16/1997 citada, desde la década de los noventa, las diferentes Comunidades Autónomas que componen el territorio español han establecido en su ámbito territorial, los criterios de planificación de farmacias, en función de módulos geográficos, poblacionales y distancias, teniendo en cuenta las características propias de cada territorio.

De esta manera, se ha logrado una distribución homogénea de farmacias, situándose la ratio media de habitantes por farmacia entre las más bajas de Europa (2.158 habitantes/farmacia), lo que permite que el 99 % de la población disponga de una farmacia en su población de residencia, ya sea de tipo rural, urbano, semiurbano o turístico. Esta circunstancia hace que en muchas poblaciones el farmacéutico sea el único profesional sanitario presente.

Tabla 2.1. Farmacias por Comunidades Autónomas

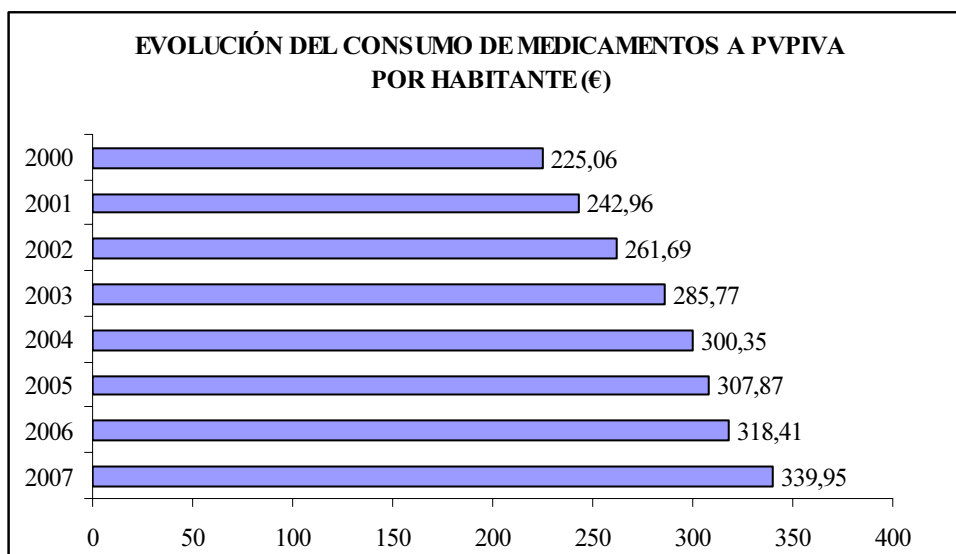
| Autonomía | Oficinas de farmacia en 2007 | Habitantes por oficina de farmacia |
|--------------------|-------------------------------------|---|
| ANDALUCÍA | 3.550 | 2.270 |
| ARAGÓN | 705 | 1.839 |
| ASTURIAS | 457 | 2.352 |
| BALEARES | 405 | 2.545 |
| CANARIAS | 706 | 2.870 |
| CANTABRIA | 255 | 2.246 |
| CASTILLA-LA MANCHA | 1.167 | 1.694 |
| CASTILLA Y LEÓN | 1.568 | 1.613 |
| CATALUÑA | 3.008 | 2.397 |
| CEUTA | 23 | 3.331 |
| EXTREMADURA | 677 | 1.610 |
| GALICIA | 1.271 | 2.181 |
| LA RIOJA | 145 | 2.131 |
| MADRID | 2.795 | 2.176 |
| MELILLA | 22 | 3.156 |
| MURCIA | 547 | 2.545 |
| NAVARRA | 577 | 1.050 |
| PAÍS VASCO | 818 | 2.618 |
| COM. VALENCIANA | 2.245 | 2.176 |
| ESPAÑA | 20941 | 2.158 |

Los criterios españoles de planificación farmacéutica permiten que todos los ciudadanos puedan acceder al Medicamento en condiciones de igualdad efectiva y, por

tanto, sin discriminaciones y con la misma calidad de servicio y suministro, en todo el Estado. Todos los ciudadanos pueden escoger libremente la oficina de farmacia que deseen en cada momento.

La dispensación de medicamentos puede hacerse en los centros cerrados (hospitales) a través de sus servicios de farmacia hospitalaria o mediante las oficinas de farmacia. A continuación en el Gráfico 2.1. se presentan los datos correspondientes a esta dispensación, analizando el consumo total de medicamentos por habitante.

Gráfico 2.1.



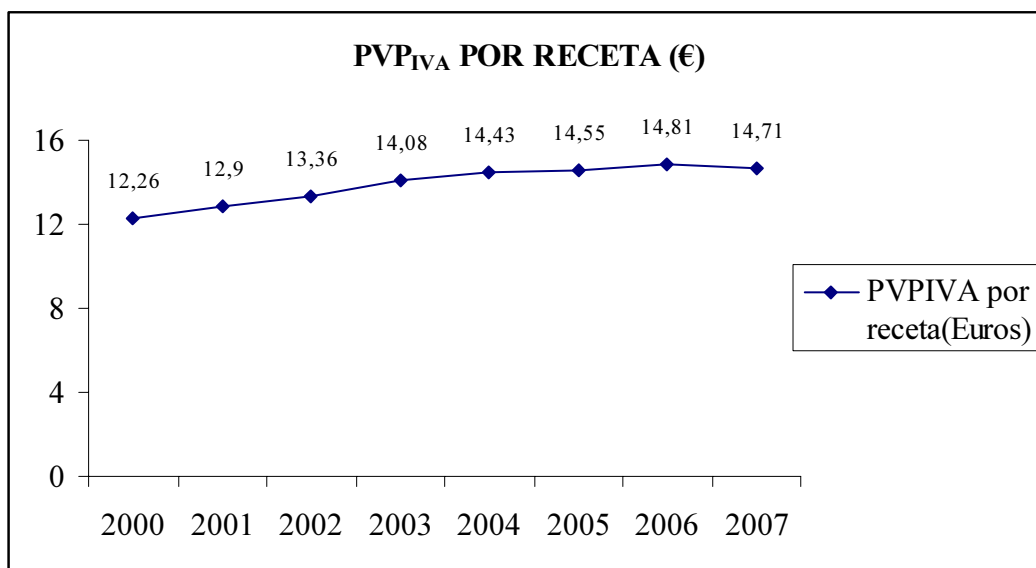
Los siguientes datos se corresponden con la dispensación total al Sistema Nacional de Salud, con un estudio de evolución de los parámetros de recetas, PVP/receta y consumo total.

Tabla 2.2.

| AÑO | Número de Recetas (Miles) | %Var. Anual Recetas | PVP _{IVA} por receta(Euros) | %Var. Anual | Consumo Total a PVP _{IVA} SNS | % Variación anual (€) |
|------|---------------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------|--|-----------------------|
| 2000 | 596.891 | 4,8 | 12,26 | 3,3 | 7.319,94 | 8,2 |
| 2001 | 621.593 | 4,1 | 12,9 | 5,2 | 8.019,35 | 9,6 |
| 2002 | 661.402 | 6,4 | 13,36 | 3,6 | 8.839,03 | 10,2 |
| 2003 | 706.737 | 6,9 | 14,08 | 5,3 | 9.948,54 | 12,6 |
| 2004 | 728.722 | 3,1 | 14,43 | 2,5 | 10.514,00 | 5,7 |
| 2005 | 764.884 | 5,0 | 14,55 | 0,8 | 11.129,16 | 5,9 |
| 2006 | 795.820 | 4,0 | 14,81 | 1,8 | 11.787,13 | 5,9 |
| 2007 | 843.630 | 6,0 | 14,71 | -0,7 | 12.413,79 | 5,3 |

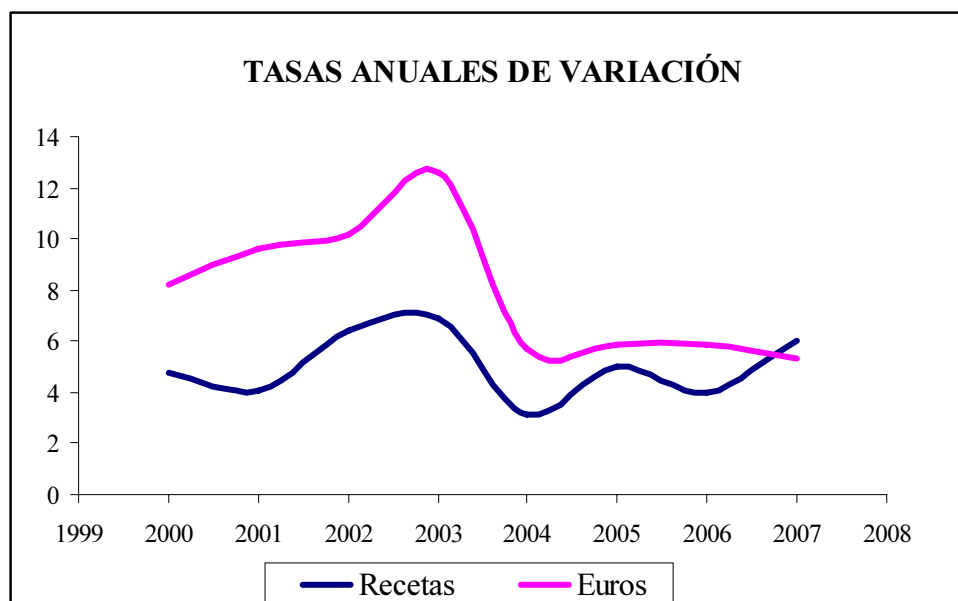
El Gráfico 2.2. registra la evolución del PVP/receta en el periodo 2000-2007. En éste puede apreciarse que a partir del año 2004, fecha en la que se determinan nuevos conjuntos de medicamentos con sus correspondientes precios de referencia,⁸⁷ apenas el precio medio por receta experimenta un aumento similar al IPC del año correspondiente, aún teniendo presente la situación detallada en la Parte I del presente trabajo, en la que se describe la continua incorporación al registro de especialidades farmacéuticas de nuevas moléculas con PVP hasta cien veces el valor medio indicado.

Gráfico 2.2.



Inciendo en el argumento anterior, se muestran las tasas anuales de variación de las series correspondientes a número de recetas y Euros del periodo estudiado.

Gráfico 2.3.



Las funciones sanitarias que sustentan el modelo de Farmacia española se centran en la adquisición, custodia, conservación y dispensación de los medicamentos, productos sanitarios y de parafarmacia, pero, además, incluyen un amplio abanico de actividades enfocadas a promocionar y proteger la salud, prevenir las enfermedades y desarrollar funciones de educación sanitaria como prevén las distintas disposiciones legislativas autonómicas. El ahorro producido al Sistema por las actuaciones sanitarias de las oficinas de farmacia alcanza el 3,5% del gasto sanitario total, el 3,8% del gasto público sanitario, y el 2,9% del gasto sanitario privado. Su cifra global equivale al 9,7% del gasto ambulatorio, o el 28% del gasto de la Atención Primaria del Sistema.

Los conciertos de prestación farmacéutica que los Colegios de Farmacéuticos suscriben con las correspondientes autoridades sanitarias nacionales y autonómicas, establecen el marco de colaboración de las farmacias en la dispensación de medicamentos y productos sanitarios a los beneficiarios del Sistema Nacional de Salud y, cada vez más, potencian el papel del farmacéutico al incorporar otro tipo de actividades sanitarias dirigidas a la población.

Uno de los servicios soportado por la profesión farmacéutica, a través de los Colegios Oficiales de Farmacéuticos es el sistema de facturación de recetas, el cual garantiza un control sanitario y económico permanente sobre el consumo de medicamentos, permitiendo conocer, con total exactitud, el gasto en medicamentos dispensados al Sistema Nacional de Salud. Además, a los diez días de cerrarse cada facturación mensual, permite:

- Realizar un seguimiento permanente del farmacéutico, del médico que receta el medicamento y del paciente que lo consume si se dispone de la información adecuada.
- Conocer puntualmente la dispensación mensual de las oficinas de farmacia, el volumen de prescripciones de cada médico, la estructura de ventas de cada laboratorio y las ventas de los medicamentos al Sistema Nacional de Salud, entre otros.
- Elaborar estudios de epidemiología esenciales para concretar políticas sanitarias.
- Proporcionar transparencia fiscal y económica.
- Seguir el fraude al Sistema.

PRESTACIÓN FARMACÉUTICA EN BADAJOZ.

El Libro Blanco de la Profesión Farmacéutica en la provincia de Badajoz es una herramienta que nace para promover la atención farmacéutica dentro de la prevención de la enfermedad, y la promoción de la salud con el objetivo de mejorar y proteger la calidad de vida de los individuos y la comunidad en la provincia de Badajoz.⁸⁸ El texto corresponde a una publicación realizada en el año 2002 por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Badajoz y en él se recoge abundante documentación y argumentación entorno al servicio sanitario que prestan las farmacias de la provincia, la más extensa de España y una de las más despobladas.

La amplia proporción de población que vive en municipios no urbanos, supone la realización de un sobreesfuerzo, ya sea en recursos económicos o humanos, para hacer llegar a todos servicios con la suficiente calidad, para que sus condiciones de vida no sean inferiores a las de los que viven en municipios urbanos. Esto es aplicable también a la atención farmacéutica de la población. Mientras que más del 70% de los municipios tienen menos de 3.000 habitantes y en ellos vive solamente el 22,7% de la población provincial, solamente nueve municipios, el 5,5%, tienen más de 10.000 habitantes, en los que reside el 67,5% de la población. Una situación más equilibrada presentan los municipios que tienen entre 3.000 y 10.000 habitantes, que representan el 22,7% de los municipios y en los que vive el 28,7% de los pacenses.

La distribución territorial de las oficinas de farmacia se regula en la actualidad por la Ley 16/1997 de Regulación de los Servicios de las Oficinas de Farmacia, de ámbito estatal, y la Ley 6/2006 de Farmacia de Extremadura.⁸⁹ En la actualidad la red de atención farmacéutica en la provincia de Badajoz está formada por 382 oficinas de farmacia, algunas de las cuales atienden también un botiquín en pequeños núcleos de población. La red cubre toda la provincia, existiendo oficinas de farmacia en 159 núcleos principales y otras 18 están situadas en entidades locales menores.

Aunque son tres los núcleos principales de los municipios en los que no hay oficina de farmacia –Acedera, Villar de Rena y El Carrascalejo- es en el último en el que no hay ninguna en el término municipal, siendo inviable la apertura de una, puesto que apenas supera la centena de habitantes.

La dispersión de la población obliga a la existencia de un mayor número de oficinas de farmacias para atender las mismas necesidades. Podemos observar en el gráfico de la página siguiente, cómo en los pequeños municipios rurales de la provincia

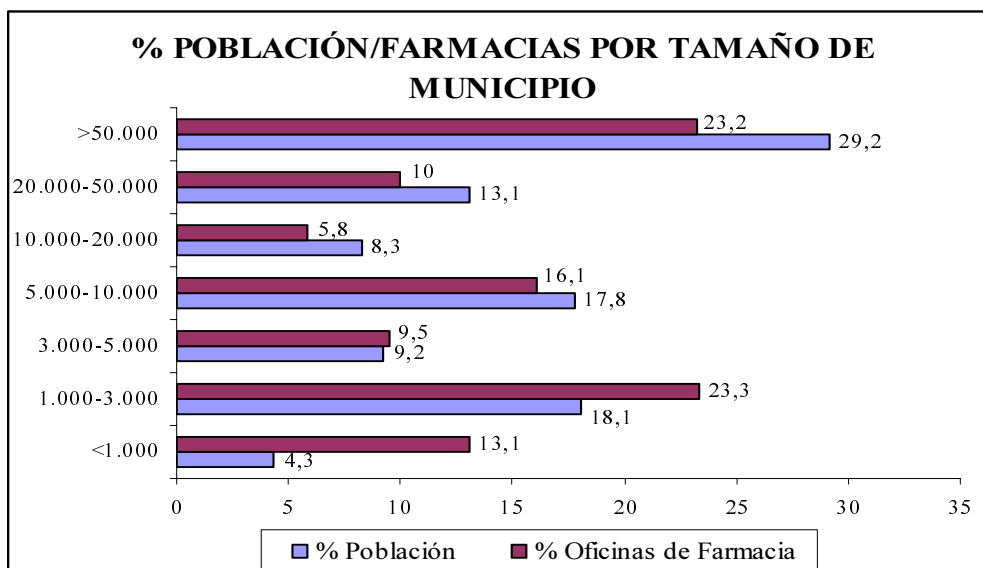
existe una proporción de oficinas de farmacia muy superior a la de población atendida, mientras que a medida que aumenta el tamaño de los municipios la proporción de población atendida es superior a la de oficinas de farmacia.

El sistema planificado que regula la apertura de oficinas de farmacia, al mismo tiempo que garantiza la atención farmacéutica de todos los ciudadanos, lleva a la existencia de farmacias en pequeños municipios. Así, en los municipios rurales (menos de 3.000 habitantes) vive el 22,4 % de la población y en ellos se ubica el 36,4 % de las oficinas de farmacia, mientras que en los municipios semiurbanos (hasta 20.000 habitantes) vive el 35,3 % de la población, atendida por el 31,4 % de las oficinas de farmacia. Una situación intermedia es la que se da en los municipios con población entre 3.000 y 10.000 habitantes, en los que reside el 27 % de la población de la provincia y están abiertas el 25,6 % de las farmacias.

Tabla 2.3.

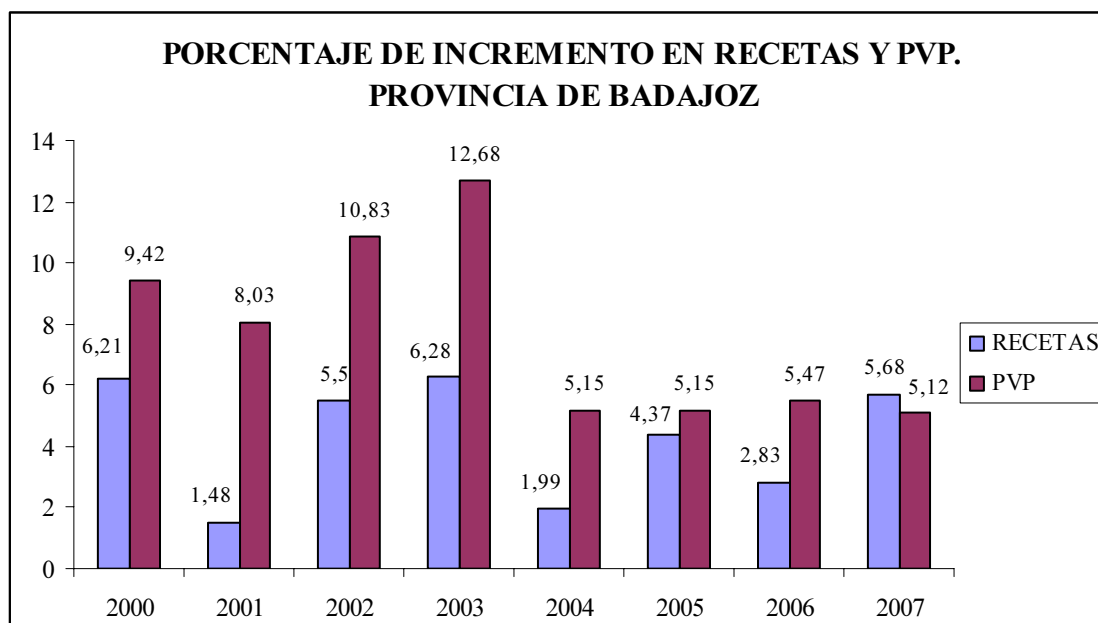
| POBLACIÓN Y OFICINAS DE FARMACIA | | | | |
|---|-------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Tamaño de municipio | Habitantes | % Población | % Oficinas de Farmacia | Media habitantes por OF. |
| <1.000 | 29.119 | 4,3 | 13,1 | 582 |
| 1.000-3.000 | 121.648 | 18,1 | 23,3 | 1.367 |
| 3.000-5.000 | 61.654 | 9,2 | 9,5 | 1.915 |
| 5.000-10.000 | 119.199 | 17,8 | 16,1 | 1.971 |
| 10.000-20.000 | 55.577 | 8,3 | 5,8 | 2.442 |
| 20.000-50.000 | 87.994 | 13,1 | 10,0 | 2.183 |
| >50.000 | 196.108 | 29,2 | 23,2 | 2.121 |
| Total | 671.299 | 100,0 | 100,0 | 1.746 |

Gráfico 2.4.



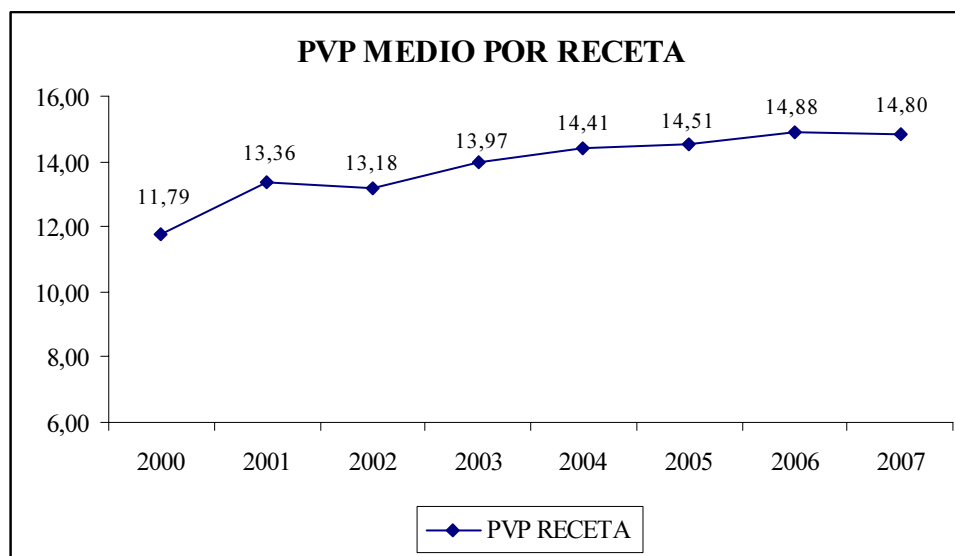
En cuanto a los datos de dispensación en la provincia de Badajoz, se corresponden con los presentados en el Gráfico 2.5. para el periodo objeto de estudio:

Gráfico 2.5.



Sobre el incremento del PVP medio por receta, puede observarse su crecimiento en el Gráfico 2.6.:

Gráfico 2.6.



En la comparativa de los anteriores gráficos con los correspondientes a España, puede observarse que para la provincia de Badajoz el PVP medio por receta es similar al nacional, no obstante, se refleja un consumo de recetas y PVP inferior en Badajoz a las cifras registradas para el territorio nacional.

MÁRGEN DE LOS MEDICAMENTOS.

En España, a diferencia de otros países de la Unión Europea y como consecuencia del sistema planificado del acceso y distribución de los medicamentos, el precio y margen de éstos lo fija el Estado para todo el territorio nacional, y para todos los registros de medicamentos con independencia de su tipología.

Desde 1942, las oficinas de farmacia efectuaban un descuento sobre los medicamentos suministrados al entonces S.O.E. (seguro obligatorio de enfermedad); en aquellos años la población protegida era escasa, pero conforme se iba universalizando la cobertura de prestaciones, este descuento se hacía más gravoso, hasta que en 1977 con casi la práctica totalidad de la población protegida, este descuento desapareció, a cambio de un control informático por parte y a cargo de la oficina de farmacia.

En 1994 se pacta entre el Ministerio y el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, una aportación del 2%. Esta reducción del margen afectó a las oficinas de farmacia del territorio INSALUD.

Un hito importante en esta materia lo constituye la publicación, en el año 2000, del Real Decreto-Ley 5/2000, de 23 de junio, de Medidas Urgentes de Contención del Gasto Farmacéutico Público de Racionalización del Uso de los Medicamentos. Este decreto flexibiliza algunos aspectos relacionados con la dispensación de medicamentos a través de oficinas de farmacia y, en concreto, con los calificados como publicitarios, para los que se introduce una medida de la que pueden derivar ventajas para los usuarios a través de reducciones en los precios de estos productos.

En virtud de este decreto, se modifica el artículo 1 del Real Decreto 165/1997, de 7 de febrero, por el que se establecen los márgenes correspondientes a la dispensación al público de especialidades farmacéuticas de uso humano, que queda redactado de la siguiente forma: “El margen profesional de las oficinas de farmacia por dispensación y venta al público de especialidades farmacéuticas de uso humano se fija en el 27,9 por 100 sobre el precio de venta al público sin impuestos, para aquellas especialidades cuyo precio de venta de laboratorio sea igual o inferior a 78,34 € . Para las presentaciones de especialidades farmacéuticas de precio de venta de laboratorio superior a 78,34 € el margen es de 33,54 € por envase.

Paralelamente y además, los márgenes de las oficinas de farmacia, correspondientes a las recetas de especialidades farmacéuticas dispensadas con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad, se establecerán aplicando a la facturación mensual de cada oficina de farmacia una escala de deducciones diferenciada por tramos de facturación.

Actualmente con la normativa legal aplicable⁹⁰ se establecen los márgenes que se detallan en la Tabla 2.4.:

Tabla 2.4.

| Medicamentos en función del margen de la Oficina de Farmacia | Laboratorio (s/Total) | Margen | Margen | IVA 4% | TOTAL |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------|--------|-------|
| | | Distribución (s/Total) | Farmacia (s/Total) | | |
| PVP (sin IVA) de los Medicamentos BASE = 100 | | | | | |
| Medicamentos en general | 66,62 | 5,48 | 27,9 | | 100 |
| Medicamentos de Margen Fijo por envase | ≥ 66,62 | ≤ 5,48 | ≤ 27,9 | | 100 |
| PVP IVA de los Medicamentos BASE = 100 | | | | | |
| Medicamentos en general | 64,06 | 5,27 | 26,83 | 3,85 | 100 |
| Medicamentos de Margen Fijo por envase | ≥ 64,06 | ≤ 5,27 | ≤ 26,83 | ≥ 3,85 | 100 |
| Desde el 1 de agosto de 2008, los márgenes de los medicamentos son los siguientes: | | | | | |
| 1. Medicamentos con precio Laboratorio menor de 91,63 euros | | | | | |
| Margen Distribución: 7,6 %/ PVD | | | | | |
| Margen Oficina de Farmacia: 27,9 %/PVP | | | | | |
| 2. Medicamentos con precio Laboratorio igual o mayor de 91,6 euros | | | | | |
| Margen Distribución : 7,54 euros | | | | | |
| Margen Oficina de Farmacia: 38,3 euros | | | | | |

A tenor de lo expuesto, los medicamentos de margen único son aquellos con un PVF igual o mayor de 99,17 euros. Éstos suponen en este momento más del 10 % en valor de la facturación media de una farmacia; su precio medio se sitúa en 230 euros y el margen medio de la farmacia se reduce al 16,50 %, frente al 27,9 % del margen normal. El grupo de medicamentos sometidos a margen único presenta un crecimiento del 18% anual en número de recetas y más de un 19% en valor.⁹¹ Conjuntamente hay que tener presente que dentro del grupo de referencia se encuentra alguno de los nuevos principios activos calificados como innovadores y comercializados en nuestro país en los últimos años y los que vayan a resultar de la aplicación de tecnología proteómica y genómica al medicamento.⁹²

ORGANIZACIÓN FARMACÉUTICA COLEGIAL. CONCERTACIÓN.

La Constitución Española contempla expresamente en su artículo 36 la existencia de los Colegios Profesionales y el ejercicio de las profesiones tituladas. Encomienda a la legislación el desarrollo de sus peculiaridades y explicita que su estructura interna y el funcionamiento de los mismos deberá ser democrático.⁹³

La norma actual de carácter nacional que los regula se refiere al año 1974,⁹⁴ si bien ha sido modificada por otras disposiciones desde entonces.⁹⁵⁻⁹⁷ En cuanto a Extremadura, la Comunidad Autónoma cuenta con su propia Ley de Colegios y de Consejos de Colegios Profesionales de Extremadura,⁹⁸ como el resto de las comunidades autónomas, excepto el Principado de Asturias.

Es a tener en cuenta también el marco legal que establece respecto a los Colegios Profesionales, la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias⁹⁹ que define y acota los ejercicios profesionales sanitarios.

En la Comunidad Autónoma existe creado el Consejo de Colegios Profesionales de Farmacéuticos de Extremadura¹⁰⁰ que agrupa a los Colegios de Cáceres y Badajoz y tiene su sede en Mérida.

El Colegio de Farmacéuticos de Badajoz fue constituido en 1899, según consta en su acta fundacional, y actualmente se rige por los estatutos aprobados por la Consejería de Presidencia en 2005.¹⁰¹

En su articulado, los estatutos prevén diversos fines y funciones. Entre estas últimas se encuentra la facturación, liquidación y distribución a sus colegiados del importe de las prestaciones farmacéuticas dispensadas con cargo al Sistema Nacional de Salud y demás Entidades concertadas.

El servicio de facturación incluye la confección mensual de la documentación adecuada al concierto de prestación que esté vigente en cada momento. Actualmente se recogen, escanean y mecanizan el más de millón de recetas mensuales provenientes de los diversos regímenes y entidades para recoger en una única base de datos los correspondientes a la prestación farmacéutica de la provincia. Estos CDs incluyen tanto datos económicos, como sanitarios, y su gestión y organización así mismo están recogidas en el correspondiente Concierto de Prestaciones.

En la actualidad el Concierto por el que se fijan las condiciones para la ejecución de la prestación farmacéutica a través de las oficinas de farmacia y acuerdos de otras prestaciones corresponde al suscrito por la Organización Farmacéutica Colegial

(Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Cáceres y Badajoz) y la Administración Sanitaria Autonómica (Consejería de Sanidad y Dependencia y Servicio Extremeño de Salud) en 2002, prorrogado en su totalidad en 2006.

El anexo E corresponde al procedimiento de facturación. En él quedan recogidos los datos, modos, condiciones, tiempos, etc., en que debe efectuarse ésta. Al objeto de garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal, los resultados de estos procesos se acogen con estricto cumplimiento a lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal¹⁰² y la Organización Farmacéutica Colegial solamente podrá disponer y utilizar la información procedente de la mecanización de las recetas del Sistema Nacional de Salud para dar cumplimiento a las condiciones de facturación de las recetas que se establecen en dicho anexo de facturación.

Con el fin de dar debido cumplimiento a lo estipulado sobre explotación de datos, para los recogidos en esta Tesis Doctoral se solicitó al Servicio Extremeño Salud la correspondiente autorización.

. Los Colegios Oficiales de Farmacéuticos tomarán y grabarán a partir de las recetas los siguientes datos:

1. Provincia: 2 dígitos.
2. Mes (2 dígitos) y año (4 dígitos).
3. Número de farmacia (4 dígitos) y paquete (4 dígitos).
4. Régimen de receta: 1 dígito.
5. Código Nacional de la especialidad, efecto o accesorio dispensado, Código Oficial de los productos dietoterápicos complejos y de nutrición enteral domiciliaria, o Código de la etiqueta autoadhesiva del sello en su caso: 6 dígitos.
6. Precio de venta al público: 9 dígitos.
7. Número de envases: 1 dígito.
8. Grupo de facturación: 1 dígito.
9. Tipo de moneda (P-Pesetas, E-Euros): 1 dígito.
10. Número de colegiado médico: 12 dígitos.
11. Clave de Identificación de Asistencia Sanitaria del médico (CIAS), o CPF: 11 dígitos.
12. Número de la receta: 12 dígitos.
13. Código de Identificación del Paciente (CIP): 16 dígitos.

14. Localizador de la receta C.B. PDF-417: 10 dígitos.
15. Fecha de prescripción C.B. PDF-417, formato AAAAMMDD: 8 dígitos.
16. Código del producto farmacéutico prescrito C.B. PDF-417 o código de barras (6 dígitos), cuando éste haya sido grabado informáticamente por el médico.

En los casos de las recetas que no lleven impreso el código de barras bidimensional PDF-417, los Colegios grabarán el localizador de la receta (punto 14), la fecha de prescripción (punto 15) y el código del producto farmacéutico prescrito (punto 16) si éste no ha sido grabado informáticamente por el médico prescriptor.

Sin embargo, es especialmente importante la grabación del número de la receta (punto 12) y el número de colegiado médico (punto 10). Si éstos no pueden leerse informáticamente, sus datos se grabarán manualmente.

El conjunto de todos los datos citados, tomados y grabados por los Colegios de Farmacéuticos, estará dirigido a la Consejería de Sanidad y Dependencia para el conocimiento de la facturación y el control de la prestación a través de las oficinas de farmacia. Los Colegios Oficiales de Farmacéuticos, por su parte, podrán usar únicamente a efectos de facturación el mismo conjunto de datos, a excepción del número de colegiado del médico (punto 10), la Clave de Identificación de Asistencia Sanitaria (CIAS) o CPF (punto 11) y el Código de Identificación del Paciente (CIP) (punto 13), por lo que estos tres datos se abstendrán de tomarlos y grabarlos para sí.

RECETA ELECTRÓNICA. MODELO DE RECETA ELECTRÓNICA EN EXTREMADURA.

Las nuevas tecnologías no son sólo la de los imponentes aparatos de diagnóstico. Una red informática plenamente operativa puede hacer mucho por la eficiencia del sistema sanitario.¹⁰³

El impulso de una intensa red de tecnologías de la información y comunicación, hará posible que Extremadura desarrolle un proyecto sanitario que permitirá a todos los ciudadanos tanto en las capitales de provincia como en las áreas rurales distantes, disponer de un importante abanico de tecnologías que favorezcan al máximo la accesibilidad al sistema sanitario; una red de sistemas que transformará el quehacer de los profesionales sanitarios con herramientas de información y gestión del conocimiento, y un sistema de información y gestión, que dotará al sistema público de

salud de Extremadura de un innovador sistema globalizado de información y gestión de recursos.¹⁰⁴

La Consejería de Sanidad y Dependencia y el Servicio Extremeño de Salud, participarán en el desarrollo del sistema sanitario en su conjunto, con nuevas tecnologías y e-salud contribuirá con el esfuerzo y la creatividad de sus proyectos, a que el Sistema Nacional de Salud progrese en su conjunto con multitud de iniciativas que sumen, y con sinergias que permitan seguir avanzando en el estado del bienestar de todos los ciudadanos. Estas estrategias vienen a sumarse a otras acciones, tales como el Plan de Humanización de la Asistencia Sanitaria de Extremadura,¹⁰⁵ entre otras que denotan el creciente interés de la Comunidad por innovar y avanzar en tecnología de la salud, sin desatender su vertiente humana.

Extremadura estará presente en este proyecto de e-salud. El desarrollo de gran parte de sus proyectos es ya realidad hoy día; cada uno está en diferentes fases de desarrollo. Las líneas principales, en continua evolución y crecimiento, se agrupan en:

1. Sistemas de información.

1.1 Proyecto CIVITAS.

Como sistema de información novedoso, desde el Servicio Extremeño de Salud se está trabajando en el Proyecto Jara, cuyo objetivo es digitalizar el historial médico de todos los extremeños. Respecto a la identificación de pacientes/usuarios, dentro del sistema de información, es imprescindible conseguir una identificación de pacientes no sólo unívoca (esto es, un código de identificación personal -CIP- para una única persona) sino una identificación biunívoca (un único CIP para una única persona, evitando que las personas puedan tener dos o más CIP asignados durante su vida). La forma de conseguirlo sería mediante:

- El uso de CIVITAS como base de datos poblacional para identificar usuarios.
- Sistemas de información que se nutran de CIVITAS.
- Impulsar la creación de una base de datos poblacional a nivel nacional a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y ubicada en el Ministerio de Sanidad y Consumo.

CIVITAS nace como un sistema de información para la gestión de población y recursos sanitarios, como evolución funcional y tecnológica de la antigua tarjeta sanitaria, pasando a ser un sistema de información poblacional y un modelo centralizado de tres capas. El producto está orientado al Servicio de Salud de la Comunidad y, por

tanto, dedica especial importancia a la gestión de la población, su aseguramiento y a la planificación de los recursos sanitarios.

Es un proyecto de la Consejería de Sanidad y Dependencia que permite una gestión de una base de datos poblacional de la población protegida en Asistencia Sanitaria, con una asignación de recursos humanos y materiales adecuados a un mapa sanitario e integrado en un sistema de información geográfica.

El proyecto cuenta con varios módulos entre los que están el módulo poblacional, tarjeta sanitaria, mapa sanitario, registro de centros, servicios y establecimientos sanitarios y recursos.

Todos estos proyectos permitirán proporcionar información destinada a la planificación sanitaria y a ser la base fundamental donde asiente el resto de los elementos del sistema de información sanitaria de Extremadura.

1.2 Proyecto Jara.

Este proyecto permitirá a los distintos profesionales del SES trabajar con una historia de salud única, con herramientas de gestión del conocimiento y con integración de los procesos de soporte (recursos humanos y gestión económico-financiera).

La historia de salud única contendrá todos los contactos que los usuarios tengan con el sistema sanitario público, vertebrados en torno al proceso asistencial, que sirve de unión entre los diferentes niveles asistenciales (Atención Primaria, Socio-Sanitaria y Especializada). Será accesible en cualquier momento y desde cualquier lugar (hospital, centro de salud, consultorio o domicilio del paciente), con mecanismos de acceso que garanticen los niveles adecuados de confidencialidad y protección de datos que exige la LOPD. En ella los profesionales dispondrán de herramientas de ayuda al diagnóstico y la prescripción, con la posibilidad de implementar vías clínicas.

El desarrollo de las áreas de gestión de recursos humanos y de gestión económico-financiera, así como su integración con el área de atención sanitaria permitirá establecer flujos de trabajo únicos, que eliminen las barreras entre lo administrativo y lo clínico. Y conocer todas las relaciones que existen entre las Áreas citadas.

El proyecto va a permitir pasar de medir cantidad de actividad a cuantificar resultados en salud, con sus recursos humanos, materiales y económicos asociados. Y todo ello con la adopción de estándares internacionalmente aceptados (HL7, DICOM, W3C...) en el marco de la iniciativa IHE.

1.3 RACPAL.

Registro acumulado de casos de cuidados paliativos. Es una aplicación informática que permitirá registrar toda la actividad realizada por los equipos específicos de cuidados paliativos, incluyendo la asistencia a los pacientes (evaluación y seguimiento) y a sus familias, las sesiones docentes, la formación recibida o las asesorías a otros profesionales. Se integrará en el proyecto Jara y sustituirá a la historia clínica de cuidados paliativos, que de esta forma podrá ser compartida con otros profesionales de referencia y supondrá una importante herramienta de gestión de los equipos por parte de las áreas y del programa regional de cuidados paliativos por parte del SES. Permitirá la introducción de datos off-line en la misma cabecera de la cama del paciente para posteriormente sincronizarlos con la base de datos centralizada. Se integrará con el sistema de tarjeta sanitaria para la identificación de los pacientes. Se encuentra en estos momentos programado y en fase de prueba.

1.4 Proyecto Zurbarán.

El Proyecto Zurbarán permitirá la integración de todos los servicios de diagnóstico por la imagen. Se digitalizan e intercomunican todos los servicios de radiología de la Comunidad (12 hospitales), con acceso a las imágenes generadas desde cualquier punto de la Intranet del SES. El sistema computarizado para el archivo digital de imágenes médicas, PACS, es uno de los mayores de Europa. El sistema está sustentado por una red de comunicaciones entre 200 Mb/s. y 2 Gb/s. Implementa el estándar IHE (por vez primera en España).

1.5 Proyecto Cornalvo.

Proyecto por el que se integran todos los sistemas de información de los laboratorios, tanto a nivel de petición de pruebas como de recepción de resultados, a través de un repositorio centralizado. El acceso se podrá realizar desde cualquier punto de la intranet del SES (hospital, centro de salud, consultorio local...). Además de estar sustentado en los mismos estándares que el resto de proyectos del SES, adopta algunos específicos como LOINC (Logical Observation Identifier Names and Codes).

2. Elementos relacionales.

2.1 Portal Salud Ciudadano.

Es un portal con varios niveles de acceso donde ciudadanos, profesionales y organizaciones pueden acceder a una información adecuada a su nivel en materia sanitaria.

El portal se completa con elementos transaccionales que permitan interactuar a los ciudadanos para tramitar su tarjeta sanitaria, solicitar información de su centro de

referencia, plantear reclamaciones y etc. Para los profesionales los elementos de formación, información con acceso a la biblioteca virtual y a la teleformación son las piezas clave. A las organizaciones entre las que se incluyen empresas, permitirán acceder a conocer la evolución de los procedimientos de contratación administrativa.

2.2 Portal del SES.

El Portal es un dominio y punto de acceso común para los usuarios del SES. A través de él se accede a las aplicaciones corporativas de correo electrónico, navegación web, ayuda y help-desk, así como a aquellas aplicaciones a las que tiene derecho el usuario por su perfil profesional. Es accesible únicamente desde la Intranet del SES, por medio de un navegador. Toda comunicación entre el navegador del usuario y el portal es encriptada utilizando el protocolo http sobre SSL. Ofrece funcionalidad de Single Sign-on (SSO): solamente hay que acreditarse una vez para poder acceder a aquellas aplicaciones a las que se tiene derecho, el sistema se encarga de velar para que solamente accedan a determinadas aplicaciones aquellas personas que tienen los permisos oportunos, a través de un Protocolo Ligero de Acceso a Directorios (LDAP).

En el Portal está implementada la suite ofimática OpenOffice.org. Actualmente existen más de 2400 usuarios.

3. Herramientas de atención y tele-atención sanitaria.

3.1 Telemedicina.

La telemedicina es un método esencial para Extremadura, en lo que a la dispersión geográfica se refiere. Médicos de Atención Primaria y Especializada de 18 centros de salud y 11 hospitales, realizan interconsultas desde hace más de dos años, en las siguientes materias: Radiología, Cirugía General, Neumología, Traumatología y Dermatología.

Los objetivos que se han planteado son los siguientes: disminuir los desplazamientos, acercar el Hospital al entorno Rural, mejorar la accesibilidad al Sistema sanitario, mejorar la equidad, poner una herramienta en manos de Atención Primaria para ser más resolutiva, diálogo fluido entre profesionales de Atención Primaria y Especializada.

3.2 Localización 'on-call'.

Se desarrollarán sistemas de localización y comunicación a distancia de pacientes y profesionales. Para ello, se están comenzando estudios que permitan definir el impacto, beneficios esperables, y metodología más adecuada para desarrollar estos sistemas. Se comenzará estudiando situaciones de alta necesidad, focalizando en el

impacto sobre la calidad de vida de los pacientes en seguimiento por los equipos específicos de cuidados paliativos, de la localización de los profesionales mediante dos sistemas diferentes (el teléfono móvil y el aparato de teleasistencia), y se comparará su efecto contra un grupo control placebo. Se incluirán en el estudio al mismo tiempo 10 pacientes en cada uno de los 3 brazos (móvil-teleasistencia-placebo) durante un periodo de 3 meses. Un médico y una enfermera estarán accesibles 24 horas, todos los días de la semana para resolver telefónicamente las cuestiones que les sean requeridas, actuando siempre como segundo nivel de atención (apoyo a la atención primaria, especializada, puntos de atención continuada, urgencias hospitalarias o 112). El estudio será prospectivo, ciego, con grupo control, y se medirán resultados con escalas validadas en castellano para medir calidad de vida en cuidados paliativos, generando así la mayor evidencia posible.

4. Gestión del conocimiento y formación.

4.1 Formación a distancia: plataforma e-learning.

La Consejería de Sanidad a través de la Escuela de Ciencias de la Salud, desarrolla en la actualidad una plataforma de formación e-learning, que dará cabida en breve a multitud de proyectos y líneas de formación.

El Sistema Sanitario Público de Extremadura, desarrolla ya en la actualidad y de manera decidida, un enorme abanico de iniciativas que conforman un único proyecto, en materia de e-salud. Este proyecto colaborará en la transformación y el desarrollo en todo su potencial del sistema sanitario, y comprende uno de los ejes fundamentales en los que se trabaja desde sus diferentes áreas de responsabilidad.

De manera general, el desarrollo de la Sociedad de la Información en la Sanidad plantea nuevas necesidades, retos y oportunidades para todos los colectivos implicados:

- Ciudadano: de información y comunicación
- Paciente: de diagnóstico y tratamiento
- Profesional: de formación y cooperación
- Gestor: de calidad y eficiencia

Las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) permiten el desarrollo de nuevos servicios, aplicaciones y redes avanzadas que dan respuesta a estas necesidades.

Uno de estos retos lo constituye el desarrollo e implantación en las Comunidades Autónomas del Sistema de Receta Electrónica. Éste se justifica por los siguientes motivos:

- El gasto en medicamentos que soporta el Sistema Nacional de Salud.
- Lo que aporta el Sistema Nacional de Salud al coste (PVP) de cada medicamento, respecto a lo que aporta el paciente, cada vez es mayor, actualmente está por encima del 93% y ha aumentado continuamente todos los años.

- El elevado número de recetas que se generan. Con un Sistema de Receta Electrónica disponemos de la oportunidad de controlar el gasto en medicamentos y su gestión (control de la prescripción), así como la previsible disminución de burocracia y gastos de gestión y facturación de recetas.

Por Receta Electrónica entendemos la automatización de los procesos de prescripción, control y dispensación de medicamentos, ciclo clínico, más todo el proceso administrativo para la facturación a los Servicios de Salud de las recetas dispensadas, ciclo administrativo, haciendo uso de las nuevas tecnologías de la información y de las telecomunicaciones.

Con la automatización de estos procesos se consiguen los siguientes objetivos:¹⁰⁶

- Mejora de su calidad: más agilidad y reducción de errores en la prescripción y en la dispensación, control de recetas no dispensadas, rapidez en la facturación, etc.

- Control y racionalización del gasto en medicamentos.

- Conocimiento en tiempo real del conjunto de prescripciones y dispensaciones realizadas.

- Mejora en la planificación y gestión sanitaria.

- Mejora de la calidad del proceso asistencial y del servicio al ciudadano.

- Disminución de los gastos en gestión y facturación de recetas.

- Mayor control de alertas y en farmacovigilancia.

- Facilitar la integración, seguridad y fiabilidad de la información.

En el modelo deben considerarse:

- Actores: Ciudadano / paciente, Consejerías/ Servicios de Salud, Consejos/ Colegios / oficinas de farmacia, médicos de atención primaria y atención especializada, laboratorios y Ministerio Sanidad.

- Tecnología: Aplicaciones, servidores, redes, etc.

- Seguridad: Cumplimiento de la LOPD, firma electrónica, gestión de la seguridad.

- Interacción: Con los sistemas de primaria y hospitalarios, con la historia clínica digital y con las aplicaciones de las oficinas de farmacia, con las bases de datos del Ministerio de Sanidad.

- Servicios: Consultoría, gestión de proyectos, atención a usuarios, dispensación remota, operación y mantenimiento integral, hosting y housing, formación y gestión del cambio.

- Ámbito: modelo escalable con solución exportable y capilaridad total. El sistema llega hasta el último centro de salud y la última oficina de farmacia.

Realizando un análisis de los beneficios que el desarrollo e implantación de la Receta Electrónica puede proporcionar, cabe citarse.

A los ciudadanos:

- Reciben un mejor seguimiento fármaco-terapéutico al acceder los médicos al histórico de sus prescripciones.
- Con un sistema más controlado, tienen una percepción de "mejor asistencia".
- A los enfermos crónicos se les mejora la atención, optimizándose las visitas a los centros sanitarios para obtener las recetas de su tratamiento.
- Se evitan los problemas por la pérdida de recetas: con la presentación de la tarjeta sanitaria es suficiente.
- Percibirán como contribuyentes que se controla el gasto en medicamentos.

A los médicos:

- Disponen de herramientas de ayuda para la prescripción del tratamiento:
- Tienen acceso a las bases de datos de medicamentos (interacciones, alergias, protocolos terapéuticos, sobredosificaciones).
- Reciben información sobre los medicamentos, lo cual les permite tomar decisiones con criterios de coste/efectividad.¹⁰⁷
- Reciben en tiempo real alertas sobre problemas en medicamentos (farmacovigilancia).
- Realizan un mejor seguimiento de la prescripción de un paciente al acceder al historial farmacológico de éste y conocer la prescripción hecha por otros médicos. Pueden evitar errores de prescripción por desconocimiento, duplicación terapéutica etc.
- Los especialistas pueden realizar la prescripción del tratamiento completo.
- Les disminuye el número de tareas rutinarias en las consultas, pudiendo destinar este tiempo para una mejor atención al paciente.
- Reduce el número de consultas de poco valor añadido gracias a la automatización de ciertas recetas (enfermos crónicos).

A los farmacéuticos:

- Participan activamente en la mejora de la Sanidad.
- Disminuyen los gastos de gestión y facturación de las recetas.
- Desempeñan un papel más importante en farmacovigilancia.
- Les evita la posibilidad de errores de dispensación por causa de recetas con texto ilegible o por fallos en la transcripción.
- Se redistribuye la dispensación de las recetas de los enfermos crónicos.
- Se les permite el acceso al historial farmacoterapéutico de los pacientes, por lo que pueden desempeñar una labor más asistencial.
- Facilita el flujo de información entre el personal sanitario del Sistema Nacional de Salud con las oficinas de farmacia.

A los Servicios Regionales de Salud

- Mejoran la calidad de la atención sanitaria a los pacientes, al optimizar la actuación de los profesionales que intervienen en el ciclo de la receta.
- Disponen de un mayor control del gasto en medicamentos y se mejora la gestión del Área de Farmacia.
- Les permite conocer, en tiempo real, los datos de las prescripciones y las dispensaciones realizadas.
- Les facilita la previsión de los costes en materia sanitaria y la mejora de la gestión de tesorería.
- Pueden disponer del consumo real de los pacientes respecto a la dispensación.
- Pueden llevar un mejor control del ciclo y validez de las recetas y de la prescripción de medicamentos y productos sanitarios.
- Les posibilita un mayor control de alerta y farmacovigilancia.

A los Colegios de Farmacéuticos:

- Les reduce los recursos necesarios para la gestión y facturación de las recetas.
- Les permite disponer de una red corporativa que les une con todas las farmacias.
- Pueden ofrecer servicios de valor añadido a sus colegiados.
- Pueden proveer de servicios de firma electrónica para la certificación, autenticación y securización de las transacciones realizadas.
- Potencian la faceta profesional del farmacéutico en beneficio del paciente.

- Pueden mantener unidad de acción en todo el territorio nacional con un diseño homogéneo de la solución.

La aplicación debe constar de los siguientes módulos:

- Prescripción que permite al médico, consultar los datos personales del paciente, consultar su historial de prescripciones, consultar las bases de datos de medicamentos y crear o prescribir una receta a este paciente, con su impresión adicional en papel para recordarle a éste la posología.
- Dispensación que permite al farmacéutico acceder a las bases de datos de recetas de un paciente, visualizar las prescritas y no dispensadas y dispensar el medicamento. Si se le permite, podría consultar el historial de prescripciones de este paciente.
- Visado que permitiría autorizar o validar las recetas especiales.
- Control desde los servicios de salud, que les permite conocer en tiempo real el conjunto de las prescripciones y las dispensaciones realizadas, así como obtener información estadística.
- Facturación que permite agregar la facturación de las recetas de cada oficina de farmacia
- Bases de datos: de pacientes, de medicamentos, de prescripciones y de facturación.
- En cuanto a la plataforma tecnológica podemos decir que es de tres capas: Web, servidores de aplicaciones y bases de datos, con sus correspondientes elementos de adaptación e interoperabilidad.

Para desplegar el sistema de Receta Electrónica se necesita la interconexión de todos los agentes mediante una adecuada red de comunicaciones.

Actualmente todos los Servicios de Salud disponen o están construyendo una red corporativa que une los centros asistenciales, de primaria y hospitales, y los administrativos. Esta red es suficiente para llevar a cabo los procesos de prescripción y control, sin embargo para los procesos de dispensación y facturación, se necesita constituir una nueva red corporativa que una a las oficinas de farmacia con los Colegios correspondientes y con los servidores del Servicio Regional de Salud.

Para ello se han creado en la mayoría de los casos redes privadas virtuales IP (RPV IP) en el ámbito de cada Colegio. Estas redes se constituyen sobre la red IP de Telefónica utilizando la tecnología MPLS que permite separar los tráficos de los

distintos clientes que viajan por la Red IP, proporcionando los mismos niveles de seguridad que los ofrecidos sobre redes tradicionales (FR/ATM) El acceso de las diversas oficinas de farmacia se realiza por ADSL, de tal forma que a pesar de estar todas interconectadas no se permite tráfico entre oficinas de farmacia, sino entre éstas y los servidores de los Colegios y a través de éstos con el Servicio Regional de Salud (SES). La unión entre estas RPV corporativas y la del SES se realiza mediante enlaces de gran capacidad y por rutas diversificadas (HL-7).

Por otra parte, la red que enlaza a los Servicios Regionales de Salud con el Ministerio de Sanidad, permite la comunicación de los datos que deben intercambiarse entre ellos, para que éste desempeñe adecuadamente su cometido como garante de la igualdad de las prestaciones.

El tratamiento de los datos en la Receta Electrónica ha de cumplir con las exigencias de la LOPD. Ésta considera que la información sanitaria es de máxima sensibilidad y la clasifica en el nivel 3, esto quiere decir que se debe cumplir con los requisitos que se especifican para los niveles

En el modelo de Receta Electrónica, para garantizar este cumplimiento, se contemplan los siguientes mecanismos de seguridad:

- Establecimiento de políticas y planes de seguridad.
- Protocolo de comunicaciones seguras sobre IP, HTTPS/SSL, para cifrado de las aplicaciones.
- Redundancia de equipos en las plataformas.
- Diversificación de rutas físicas de enlace entre edificios principales.
- Cifrado de los datos en su transmisión por las redes de comunicaciones.
- Uso de cortafuegos para impedir el acceso exterior a cada red local.
- Mecanismos para la gestión de la seguridad.
- Firma electrónica digital avanzada para garantizar la identidad de los agentes intervinientes en las operaciones.

Los procesos básicos de la Receta Electrónica consisten en:

Prescripción: El paciente acude a la consulta del médico con la tarjeta sanitaria que le identifica.^{108,109} Éste, que previamente se ha autenticado en la aplicación mediante un mecanismo de seguridad, accede a las bases de datos de usuarios, de medicamentos, deseablemente la misma para todo el proceso y a la historia farmacológica del paciente, prescribe el medicamento, solicita el visado para aquellos productos que lo requieran, utiliza herramientas de ayuda, si las necesita, e imprime en

papel un volante de instrucciones para que el paciente conozca la posología y demás instrucciones. El sistema valida la prescripción y la información queda almacenada en la base de datos central.

Dispensación: El sistema garantizará la protección de los datos clínicos del paciente. Éste acudirá libremente a cualquier oficina de farmacia con su tarjeta sanitaria, el farmacéutico la introduce en el lector y accede a las bases de datos centrales, recupera la información de prescripciones pendientes de dispensar que tiene ese paciente y le dispensa el medicamento.

Tiene la posibilidad de corregir la prescripción, anulándola cautelarmente si fuera necesario, dejando un mensaje al médico. La receta queda como dispensada en la base de datos central del SES y en la del Colegio, para su facturación. Así mismo, la información se integra en el sistema de gestión de la oficina de farmacia.

Atención a usuarios: En caso de que el sistema o las líneas de comunicación fallen en la oficina de farmacia, desde el centro de atención a usuarios, *call center*, se puede dispensar remotamente el medicamento, previa solicitud por parte del farmacéutico.

Facturación: El sistema de facturación agrega en las bases de datos del Colegio los datos de cada oficina de farmacia para la presentación de la factura correspondiente.

El marco normativo nacional referente a la Receta Electrónica es aún incipiente, ya que esta normativa actualmente vigente sólo hace referencia al formato papel.¹¹⁰⁻¹¹²

Existe en estos momentos un Proyecto de Real Decreto de receta médica y orden hospitalaria de dispensación que fijará las condiciones para el desarrollo de la misma. Es necesaria una regulación básica de la receta electrónica que incluya los siguientes objetivos:

- Utilización de las nuevas tecnologías tanto para la prescripción del tratamiento, como para su dispensación y posterior facturación.
- Simplificación de la prescripción médica: en un solo acto médico se prescriben varios medicamentos y la cantidad necesaria para cumplir el tratamiento por un periodo máximo de 12 meses.
- Posibilitar la dispensación fraccionada del tratamiento por las oficinas de farmacia facilitando al usuario el acceso a la prestación farmacéutica.

La Comunidad extremeña fue la primera en contar con una disposición que reflejara el inicio de una prueba piloto.¹¹³ Actualmente sólo Andalucía cuenta también con legislación específica sobre este tema.¹¹⁴

Figura 2.1

IMPLANTACIÓN DE LA RECETA ELECTRÓNICA EN EL SNS. OCTUBRE 2008



La Figura 2.1. indica los niveles de implantación de Receta Electrónica por comunidades autónomas, correspondiendo al nivel 3 la implantación más avanzada, nivel 2, pilotaje e implantación media y nivel 1, situación de estudio.

Como se observa en el mapa, Andalucía es la comunidad autónoma donde el grado de implantación comporta un nivel mayor de avance. A ello ha contribuido la política pública en torno al proyecto de receta XXI. El Gobierno Andaluz aprobó, en diciembre de 2003, el documento titulado Un proyecto, diez iniciativas y cien medidas para la Segunda Modernización de Andalucía. La receta electrónica figura como medida 25, de las incluidas dentro de la estrategia digital de salud andaluza destinada a la Consejería de Salud de esta Comunidad. Merced a este sistema, en la provincia de Sevilla actualmente el 52 % de las recetas dispensadas son recetas electrónicas y mensualmente se dispensan 6.5 millones de recetas electrónicas en Andalucía.

En virtud del Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Consejería de Sanidad y Dependencia de la Junta de Extremadura, se inició durante el primer trimestre de 2007 la puesta en marcha de una prueba piloto del sistema de receta electrónica integrada en Extremadura en las localidades de Malpartida de Cáceres y Santa Amalia (Badajoz).

La Figura 2.2. presenta el diagrama de flujo de información de la Receta Electrónica de Extremadura, el cual le confiere la peculiaridad de “modelo diábolo”, ya que es esta figura la que lo representa.

SITUACIÓN DEMOGRÁFICA Y SANITARIA DE EXTREMADURA

La salud en Extremadura presenta una fotografía a final del 2007 que parece interesante examinar hoy, puesto que conocer los datos demográficos, y los relativos a la salud, nos harán valorar en su adecuada medida las necesidades y aportaciones que recibe el sector, para centrarnos posteriormente en los medicamentos, y concretamente en los relativos al grupo estudiado.

Los avances que en los últimos años se están produciendo en materia sanitaria, al igual que otros muchos avances científicos relacionados con la calidad de vida, están permitiendo a la población gozar de unas condiciones de vida mejores y más duraderas.¹¹⁵ Ésto, y la escasa natalidad que se registra en España en las últimas décadas, están produciendo una tendencia inversa en la población, habiendo crecido notablemente la población mayor de 60 años. Los medios de comunicación han empezado recientemente a incorporar dentro de sus esquemas informativos la “cuarta edad”, término del que sin duda empezaremos a hablar con gran frecuencia.

El entorno cambiante provocado por la aparición de continuos avances científico-técnicos (nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas, desarrollo de fármacos, biotecnología, etc.), la evolución de las tecnologías de la información y la comunicación y el envejecimiento de la población, provocan un incremento de la demanda social que exige una asistencia sanitaria continua y de calidad.¹¹⁶

A continuación la Tabla 2.5. presenta la evolución que ha experimentado la población extremeña en cuanto al crecimiento poblacional.

Tabla 2.5.
Crecimiento poblacional de Extremadura 1996-2007. (Expresado en habitantes)

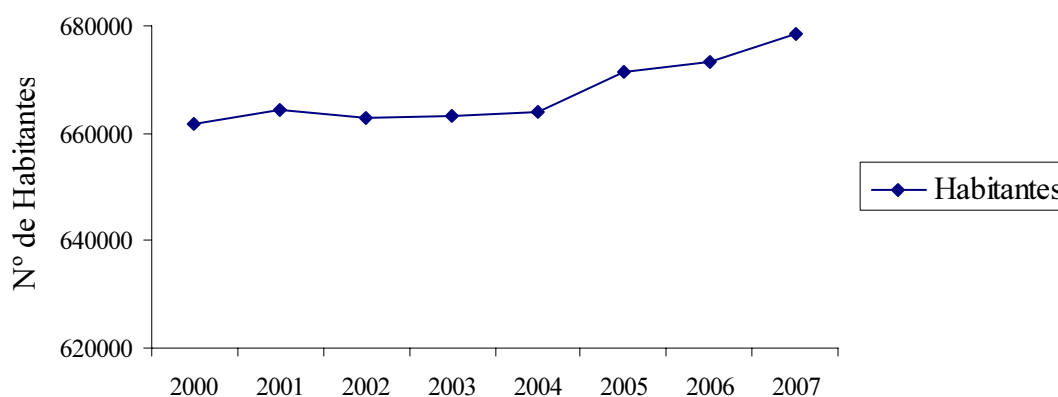
| | 1996 | 2007 | Variación% |
|---------|-----------|-----------|------------|
| Varones | 530.500 | 541.692 | 2,10% |
| Mujeres | 539.744 | 548.298 | 1,58% |
| Total | 1.070.244 | 1.089.990 | 1,85% |

En el período 1996-2007 la población extremeña ha crecido un 1,85%, siendo la población masculina la que ha experimentado un mayor crecimiento. Aún habiendo crecido en menor porcentaje, sigue siendo la población femenina la más numerosa, superándola en algo más de 6.500 habitantes. Este crecimiento poblacional se debe sobre todo a la inmigración, tanto la de regreso de otras comunidades autónomas, como

la proveniente actualmente de terceros países, que si bien, en menor proporción que en otras comunidades autónomas por el momento, representan aportaciones al incremento demográfico de Extremadura. ya que en los últimos años esta población ha crecido en nuestra Comunidad Autónoma. Por otra parte la tasa de natalidad sigue decreciendo, lo cual no contribuye directamente al crecimiento de la población.

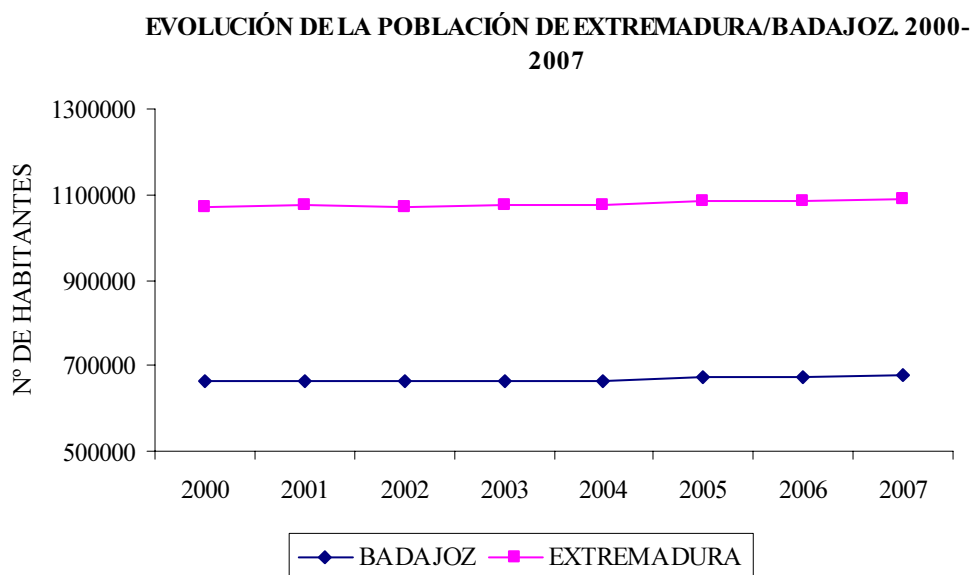
Gráfico 2.7.

EVOLUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE BADAJOZ. 2000-2007



Respecto a la provincia de Badajoz, el Gráfico 2.7. muestra la evolución general habida en el periodo objeto de estudio. En dicho gráfico se puede observar el escaso incremento mantenido en los primeros años, para posteriormente iniciar un ascenso mayor. Si observamos los diferentes perfiles poblacionales que presentan las distintas zonas de la provincia en base a su adscripción censal por urbanidad, veremos que este incremento prácticamente queda absorbido en la zona urbana, efectuándose un movimiento pequeño desde la zona rural a la que denominamos en este estudio semirural.

Gráfico 2.8.



El perfil que muestra el Gráfico 2.8. corresponde a un evidente mantenimiento poblacional paralelo en las dos series de referencia.

Tabla 2.6.

Esperanza de vida al nacer de los españoles. (Expresado en años)

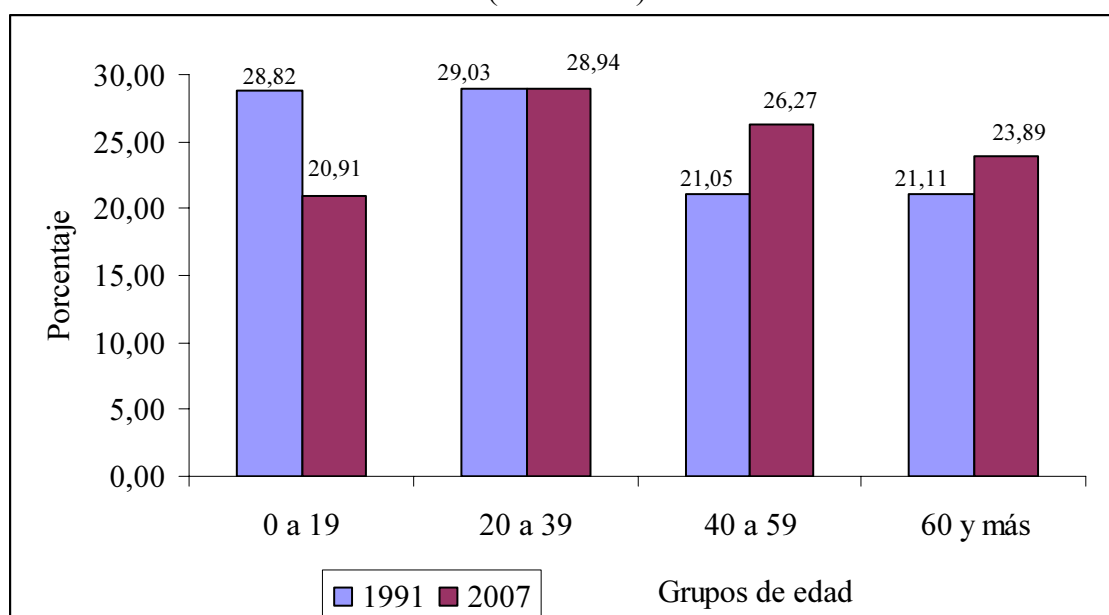
| | 1992 | | 2007 | | Variación (años) | |
|---------|-------------|--------|-------------|--------|------------------|--------|
| | Extremadura | España | Extremadura | España | Extremadura | España |
| Varones | 73,72 | 73,67 | 77,72 | 77,33 | 4 | 3,66 |
| Mujeres | 80,42 | 80,84 | 83,63 | 83,76 | 3,21 | 2,92 |
| Total | 77,03 | 77,25 | 80,67 | 80,54 | 3,64 | 3,29 |

La población española ha experimentado un cambio sustancial en cuanto a la calidad de vida y mejora de la salud, lo que está permitiendo que la esperanza de vida al nacer aumente. En 1992 la esperanza de vida en España estaba en 77,25 años y en Extremadura en 77,03 años, algo inferior a la media española. En 2007 se puede apreciar un incremento tanto en España (80,54 años) como en Extremadura (80,67 años), superando la media extremeña a la nacional. Si la desglosamos en varones y mujeres, podemos ver cómo la esperanza de vida de las mujeres es siempre superior a la de los hombres, aunque en los últimos años la de los hombres está experimentado un crecimiento mayor a la de las mujeres. Si analizamos la variación que ha sufrido desde 1992 a 2007 podemos ver que la media nacional ha crecido 3,29 años mientras la media

extremeña ha crecido en 3,64 años. La esperanza de vida de los varones en España ha crecido en 3,66 años, algo superior a la media nacional pero inferior a la variación de la de los varones de Extremadura, que ha aumentado en 4 años. Por el contrario, la esperanza de vida de las mujeres en España ha aumentado en 2,92 años, por debajo de la media nacional. La de las mujeres extremeñas ha aumentado en 3,21 años, siendo este crecimiento también inferior a la media extremeña. En la actualidad un 23,89% de la población extremeña es mayor de 60 años. Si la tendencia sigue así, se prevé que en el año 2050 un 30,85% de la población española sea mayor de 65 años, siendo el porcentaje de mujeres de esas edades algo superior al de los hombres. Esto nos indica que casi una tercera parte de la población de España va a pertenecer a las llamadas “tercera y cuarta edad”. Un perfil de estas características, con seguridad habla del avance conseguido en la mejora de la salud y mejora de la calidad de vida de los ciudadanos, pero también pone de manifiesto que la sanidad venidera deberá considerar otros paradigmas adaptados a una situación que cambia constante, acelerada y profundamente.

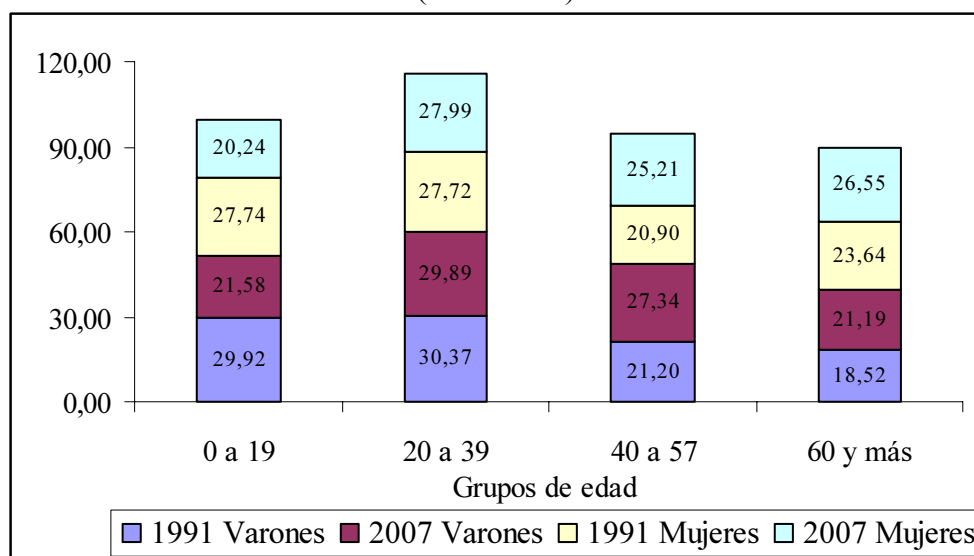
Tal y como podemos apreciar, la esperanza de vida ha aumentado pero aumenta más en varones que en mujeres, aunque este mayor crecimiento en la población masculina no ha sido suficiente para igualar la esperanza de vida de las mujeres y los varones, siendo la de ellas superior.

Gráfico 2.9. Distribución porcentual de la población extremeña por grupos de edad (1991-2007)



Al distribuir la población en grupos de edad podemos apreciar cómo ha cambiado desde 1991 la distribución de la población extremeña. Tal y como podemos ver en el Gráfico 2.9., el mayor porcentaje de la población se centra en el tramo de edad de 20 a 39 años, permaneciendo prácticamente igual en el periodo comparado. Sin embargo, en los otros tramos de edad en los que hemos dividido a la población se centra en el tramo de edad de 20 a 39 años, permaneciendo prácticamente igual en el período comparado. Sin embargo, en los otros tramos de edad en los que hemos dividido a la población, se aprecian cambios significativos. En el tramo más bajo de los grupos de edad, el comprendido entre 0 a 19 años, se aprecia una disminución de la población con respecto al año 1991, concretamente de un 7,91%. Esta variación es debida a la baja natalidad que se está registrando entre la población. Por el contrario, en los tramos más avanzados se está registrando un aumento de la población, de tal manera que el tramo de edad comprendido entre los 40 y 59 años ha aumentado un 5,22% la población con respecto a 1991 y en el tramo de 60 años y más ha aumentado con respecto a 1991 un 2,78%. Esto nos indica que se está produciendo una tendencia inversa, es decir, se está empezando a concentrar la población en edades avanzadas, lo cual provocará que la población extremeña sea cada vez más longeva, siendo este tipo de población la que más cuidados necesita y en la que se produce un mayor gasto sanitario.

Gráfico 2.10. Distribución porcentual de la población extremeña por edad y sexo. (1991-2007)



Tal y como podemos en el Gráfico 2.10., al distribuir la población extremeña por grupos de edad y sexo y realizar una comparación del año 1991 con el 2007, podemos ver que el porcentaje de población que más aumenta con respecto a 1991 es el

comprendido en edades iguales o superiores a 40 años, tanto para hombres como para mujeres. Si nos fijamos en la columna de 0 a 19 años podemos ver claramente cómo ha disminuido el porcentaje de población masculino y femenino en este tramo de edad con respecto a 1991. En el tramo de edad comprendido entre 20 y 39 años el porcentaje de población masculina ha disminuido, sin embargo la población femenina aumenta. En el tramo siguiente, el de 40 a 59 años, podemos apreciar cómo la población aumenta con respecto a 1991, siendo la población masculina la de mayor aumento. Finalmente, en el último tramo de grupos de edad, podemos ver cómo la población también aumenta, reflejando mayor incremento en la población femenina. Esto nos indica que aumenta la población mayor de 40 años, siendo a partir de los 60 años cuando experimenta un mayor crecimiento con respecto a 1991 y resultando la población femenina la que experimenta el mayor incremento.

Tabla 2.7.
Proyecciones de población mayor de 65 años en España. Porcentaje sobre el total de la población. (2007-2050)

| | 2007 | % | 2050 | % | Variación % |
|---------|-----------|--------|------------|--------|-------------|
| Varones | 3.161.025 | 7,15% | 7.472.862 | 14,06% | 6,91% |
| Mujeres | 4.304.661 | 9,73% | 8.918.512 | 16,78% | 7,05% |
| Total | 7.465.686 | 16,88% | 16.391.374 | 30,85% | 13,97% |

Si analizamos las proyecciones de población mayor de 65 en la Tabla 2.7., podemos ver cómo en el año 2050 se espera que la población mayor de 65 años sea un 30,85% de la población total de España, ocupando en el 2007 un 13,97% menos, es decir, en el año 2007 la población mayor de 65 años era un 16,88% del total de la población española. Si separamos la población en varones y mujeres, podemos apreciar que las mujeres mayores de 65 años superarán a los hombres en un 2,72%, ocupando éstas el 16,78% del total de la población, mientras que los varones serán el 14,06% del total. Esto nos demuestra que la tendencia actual de crecimiento de la población mayor de 65 años va a aumentar en España en los próximos años. Casi un tercio de la población española será mayor de 65 años en el 2050. Si la tendencia continúa así, España será en 2050 el país de la UE de los 27 con el mayor porcentaje de personas mayores.

Desde el punto de vista sanitario, Extremadura se estructura en dos niveles territoriales: las Áreas de Salud y las Zonas de Salud.¹¹⁷

Tablas 2.8.

| ÁREAS DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BADAJOZ. AÑO 2005 | | | |
|--|---------------------|------------|-----------------|
| Áreas de Salud . | Tarjetas sanitarias | Habitantes | Densidad de pob |
| Badajoz | 251.987 | 264.346 | 42,38 |
| Don Benito - Villanueva | 140.506 | 141.337 | 20,3 |
| Llerena - Zafra | 105.412 | 106.850 | 20,66 |
| Mérida | 155.686 | 158.766 | 46,8 |
| PROVINCIA BADAJOZ | 653.591 | 671.299 | 30,84 |
| EXTREMADURA | 1.055.293 | 1.083.879 | 26,03 |

Paralelamente, en el Sistema Sanitario Público de Extremadura (SSPE) se diferencian dos niveles de atención:

- a) Atención primaria.
- b) Atención especializada, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario.

Participando de ambos niveles, se presta atención a las urgencias y emergencias sanitarias y a la atención sociosanitaria. Se cuenta además con un sistema de servicios de referencia dentro de la Comunidad Autónoma, a los que pueden acceder los usuarios de las diversas áreas de salud.

Actualmente la organización sanitaria cuenta con 8 Áreas de Salud. Cada una de ellas dispone de un hospital de área y, en algunos casos, se implementan otros hospitales complementarios constituyendo los llamados complejos hospitalarios, que actúan funcional y estadísticamente como un solo centro sanitario.

En cada una de las Áreas de Salud se desarrollan las actividades de internamiento clínico y asistencia especializada en su respectiva zona de influencia, incluyendo además la promoción de la salud, la medicina preventiva y rehabilitadora, la investigación y la docencia; en el ámbito de la atención primaria, se desarrollan igualmente, acciones encaminadas a la promoción de la salud, prevención, curación y rehabilitación desde los propios recursos de ese nivel y en coordinación con los profesionales y estructuras del hospital de área y centros de especialidades.

Respecto al estado de salud percibido por la población, se cuenta con la Encuesta de Salud de Extremadura, que proporciona una visión complementaria a la obtenida por los sistemas de información, y permite la medición tanto de la morbilidad

percibida como de todos los factores relacionados con la existencia de un mejor o peor nivel de salud.

La extinta Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura decidió la realización de la primera Encuesta de Salud en 2001.¹¹⁸ En 2005 se llevó a cabo la segunda Encuesta¹¹⁹ con los siguientes resultados más significativos:

En 2005, el 69,2% de la población adulta extremeña consideró su estado de salud bueno o muy bueno, el 23,2% lo consideró regular y el 7,5% lo dató malo o muy malo, siendo esta valoración, en general, más positiva que en 2001.

Sin embargo, el 17,2% de la población adulta extremeña padeció en los últimos 12 meses alguna dolencia, enfermedad o impedimento que le limitó su actividad por más de 10 días. El tipo de proceso que más frecuentemente limitó dicha actividad fue de tipo músculo-esquelético (artrosis, reumatismo, gota, dolor de espalda o lumbago) en el 30,3% de los casos; fracturas, traumatismos, luxaciones, o problemas de ligamentos o huesos en el 15,9%; y problemas cardiocirculatorios en el 10,8%.

Durante el año 2005, el 40,8% de los extremeños padeció una enfermedad crónica diagnosticada por su médico, lo que supone 0,5 puntos menos que en 2001.

Las más frecuentes son la hipertensión arterial, padecida por el 18,6% de los encuestados, y el colesterol elevado, por el 13,1%, seguida por alergias en el 8,5%, diabetes en el 7,7%, depresión en el 7,3%, enfermedades del corazón en el 6,5%, asma o bronquitis crónica en el 4,9%, y úlcera de estómago en el 3,5%.

En la actualidad, y según el “Barómetro Sanitario de 2007”,¹²⁰ la mayoría de las cuestiones analizadas en él son evaluadas positivamente por la población extremeña e incluso valoradas por encima de la media nacional. El 28,3% de la población española considera la sanidad como el área de mayor interés, seguido de la vivienda. En Extremadura este dato corresponde al 40,8 %, con la educación como segunda prioridad.

Para el caso que nos ocupa es importante reseñar que el análisis de los datos de anteriores, Barómetros Sanitarios (2004/2006), reflejan una mayor tendencia (49%) de Extremadura respecto al total de España (46,6%) en cuanto a la igualdad de servicios sanitarios públicos en todas las comunidades autónomas, y también importante reseñar que esta igualdad de servicios sanitarios públicos en zonas rurales y urbanas es percibida en Extremadura (51,4%) frente al total de España (42,3%).

Respecto a los efectivos profesionales colegiados con los que cuenta Extremadura podemos establecer la Tabla 2.9.:

Tabla 2.9. Profesionales sanitarios colegiados por cada 100.000 habitantes

| | 1991 | | 2005 | | Variación % | |
|---------------------------|-------------|--------|-------------|---------|-------------|--------|
| | Extremadura | España | Extremadura | España | Extremadura | España |
| Médicos | 304,79 | 393,06 | 416,95 | 457,92 | 36,8 | 16,5 |
| Odontólogos/Estomatólogos | 16,84 | 28,84 | 29,1 | 50,94 | 72,8 | 76,6 |
| Farmacéuticos | 101,25 | 96,52 | 137,4 | 136,26 | 35,7 | 41,2 |
| ATS/DUE | 391,72 | 413,51 | 574,87 | 531,23 | 46,7 | 28,5 |
| TOTAL | 814,6 | 931,93 | 1158,32 | 1176,35 | 42,19 | 26,2 |

En los últimos catorce años Extremadura ha incrementado su plantilla de personal sanitario cualificado por cada 100.000 habitantes en un 42,19%, un 15,99% más que la media nacional. En algunas de las especialidades el número de profesionales por cada 100.000 habitantes es inferior en Extremadura a la media nacional, pero en estos últimos años se ha reducido considerablemente esa diferencia, llegando en algunos casos a superar a la media nacional, como es el caso de los ATS. Si analizamos cada una de las especialidades de la tabla anterior, podemos ver cómo el número de médicos por cada 100.000 habitantes ha crecido un 36,8%, siendo el crecimiento medio de España de un 16,5%. Los odontólogos y estomatólogos son unas de las especialidades, junto con los farmacéuticos, que han crecido por debajo de la media nacional. En el caso de los estomatólogos y odontólogos, el incremento ha sido de un 72,8%, siendo el de la media nacional un 76,6%, y en el caso de los farmacéuticos ha sido de un 35,7%, estando la media nacional en un 41,2%. En el caso de los ATS/DUE el crecimiento en Extremadura ha sido superior a la media nacional, ya que en Extremadura han aumentado un 46,7% por cada 100.000 habitantes y la media nacional ha estado en un 28,5%.

Respecto a los centros hospitalarios la situación es la reflejada en la Tabla 2.9.:

Tabla 2.9. Centros hospitalarios por cada 100.000 habitantes

| | 1995 | 2004 | Variación % |
|-------------|------|------|-------------|
| Extremadura | 1,6 | 1,9 | 16,7 |
| España | 2,0 | 1,8 | -11,3 |

Al igual que crece el número de personal sanitario cualificado, podemos ver cómo el número de centros hospitalarios por cada 100.000 habitantes también ha aumentado. En el caso de Extremadura, en 1995 el número de centros hospitalarios por cada 100.000 habitantes era de 1,6 pasando a ser en el 2004 a 1,9. El crecimiento experimentado está en torno al 17%, muy por encima de la media nacional, la cual se sitúa en el -11,3%, lo que provoca un retroceso en España en el número de centros hospitalarios por cada 100.000 habitantes.

La tasa de camas hospitalarias es también un factor a tener en cuenta, Tabla 2.10.:

Tabla 2.10. Camas hospitalarias por cada 100.000 habitantes

| | 1991 | 2005 | Variación % |
|-------------|------|------|----------------|
| Extremadura | 38,6 | 38,9 | 0,9 |
| España | 42,2 | 35,8 | -15,2 |

El número de camas hospitalarias por cada 100.000 habitantes no ha tenido una variación muy considerable en nuestra Comunidad en el período 1991-2005, pero sí ha aumentado en un 0,9%. En 1991 el número de camas por cada 100.000 habitantes estaba situado en 38,6 mientras que en 2005 se situó en 38,9. Sin embargo, en España en el mismo período la variación en el número de camas por cada 100.000 habitantes ha descendido un 15,2%, situándose en 35,8, es decir, 3,1 camas menos por cada 100.000 habitantes con respecto a Extremadura.

PRESUPUESTO SANITARIO

Para que sea posible una sanidad eficiente y de calidad es necesario invertir en infraestructuras, en equipamiento y en capital humano.¹²¹ Desde hace años la Junta de Extremadura dedica un creciente presupuesto económico para proveer a la Comunidad de un sistema sanitario a la medida de los ciudadanos.

Examinando la estadística del gasto sanitario público que publica el Ministerio de Sanidad y Consumo podemos ver los parámetros que definen estas tendencias.

Tabla 2.11. Gasto en Sanidad. Gasto territorial consolidado 1995-2005. (Miles de euros)

| | 1995 | 2004 | Variación % |
|-------------|------------|------------|----------------|
| Extremadura | 556.297 | 1.091.563 | 96,21 |
| España | 21.545.964 | 41.772.368 | 93,87 |

Si analizamos el gasto en sanidad a través del gasto territorial consolidado en el período 1995-2004, podemos ver claramente cómo el gasto en sanidad se ha visto acrecentado considerablemente. En 1995 el gasto en sanidad ascendió a 556.297.000 de euros, incrementándose cada año hasta alcanzar en 2004 la cifra de 1.091.563.000 de euros, aumentando el gasto en este período un 96,21%. Si examinamos en la Tabla 2.11. la variación que ha experimentado el gasto en sanidad en España podemos ver cómo en el período analizado se ha incrementado un 93,87%, incremento que está por debajo del que se ha producido en Extremadura en el mismo período.

Tabla 2.12. Gasto Sanitario por persona. (1999-2004)

| | 1999 | 2004 | Variación % |
|-------------|------|-------|----------------|
| Extremadura | 725 | 1.087 | 49,94 |
| España | 721 | 1.019 | 41,33 |

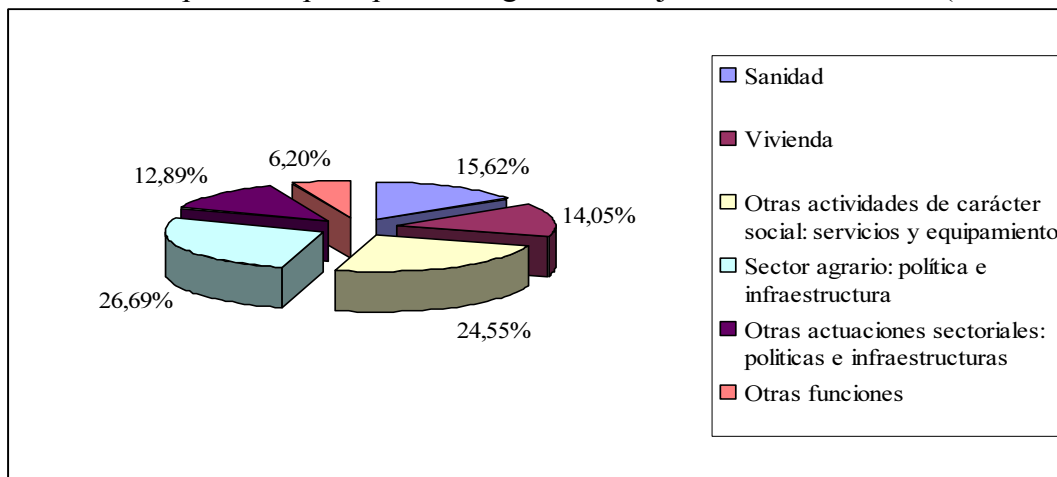
El gasto sanitario por persona también aumenta año tras año. Cada vez más se está demandando una sanidad de calidad, lo que implica una mejora en los tratamientos y en los servicios prestados al paciente, lo que hace que el gasto por persona aumente considerablemente. Al analizar el período comprendido entre 1999 y 2004 podemos ver cómo aumenta ese gasto. En 1999 el gasto sanitario por persona en España ascendía a 721 euros, siendo de 725 euros en la Comunidad Autónoma de Extremadura. En 2004 ese mismo gasto se ha visto incrementado en España en un 41,33%, situándose el gasto sanitario por persona en 1.019 euros. En Extremadura ese mismo año el gasto era de 1.087 euros por persona, lo que supone un incremento del 49,94% con respecto a 1999, incremento bastante superior al de la media de España. En todo el período analizado el gasto sanitario por persona en Extremadura ha sido mayor a la media española, siendo más notoria esa diferencia en los últimos años analizados.

Tabla 2.13. Reparto del presupuesto de gastos de la Junta de Extremadura (1985-2006)

| De cada 100 euros presupuestados, se destinan a: | |
|--|-------|
| GASTOS DE CARÁCTER SOCIAL | 54,22 |
| Sanidad | 15,62 |
| Vivienda | 14,05 |
| Otras actividades de carácter social: servicios y equipamiento | 24,55 |
| GASTOS DE CARÁCTER ECONÓMICO | 39,58 |
| Sector agrario: política e infraestructura | 26,69 |
| Otras actuaciones sectoriales: políticas e infraestructuras | 12,89 |
| OTRAS FUNCIONES | 6,2 |

En el reparto del presupuesto de gastos de la Junta de Extremadura en el período 1985-2006 podemos ver la distribución que se ha hecho durante estos ejercicios. De cada 100 euros presupuestados podemos dividirlos en tres áreas o sectores, destinando a gastos de carácter social 54,22 euros de cada 100 presupuestados, de los cuales se han repartido 15,62 euros a sanidad, 14,05 a vivienda y 24,55 a otras actividades de carácter social. A gastos de carácter económico se han destinado 39,58 euros, de los cuales 26,69 fueron para el sector agrario y 12,89 para políticas e infraestructuras. A otras funciones se destinaron 6,20 euros de cada 100 presupuestados. Con estos datos podemos ver que sanidad no era una de las áreas a las que más se destinó durante este período, aunque sí fue a parar a gastos de carácter social la mayor cantidad en el reparto de créditos.

Gráfico 2.11. Reparto del presupuesto de gastos de la junta de Extremadura (1985-2006)



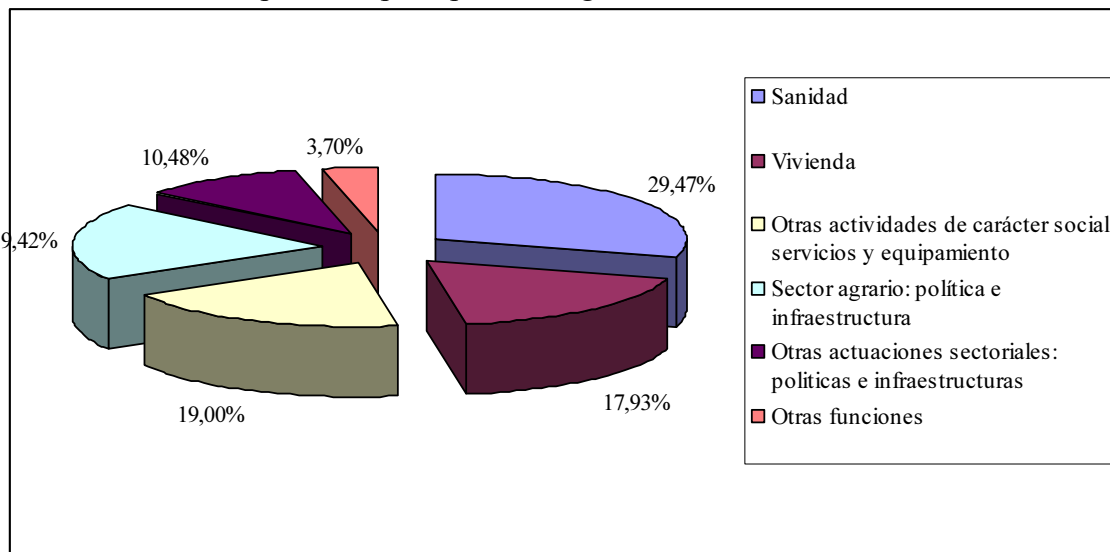
Si vemos de forma gráfica y porcentualmente la distribución del gasto de la Comunidad o reparto del presupuesto de gastos, Gráfico 2.11., podemos apreciar cómo el sector agrario ha sido el más favorecido en éste período, seguido de otras actividades de carácter social. A continuación irían la sanidad y la vivienda, destinando prácticamente la misma cantidad. Si analizamos alguno de los años posteriores al 2002,¹²² año en el cual la Comunidad Autónoma de Extremadura asumió las competencias en sanidad, vemos que el porcentaje del reparto de créditos del presupuesto de gastos de la Junta a sanidad ha aumentado considerablemente.

Tabla 2.14. Reparto del presupuesto de gastos de la Junta de Extremadura 2006

| De cada 100 euros presupuestados, se destinan a: | |
|--|---------|
| GASTOS DE CARÁCTER SOCIAL | 66,4 € |
| Sanidad | 29,47 € |
| Educación | 17,93 € |
| Otras actividades de carácter social: servicios y equipamiento | 19 € |
| GASTOS DE CARÁCTER ECONÓMICO | 29,9 € |
| Sector agrario: política e infraestructura | 19,42 € |
| Otras actuaciones sectoriales: políticas e infraestructuras | 10,48 € |
| OTRAS FUNCIONES | 3,7 € |

Si pasamos a analizar el año 2006, podemos ver cómo de cada 100 euros presupuestados se destinan a sanidad 29,47, siendo la sanidad el área a la que más dinero se destina. Seguidamente están el sector agrario con 19,42 euros, otras actividades de carácter social con 19 y educación con 17,93. Vemos cómo en el reparto de créditos se ha efectuado un cambio importante, convirtiéndose la sanidad en el área prioritaria.

Gráfico 2.12. Reparto del presupuesto de gastos de la Junta de Extremadura 2006



Si volvemos a analizar el reparto de forma gráfica y porcentual, Gráfico 2.12., podemos ver como en el 2006 el mayor porcentaje del reparto se destina a sanidad, ocupando ésta un 29,47% del reparto total de créditos del presupuesto de gastos de la Junta de Extremadura. Esto nos indica que la sanidad es una de las áreas que la Junta de Extremadura considera como prioritarias y a la que está destinando más recursos económicos. De hecho, este mismo año el gasto sanitario público como total del gasto público alcanza el 34,18%.

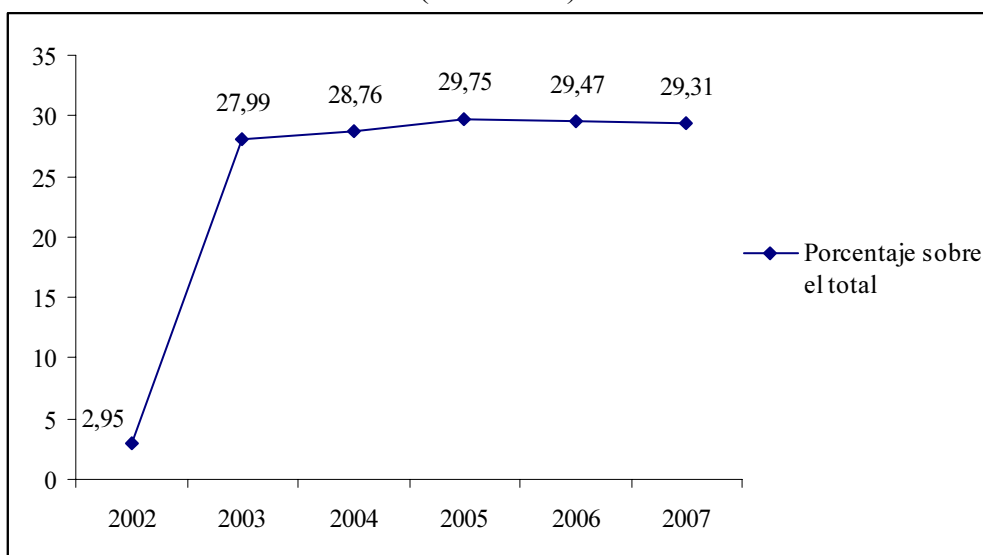
Según los datos que se desprenden del “Plan de Salud de Extremadura 2001-2004”, el sector sanitario regional, entendido desde una perspectiva integral, suma de su sector público y de su sector privado, consume casi un 11% del PIB de la Comunidad. Por tato, el gasto tal estimado en el sector sanitario extremeño actúa como motor de arrastre de ciertos sectores de la economía, por lo que fácilmente puede hablarse que a este 11% del PIB puede agregarse un efecto inducido de otros tres puntos, lo que sitúa en un rango de entre un 14 y un 15% de la aportación total del clúster salud a la riqueza de la Comunidad.

Tabla 2.15. Presupuesto destinado a la Consejería de Sanidad y Consumo del total de los presupuestos de la Comunidad Autónoma de Extremadura. (Millones de euros)

| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|---------------------------------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|
| Presupuesto Total | 2.489,90 | 3.591,50 | 3.802,40 | 4.131 | 4.538,80 | 4.992,90 |
| Consejería de Sanidad y Consumo | 73,4 | 1005,3 | 1093,6 | 1228,9 | 1337,5 | 1463,4 |
| Porcentaje sobre el total | 2,95 | 27,99 | 28,76 | 29,75 | 29,47 | 29,31 |

En Extremadura, el sector sanitario público ejerce un papel fundamental y representa con diferencia el principal consumidor de bienes y servicios. Desde que en 2002 se asumieran las transferencias sanitarias, el presupuesto anual destinado a la Consejería de Sanidad y Consumo representa cada año entre un 27 y un 30% del presupuesto total, correspondiendo la mayor parte del mismo al Servicio Extremeño de Salud (SES). En los presupuestos de la Junta de Extremadura para el año 2007, la dotación destinada a la Consejería de Sanidad y Dependencia (nombre con el que se denomina a partir de este año) ascendió a 1.463.437.000 euros, representando el 29,31% del presupuesto total de la Comunidad Autónoma de Extremadura para ese año. Desde el año 2003 el presupuesto destinado a la Consejería de Sanidad y Consumo se ha incrementado en un 45,6%, situándose el incremento medio anual en torno al 10%.

Gráfico 2.13. Porcentaje del presupuesto destinado a la Consejería de Sanidad y Consumo del total de los presupuestos de la Comunidad Autónoma de Extremadura. (2002-2007)



Tal y como puede apreciarse en este gráfico, desde 2003 se ha incrementado notablemente el porcentaje de los presupuestos totales de la Comunidad a la Consejería de Sanidad y Consumo. Pasó de ser un 2,95% en 2002 a ser un 27,99% en 2003, llegando a alcanzar un 29,75% en el año 2005. Es evidente que este incremento tan elevado se debe a que desde ese año la Comunidad Autónoma ya tiene asumidas las competencias en Sanidad.

En este sentido, el sector público abarca una importante porción del mercado y las oficinas de farmacia, establecimientos sanitarios privados de interés público,

proveen los medicamentos prescritos por facultativos del Servicio Extremeño de Salud (SES) en régimen de concertación para dicha provisión y cobro.

En una región en la que aproximadamente un tercio de su presupuesto va destinado a la sanidad, su importancia es clave y tiene que incidir positivamente en el crecimiento y desarrollo socioeconómico regional.

CÁNCER

SITUACIÓN GENERAL DE ESPAÑA

Actualmente existe un único documento que analiza la situación general del cáncer en España, y lo hace en términos de análisis de mortalidad y morbilidad, así como en términos de demanda percibida y recursos sanitarios empleados.¹²³

Destacaremos el resumen ejecutivo que facilita una visión general importante en cuanto a la valorización de esta enfermedad en el conjunto del Sistema Sanitario.

En términos absolutos, el cáncer fue la primera causa de muerte en España en 2000, con 91.623 muertes (57.382 en hombres y 34.241 en mujeres), lo que supone el 25,6% de todas las defunciones.

Para el conjunto de grupos de edad, las localizaciones tumorales más frecuentes en España (excluyendo los tumores de piel no-melanoma) son, en los hombres, el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y de próstata, superando todos ellos las 5000 muertes/año mientras que, en mujeres, este número de muertes sólo es alcanzado por los tumores de mama y el cáncer colorrectal.

En el año 2003, la mortalidad por cáncer producirá 94.100 defunciones, 59.500 en hombres y 34.600 en mujeres. Esto implica que el cáncer mata en la actualidad a 3 de cada mil varones y 1,7 de cada mil mujeres al año.

En la última década, la mortalidad por cáncer en los hombres españoles ha sufrido un incremento medio de un 0,10% anual. Este incremento es debido principalmente al aumento de la mortalidad por cáncer colorrectal y, en menor grado, a la tendencia creciente de la mortalidad debido a cáncer de páncreas, tumores de sistema nervioso central, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple y cáncer de riñón. Algunas localizaciones muestran un claro descenso en la última década: cáncer de estómago, cáncer de laringe, cáncer de huesos, tumores malignos de piel no melanomas, cáncer de testículo y linfoma de Hodgkin. Es interesante constatar que la mortalidad por cáncer de

pulmón en hombres por fin muestra signos de estabilización en nuestro país en los últimos años.

En las mujeres, durante la última década la mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo significativamente un promedio de 0,53% al año. Este descenso es debido a la evolución de la mortalidad por cáncer de mama, que desciende a un ritmo de 1,4% anual, y a los tumores de estómago, intestino delgado e hígado principalmente. A diferencia de lo comentado en los hombres, la mortalidad por cáncer de pulmón aumenta rápidamente en las mujeres españolas: un 1,75% anual. También aumenta la mortalidad por cáncer de ovario.

En ambos sexos, llama la atención el pronunciado incremento observado en localizaciones tradicionalmente consideradas como infrecuentes: melanoma cutáneo, mieloma múltiple, linfomas no Hodgkin y tumores de sistema nervioso central.

Se estima que actualmente se diagnostican en España unos 162.000 casos al año (sin contar el cáncer de piel no-melanoma) de los que 25.600 corresponden a carcinomas colorrectales, que es el tumor más frecuente de todos en términos absolutos. El siguiente tumor en frecuencia es el cáncer de pulmón con 18.800 casos nuevos, seguido del cáncer de mama en mujeres con 15.979 casos.

Cuando se compara la incidencia de cáncer con la de los países de nuestro entorno, en hombres España presenta unas tasas ajustadas superiores a las del promedio de la UE, ocupando el 5º lugar. Sin embargo, en mujeres, España muestra las tasas de incidencia más bajas junto con Grecia. La alta incidencia de cáncer de laringe en España (1º lugar) en hombres es un fenómeno bien conocido. Para el cáncer de vejiga en hombres, España ocupa también el primer lugar, con tasas bastante superiores a las del resto de países.

Es importante constatar el incremento que está sufriendo la incidencia de cáncer en España y el contraste que supone frente a la evolución de la mortalidad. Así, las tasas ajustadas para el conjunto de tumores (excepto piel) en Navarra entre 1983-86 y 1993-97 han aumentado un 21,6% en hombres y 15,4% en mujeres y en la misma medida en Zaragoza. En el mismo periodo, las tasas de cáncer de pulmón en hombres han aumentado en ambos registros en torno a un 18% pero en mujeres el comportamiento es heterogéneo (Navarra 19% y Zaragoza 0,8%), reflejando diferencias en los patrones de incorporación al hábito de fumar en las mujeres de ambas provincias. Para el cáncer colorrectal en hombres, los incrementos son del 46% y 43% en Navarra y Zaragoza respectivamente y en mujeres del 18 y 29%.

Es interesante comparar los mapas provinciales de incidencia con los de mortalidad y comprobar que, para muchas localizaciones tumorales importantes (pulmón, estómago, vejiga, etc.), los registros poblacionales no cubren las provincias con una mayor mortalidad.

La supervivencia relativa en los pacientes españoles es similar a la de los países de nuestro entorno, como muestran las tablas comparativas de los distintos países. La peor supervivencia corresponde a los tumores de páncreas e hígado, para los que la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el diagnóstico es igual o menor al 10%. Les siguen el cáncer de esófago, pulmón, los tumores de sistema nervioso y el cáncer de estómago, con supervivencias relativas inferiores a 30% a los 5 años. Entre los tumores más frecuentes, destaca la alta supervivencia del cáncer de mama en mujeres (78%).

La supervivencia global es menor en hombres (44% a los 5 años) que en mujeres (56%), ya que los tumores masculinos con mayor incidencia tienen un comportamiento más agresivo.

Según las estimaciones realizadas para 1998, el sistema sanitario español atendió unos 296.000 pacientes diagnosticados de cáncer en los últimos 3 años. Esta cifra se eleva a 430.000 si se consideran los casos vivos diagnosticados en los últimos 5 años. El mayor impacto en términos de prevalencia corresponde a los tumores de vejiga, próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cavidad bucal y faringe y cáncer de pulmón en hombres. En mujeres, la mayor proporción de casos prevalentes corresponde a tumores de mama (un 36% del total), seguidos del cáncer colorrectal y de cuerpo uterino.

Respecto a la demanda asistida, en el año 2000 se produjeron para toda España un total de 3.286.270 altas (CMBD). El cáncer de pulmón en hombres y el cáncer de mama en mujeres presentan las tasas de ingresos más elevadas, como corresponde a sus cifras de incidencia. Sin embargo, llama la atención la elevada tasa de ingresos debidos al cáncer de vejiga en hombres, por encima del cáncer colorrectal y del cáncer de próstata, a pesar de que ambos tienen una incidencia superior.

Llama la atención la elevada variabilidad de la tasa de altas y de la estancia media de los ingresos oncológicos entre Comunidades Autónomas, aunque la información disponible puede presentar problemas de comparabilidad.

Los avances terapéuticos de las últimas décadas han tenido un especial impacto sobre los tumores infantiles. La supervivencia a los 5 años de los niños diagnosticados de cáncer es superior al 70%. Sin embargo, la incidencia de estos tumores no ha

disminuido. Los efectos a largo plazo del tratamiento oncológico infantil son todavía poco conocidos.

El principal factor etiológico del cáncer es el tabaco. Los hombres en España presentan tasas de incidencia y mortalidad altas para los tumores relacionados con este hábito. No obstante, las encuestas de consumo de tabaco muestran una tendencia descendente en varones. Por el contrario, las mujeres españolas disfrutaban actualmente de una baja incidencia y mortalidad para este tipo de tumores, pero el aumento en el consumo de tabaco entre las españolas se ha traducido en los años 90 en un incremento del cáncer de pulmón y las previsiones para el futuro son poco optimistas.

La dieta es el segundo factor etiológico del cáncer. Los países del sur de Europa mostraban tradicionalmente patrones nutricionales más saludables. Es importante concienciar a la población para lograr mantener los patrones dietéticos propios de la dieta mediterránea (baja ingesta en grasas y alta ingesta de verduras y frutas). Se hace necesario luchar contra la obesidad, epidemia reconocida de los países desarrollados, y fomentar la práctica de ejercicio físico en la población.

España dispone de escasa información sobre exposiciones laborales. El proyecto CAREX, utilizando información de exposición correspondiente principalmente a los países nórdicos, estima que unos tres millones de trabajadores en España están en contacto con agentes reconocidos como carcinógenos. Se debe fomentar la vigilancia ambiental en el medio laboral, la educación sanitaria y la utilización de los medios de protección adecuados. Por otra parte, la exposición pasiva al humo del tabaco en el ámbito laboral es bastante frecuente en nuestro país.

Los programas de detección precoz del cáncer de mama, junto con los avances terapéuticos, han contribuido a disminuir la mortalidad por este tumor en nuestro país. Los nuevos programas de cribado deben implantarse con un criterio poblacional, dotados de los recursos necesarios y con indicadores de calidad que permitan su evaluación.

En España, no disponemos de información homogénea para estudiar la eficacia del sistema asistencial en cuanto a capacidad de diagnóstico en estadios potencialmente curables, tiempos de demora en el diagnóstico, tiempo de demora del tratamiento y adecuación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Los registros de cáncer hospitalarios podrían ser una buena fuente de información en este sentido.

En la actualidad no se dispone de información sobre la incidencia del cáncer en muchas zonas de España. Sería deseable subsanar estas lagunas. En este momento, la

tecnología disponible podría hacer posible extender los registros poblacionales al conjunto del país.

Un tema que parece importante y novedoso señalar es la percepción reflejada por la sociedad española en cuanto al cáncer como enfermedad, según recoge el Primer Estudio Sociológico sobre la Percepción del Cáncer, realizado por la Sociedad Española de Oncología Médica.

Los datos del Estudio muestran que el cáncer es la enfermedad más temida por la población española. Preguntados por las dos enfermedades que más miedo le daría que le diagnosticaran, el 79% de los encuestados señala al cáncer, y un 64% lo teme más que a ninguna otra enfermedad. El SIDA es la segunda enfermedad que más miedo provoca, aunque con gran diferencia (34%), seguida del Alzheimer (24%) las enfermedades coronarias (14%) y el parkinson (5%).

Las razones principales que justifican este temor son: relación entre cáncer-muerte, mencionada por un 36% de los encuestados y se sigue percibiendo la enfermedad como incurable o muy difícil de curar (27% de las respuestas) y la creencia que produce dolor (1 de cada 4 encuestados).

Los encuestados perciben que el nivel de la oncología en España es alto con referencia a otros países desarrollados, tanto en tratamiento como en investigación. El 67% de la población considera que el tratamiento oncológico en España está al mismo nivel o por encima de otros países desarrollados y el 64% considera que la investigación está por encima o al mismo nivel.

SITUACIÓN GENERAL EN EXTREMADURA (PICA)

Los cambios demográficos sucedidos en Extremadura durante la segunda mitad del siglo pasado, así como las mejoras y avances en materia de salud pública y asistencia sanitaria, han influido en la actual tendencia hacia el aumento en la esperanza de vida y el envejecimiento progresivo de la población.¹²⁴

Este incremento, junto con una disminución en la mortalidad ocasionada por las enfermedades transmisibles y un cambio en los estilos de vida, ha supuesto un alza en la importancia, como problema de salud, de otras patologías entre las que cabe destacar, por su magnitud y complejidad, el cáncer. Tal es así, que al igual que en el resto de nuestro país y de la Unión Europea, el cáncer es uno de los principales problemas de salud pública.

Los distintos aspectos de la lucha contra el cáncer deben entenderse en el marco de un enfoque sistemático e integral, es decir, a través de un Plan o una estrategia que abarque desde la promoción, prevención primaria y diagnóstico precoz hasta el tratamiento y rehabilitación de la enfermedad oncológica, garantizando una atención basada en la equidad de recursos humanos, diagnósticos y terapéuticos y en la coordinación efectiva de todos los sectores implicados, tanto del ámbito sanitario como educativo y social.

Extremadura cuenta, como otras comunidades (Andalucía, Cataluña, Castilla-León, País Vasco, Navarra, Galicia y Valencia), con su propio Plan Integral contra el Cáncer (2007-2011).¹²⁵ La finalidad de éste es reducir la incidencia y morbi-mortalidad atribuible a esta patología en Extremadura, así como mejorar la supervivencia general y la calidad de vida de los pacientes con cáncer y sus familias.

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha elaborado en colaboración con los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, que fue aprobada el 29 de marzo de 2006 por el Consejo Interterritorial.

En esta línea el Plan de Salud de Extremadura 2005-2008,¹²⁶ herramienta estratégica para la planificación sanitaria en la Comunidad Autónoma, así como para la coordinación de las actividades de promoción y protección de la salud, de prevención de la enfermedad y de asistencia sanitaria de todos los sujetos implicados, expone, que las instituciones sanitarias de la Comunidad Autónoma deberán fomentar actuaciones dirigidas a incrementar el conocimiento de los problemas de salud y del funcionamiento de los recursos del Sistema Sanitario Público de Extremadura. Contempla entre sus objetivos *“la elaboración y aprobación antes de 2007, del Plan Integral contra el Cáncer en Extremadura”* en sintonía con la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.¹²⁷

En este ámbito, la Ley Orgánica 1/1983, de 25 de febrero, del Estatuto de Autonomía de Extremadura,¹²⁸ en su artículo 8.5 atribuye a nuestra Comunidad Autónoma las competencias de desarrollo legislativo y ejecución en materia de sanidad e higiene, centros sanitarios y hospitalarios públicos, y coordinación hospitalaria en general.

La Ley 10/2001, de 28 de junio, de Salud de Extremadura,¹²⁹ establece entre las diferentes competencias de la Junta de Extremadura con relación al Sistema Sanitario

Público de Extremadura, la planificación y ordenación de las actividades, programas y servicios sanitarios y sociosanitarios (artículo 7.2.c).

La competencia para la planificación estratégica sanitaria en la Comunidad Autónoma de Extremadura corresponde a la Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias, de acuerdo con lo fijado en el artículo 3.1.d del Decreto 80/2003, de 15 de julio,¹³⁰ por el que se establece la estructura orgánica de la Consejería de Sanidad y Consumo.

Orden Ministerial SCO/1225/2003, de 8 de mayo,¹³¹ por la que se establecen las directrices para la elaboración del Plan Integral del Cáncer, con la asignación de responsabilidades, objetivos, áreas de intervención y metodología de trabajo para el diseño del mismo.

El Decreto 96/2004, de 15 de junio,¹³² establece las normas básicas para la elaboración, el seguimiento y la evaluación del Plan de Salud de Extremadura, y determina los órganos administrativos encargados de su control y seguimiento.

La Orden de 10 de octubre de 2005¹³³ establece las directrices para la elaboración, el seguimiento y la evaluación del Plan Integral contra el Cáncer en Extremadura.

En Extremadura el cáncer supone globalmente la segunda causa de muerte en ambos sexos, habiendo llegado a alcanzar el primer lugar en el caso de los varones, siendo la primera causa de años potenciales de vida perdidos y una de las principales de disminución de la calidad de vida.

El PICA define el marco de atención general al cáncer, con un enfoque sistemático e integral, permitiendo establecer criterios de coordinación a todos los niveles, desde la promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento, hasta la rehabilitación y reinserción social de la enfermedad.

Cuenta con siete áreas de intervención: promoción de la salud y prevención primaria; prevención secundaria y programas de detección precoz; asistencia a adultos; cáncer infantil; rehabilitación y reinserción; cuidados paliativos; sistemas de información, formación e investigación.

El Estudio Sociológico sobre la Percepción del Cáncer señalado anteriormente pone de manifiesto que un 84% de los extremeños preguntados en la encuesta ha contestado que el cáncer está entre las dos enfermedades a las que más temen. Este porcentaje es el más alto de todas las comunidades españolas, situándose 20 puntos por encima de la media nacional, 64%.

Los factores de riesgo más mencionados por los encuestados de Extremadura fueron: 75% el consumo de tabaco, seguido de la exposición al sol, 34% y de la mala alimentación 17%. Estos porcentajes son similares a la media nacional.

Preguntados sobre los síntomas del cáncer más conocidos, un 56% de los extremeños respondió “un bulto o nódulo”; un 18% “dolor persistente” y un 14% “pérdida de peso injustificada”. El porcentaje de conocimiento de los síntomas es muy inferior al de las demás comunidades, destacando sobre todo “mancha o lunar que cambia”, síntoma que sólo mencionó el 6% de los encuestados extremeños frente a la media nacional 34% (28 puntos por debajo).

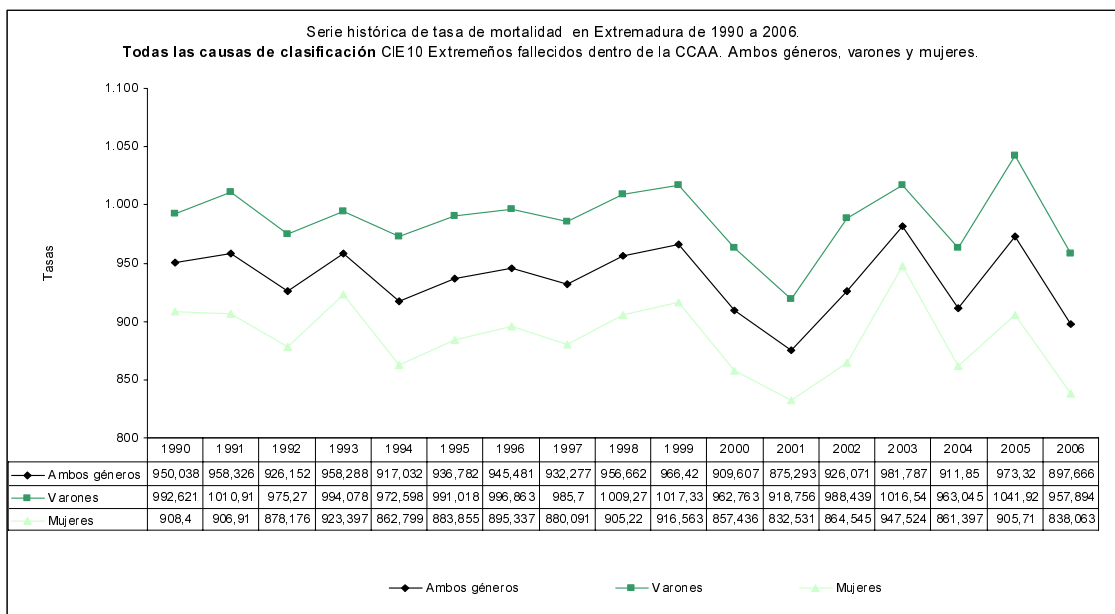
EPIDEMIOLOGÍA EXTREMADURA/BADAJOS

- MORTALIDAD

La gestión y elaboración de las estadísticas del registro de mortalidad se realiza en la Comunidad Autónoma de Extremadura desde el 1 de enero de 1996 a raíz del convenio de colaboración entre el Instituto Nacional de Estadística (INE) y la entonces Consejería de Economía, Industria y Comercio de la Junta de Extremadura, si bien la codificación de la causa de defunción en 2005 se realizó por funcionarios sanitarios adscritos a la Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria de la Consejería de Sanidad y Consumo. La causa de muerte se obtiene de dos cuestionarios: el Boletín Estadístico de Defunción (BED) y el Boletín Estadístico de Parto (BEP). El primero recoge los datos sobre los fallecidos de más de 24 horas de vida y el segundo los fallecidos antes de 24 horas. También se utiliza el impreso específico MNP52 que cumplimentan los Juzgados de Instrucción cuando se produce una muerte violenta y se abren diligencias.

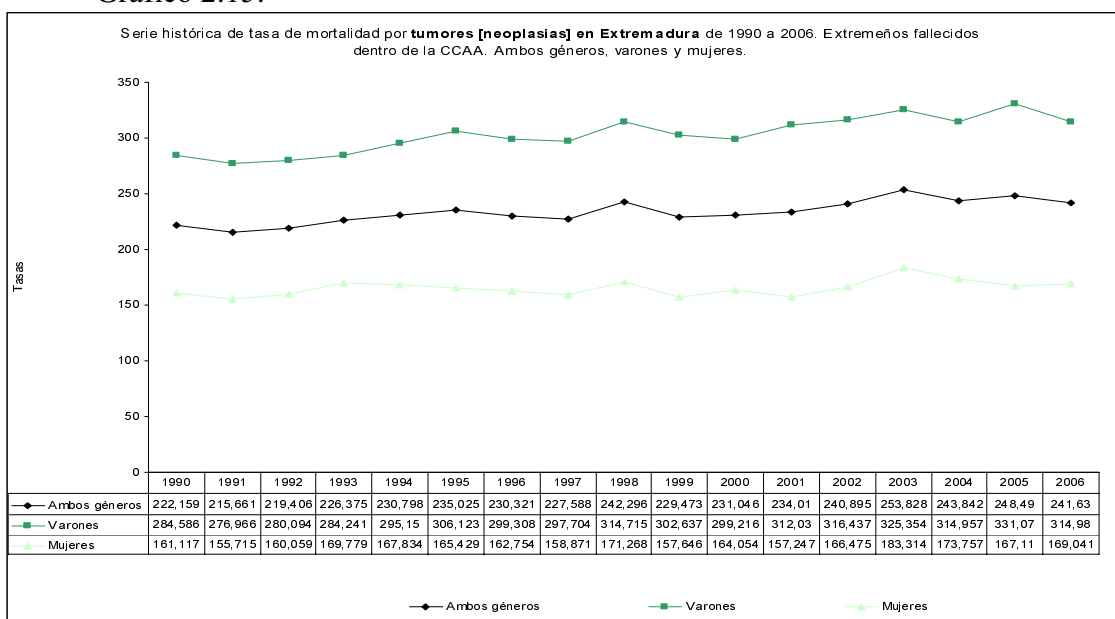
La clasificación por causas de fallecimiento se ha realizado mediante la clasificación internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, en su décima revisión (CIE-10).¹³⁴

Gráfico 2.14.



La evolución de la tasa de mortalidad cruda en Extremadura presenta un descenso de la mortalidad en los últimos años del siglo XX, presentando un pico ascendente en 1993, para descender en el año 1994 e ir aumentando con los años, descendiendo en 2000 y 2001, para aumentar y descender de nuevo a partir de éstos, en característicos dientes de sierra, según muestra la imagen anterior. Este comportamiento es igual en ambos géneros, varones y mujeres.¹³⁵⁻¹³⁷

Gráfico 2.15.



El comportamiento de la serie histórica de mortalidad por tumores, neoplasias, (gran grupo II de defunción según CIE-10) es ligeramente ascendente a lo largo de los años presentando pequeñas fluctuaciones. La tasa de mortalidad es mayor en varones que en mujeres. Seguidamente se incluye en la Tabla 2.16. la mortalidad registrada general y por el gran grupo II de defunción CIE-10, en 2005:

Tabla 2.16.

| | EXTREMADURA | BADAJOZ | D. BENITO-V. | LLERENA-Z. | MÉRIDA |
|---------------------------------------|--------------------|----------------|---------------------|-------------------|---------------|
| nº Defunciones totales | 10.466 | 2.292 | 1637 | 1174 | 1.399 |
| T. Cruda por 10 ⁵ | 973,32 | 881,91 | 1163,94 | 1127,79 | 878,40 |
| T. estandar por 10 ⁵ | 558,83 | 602,74 | 606,95 | 565,98 | 602,53 |
| nº Defunciones por tumores | 2.672 | 621 | 375 | 289 | 379 |
| Tumores. T. cruda por 10 ⁵ | 248,49 | 238,95 | 266,63 | 277,63 | 237,97 |

A continuación se presentan los gráficos correspondientes a la mortalidad porcentual diferenciada por Áreas de Salud, ambos géneros, varones y hembras relativas a la provincia de Badajoz registradas durante el año 2005. Son las últimas estadísticas publicadas respecto a mortalidad registrada en Extremadura y sus Áreas de Salud con diferenciación por sexos, edades y causas.¹³⁸

Gráfico 2.16.

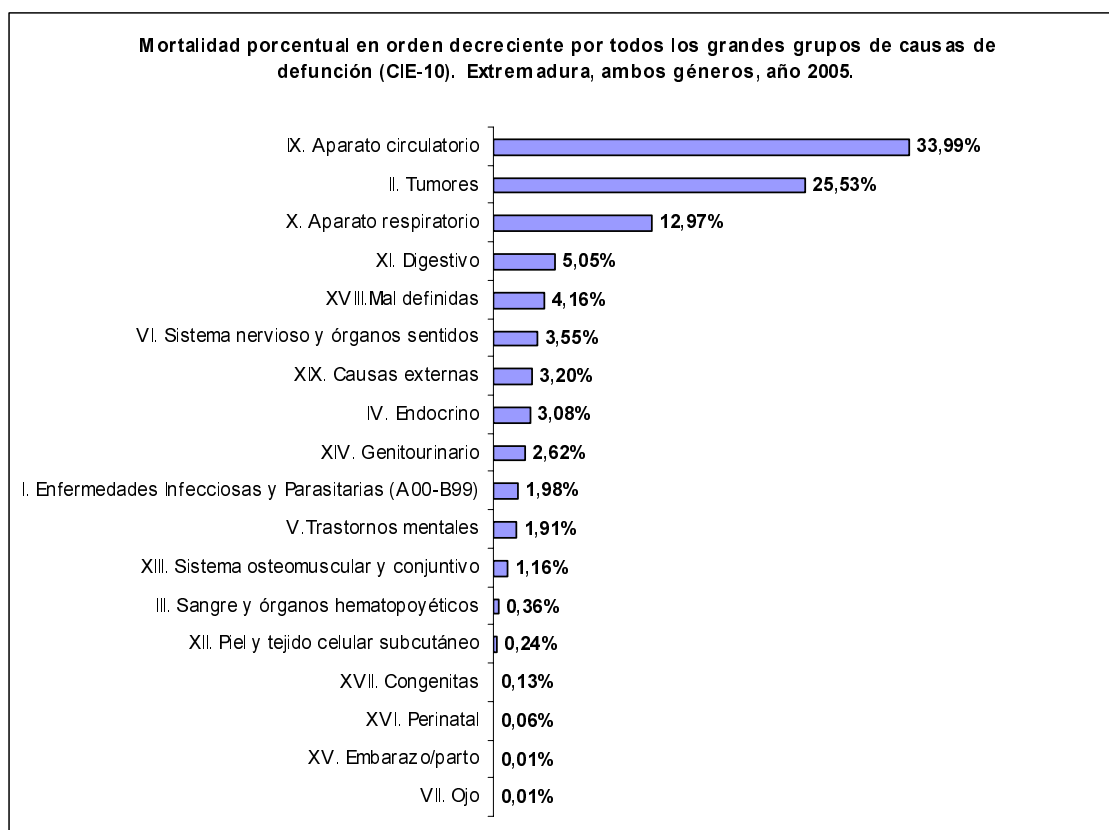


Gráfico 2.17.

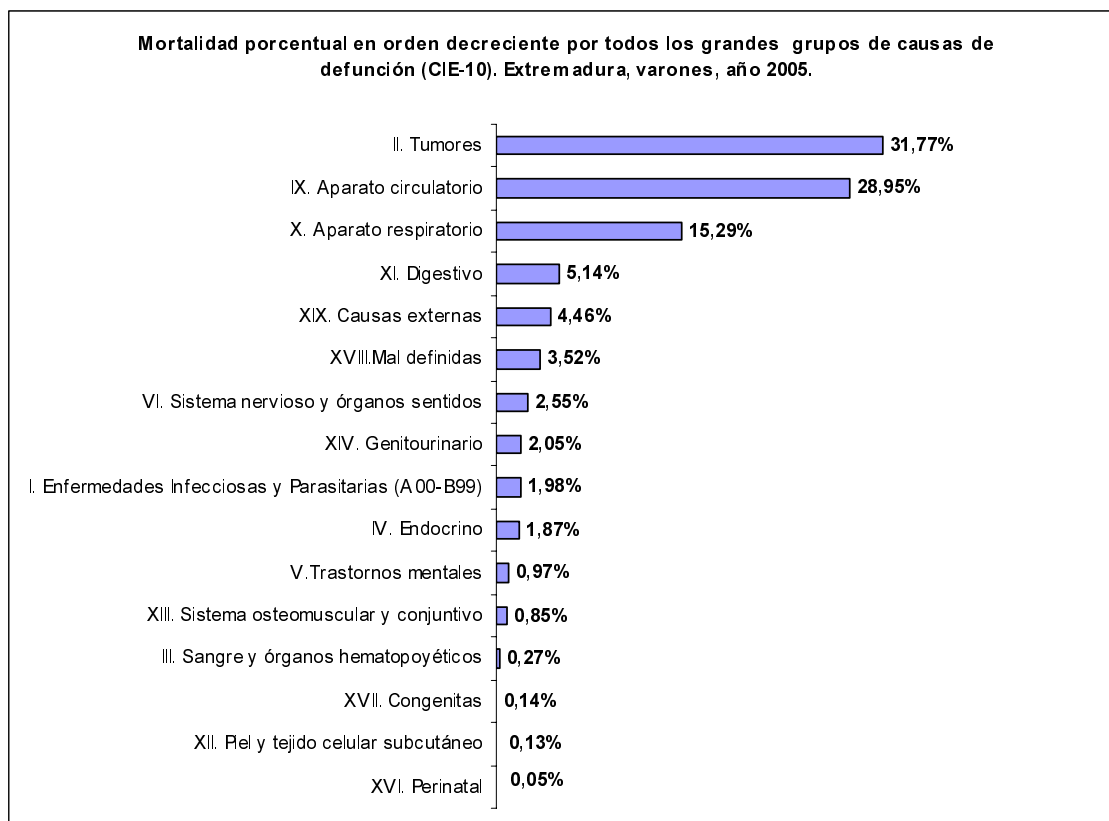


Gráfico 2.18.

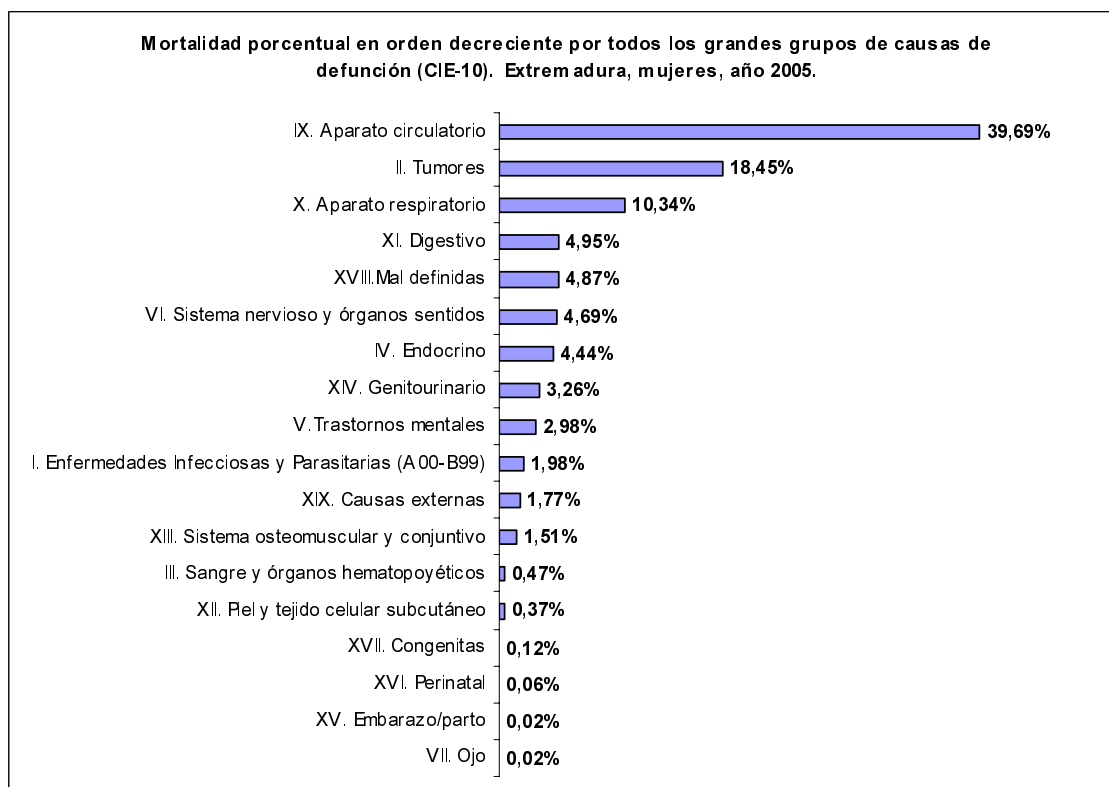


Gráfico 2.19.

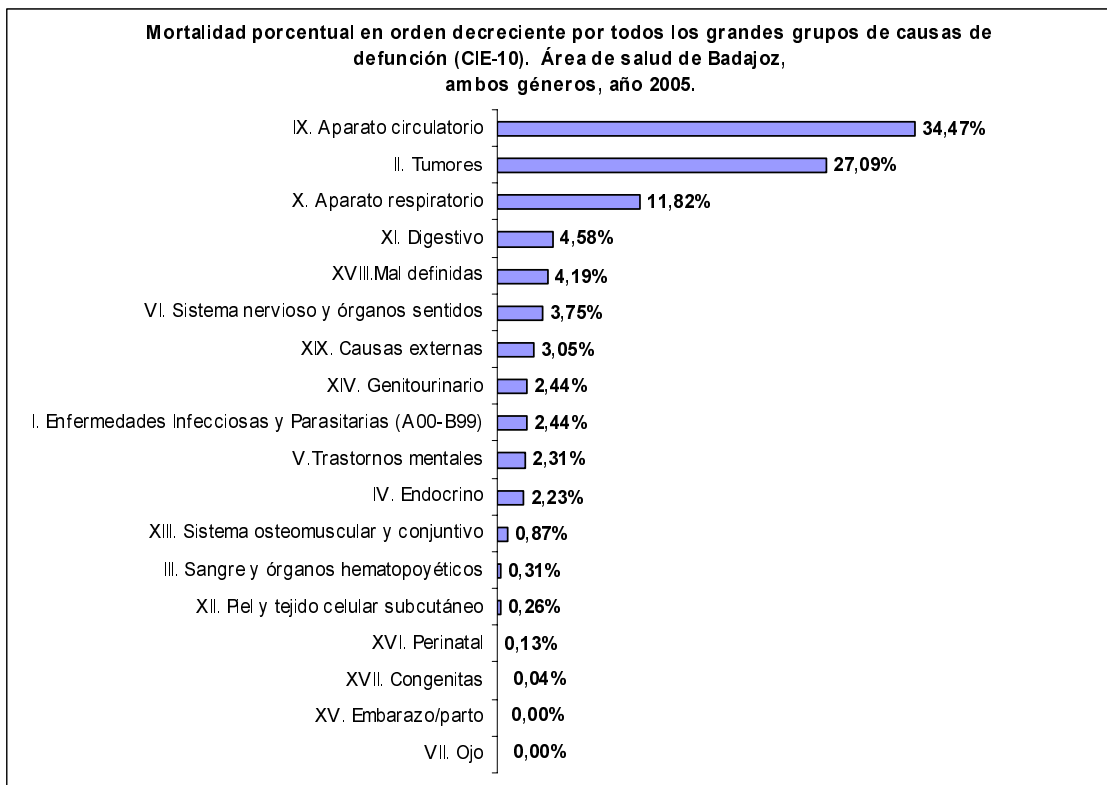


Gráfico 2.20.

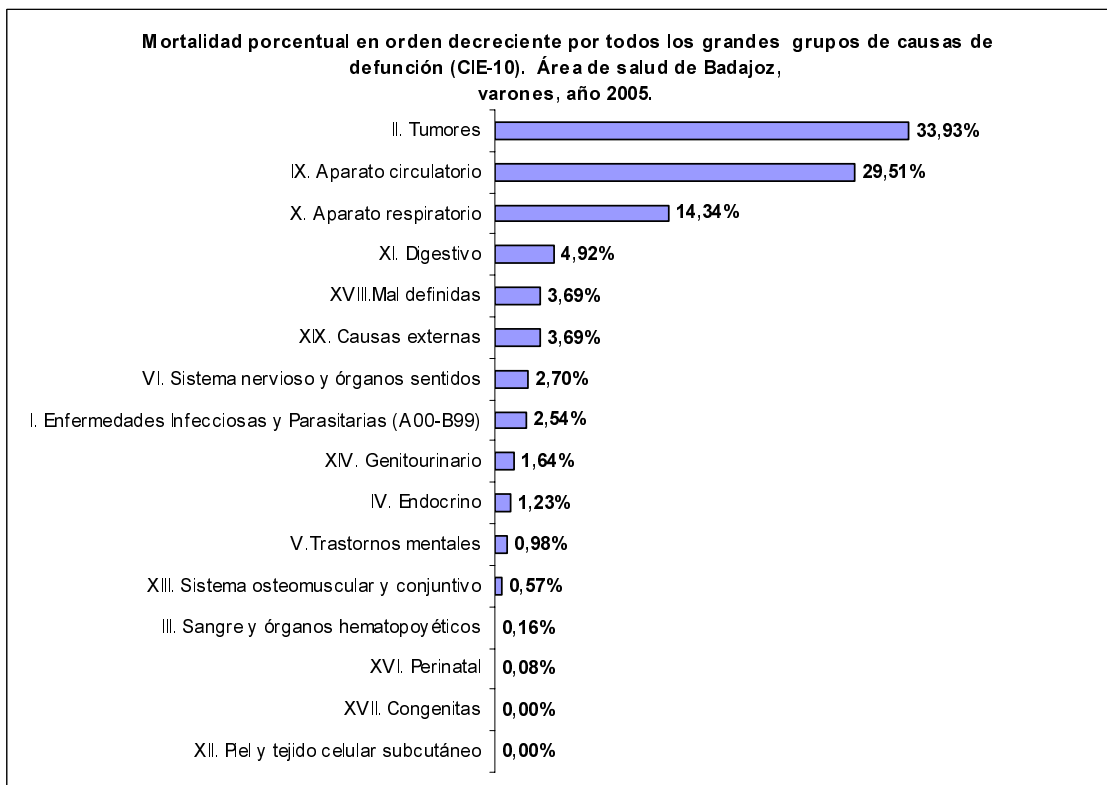


Gráfico 2.21.

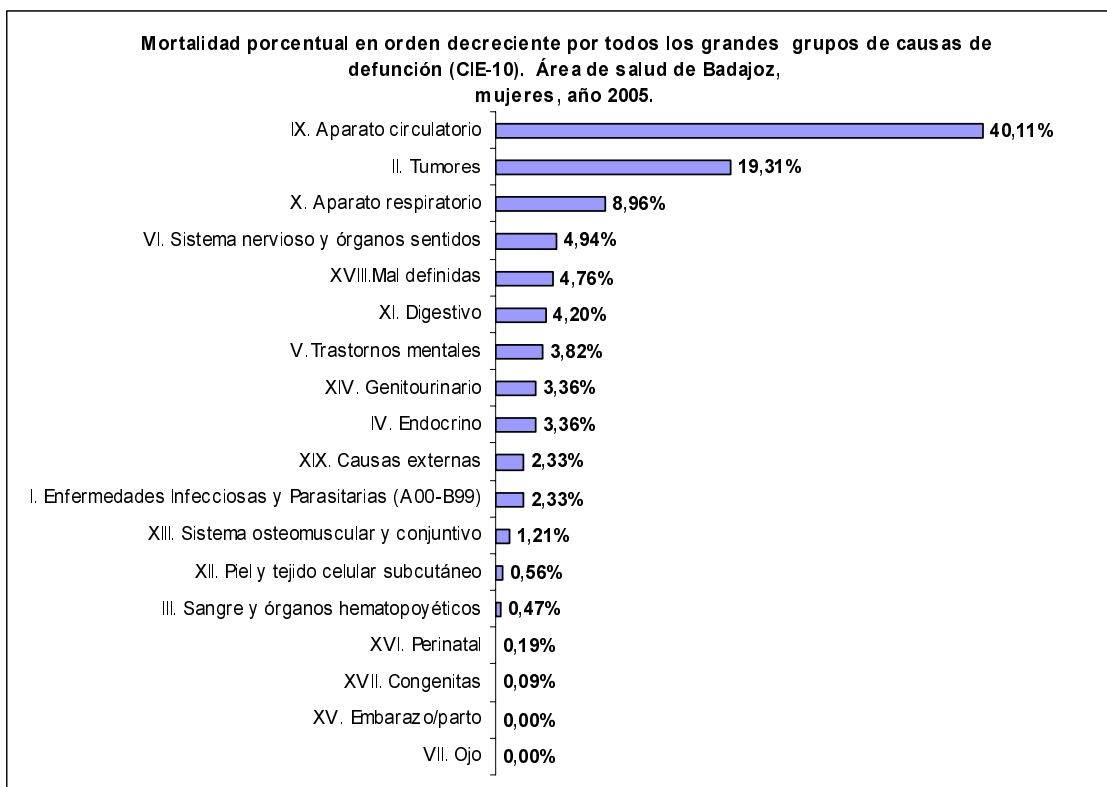


Gráfico 2.22.

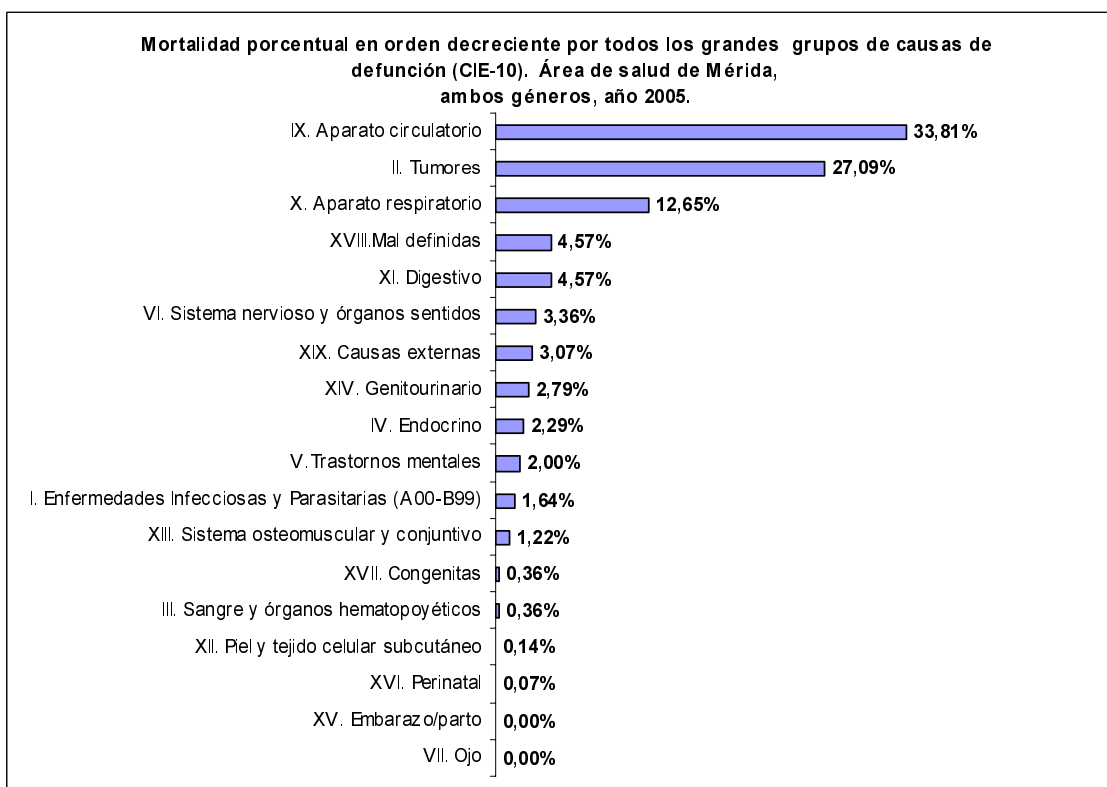


Gráfico 2.23.

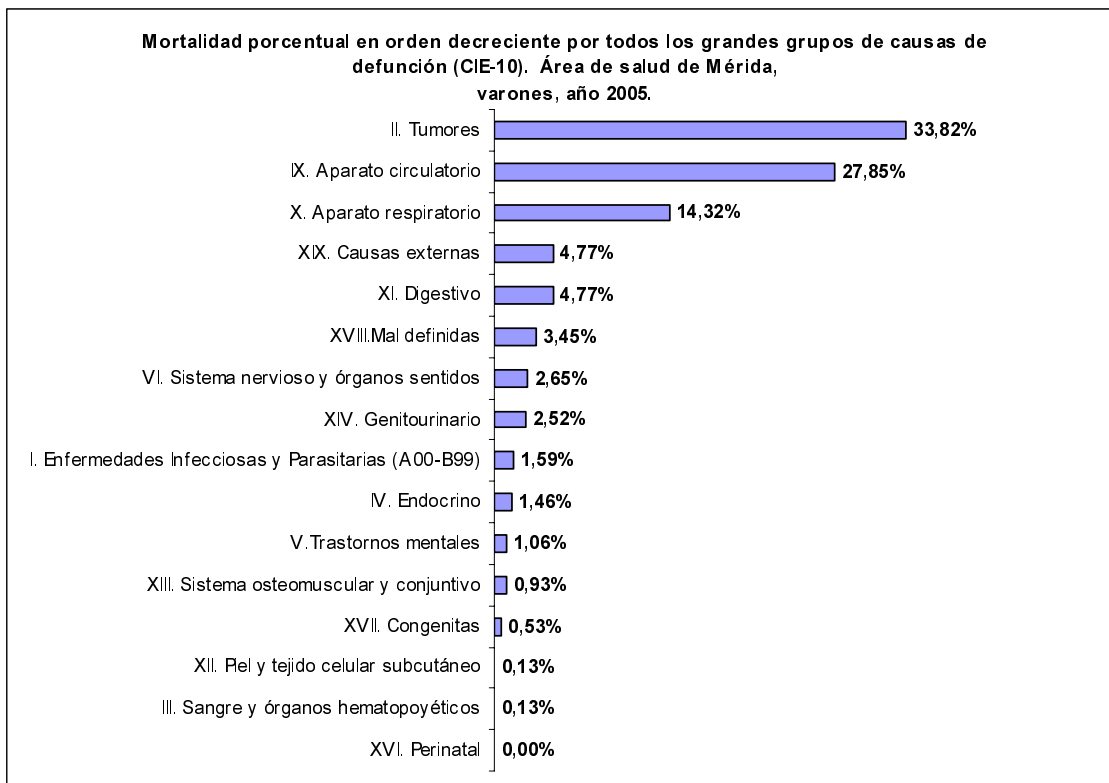


Gráfico 2.24.

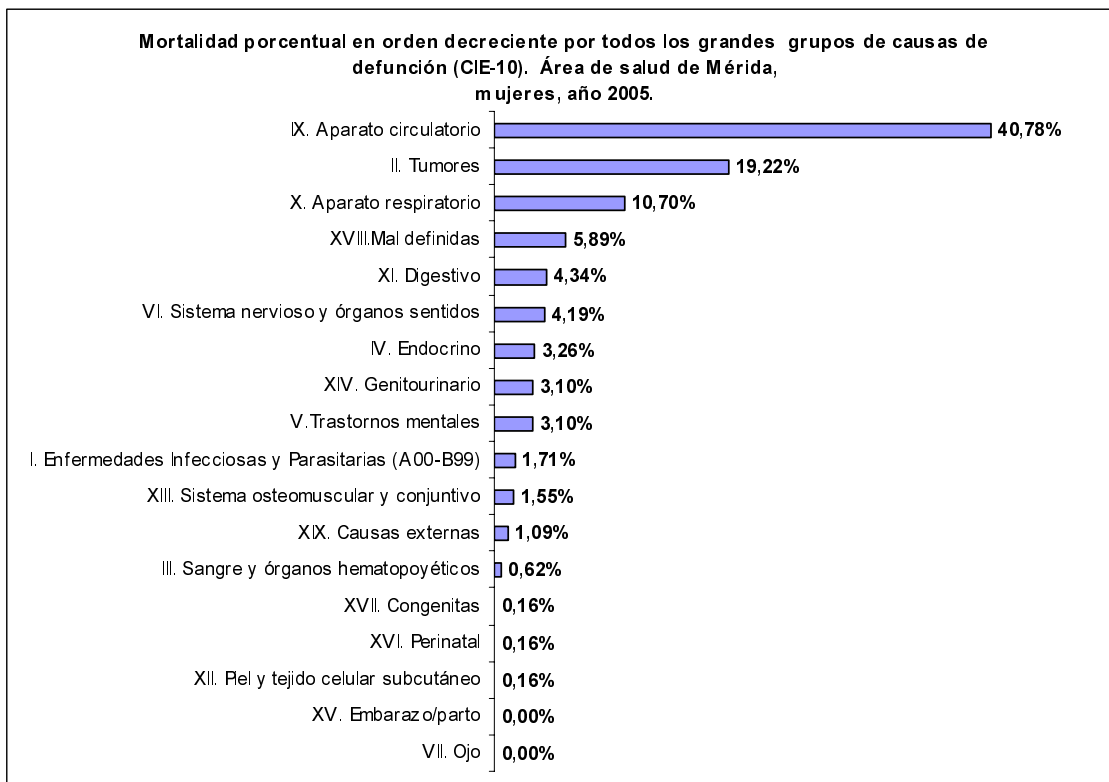


Gráfico 2.25.

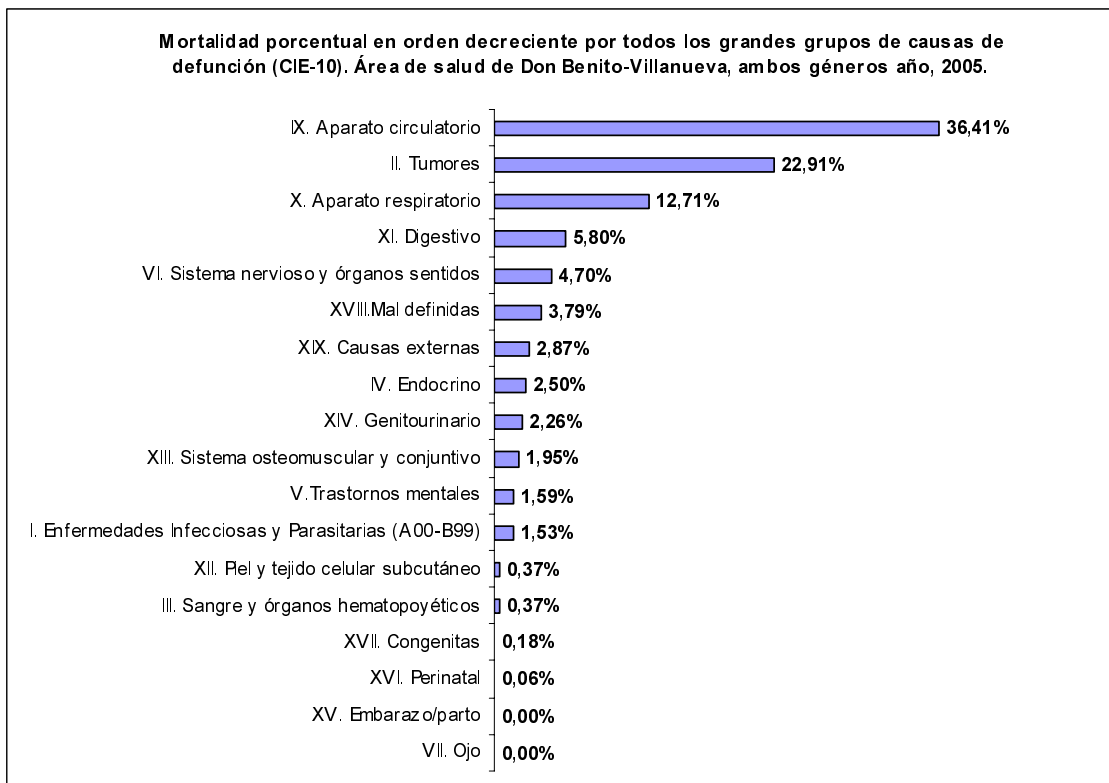


Gráfico 2.26.

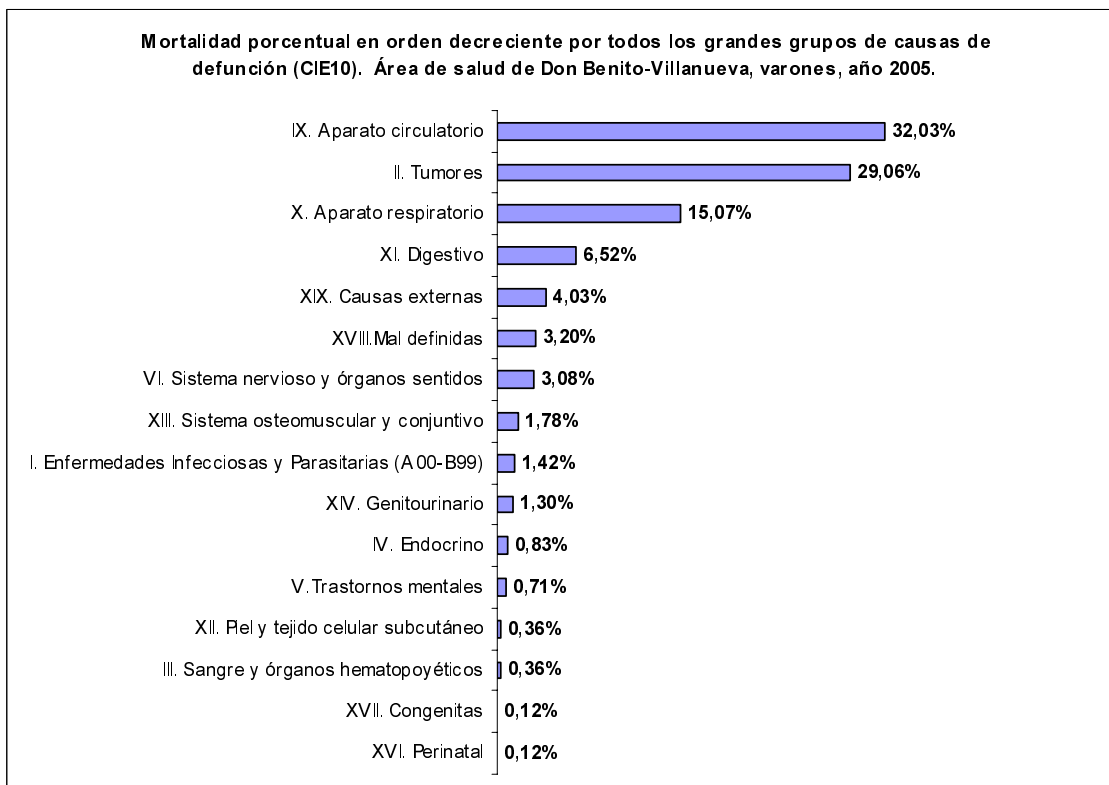


Gráfico 2.27.

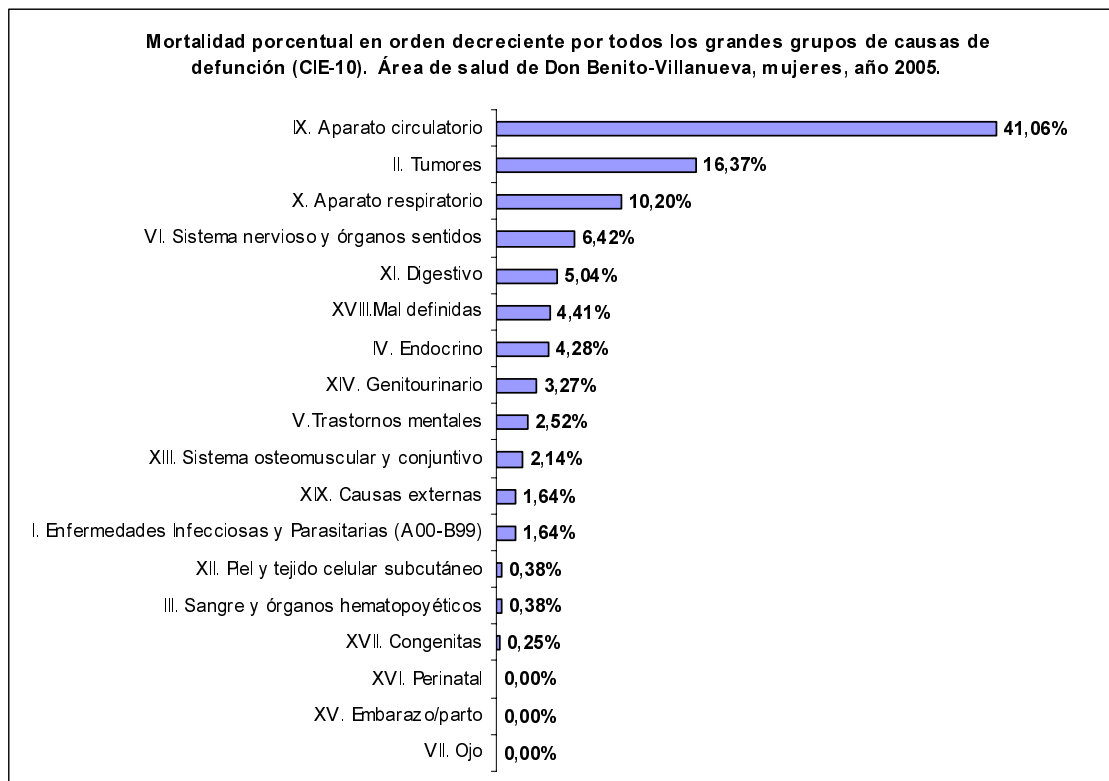


Gráfico 2.28.

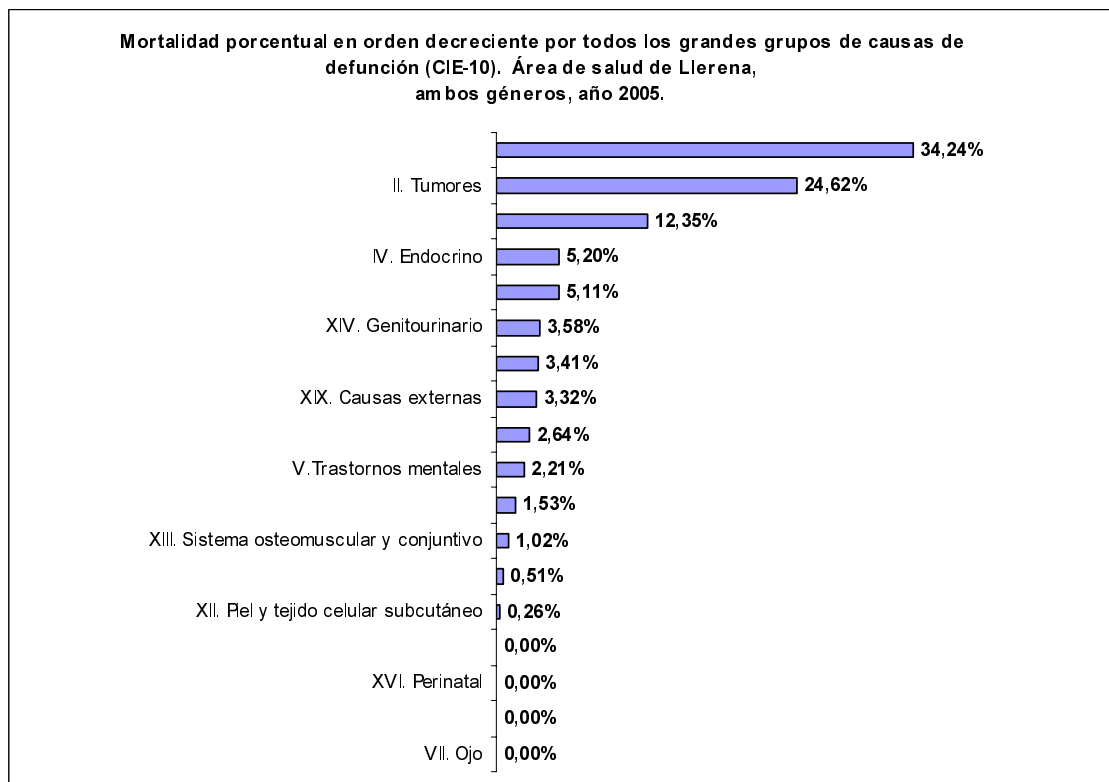


Gráfico 2.29.

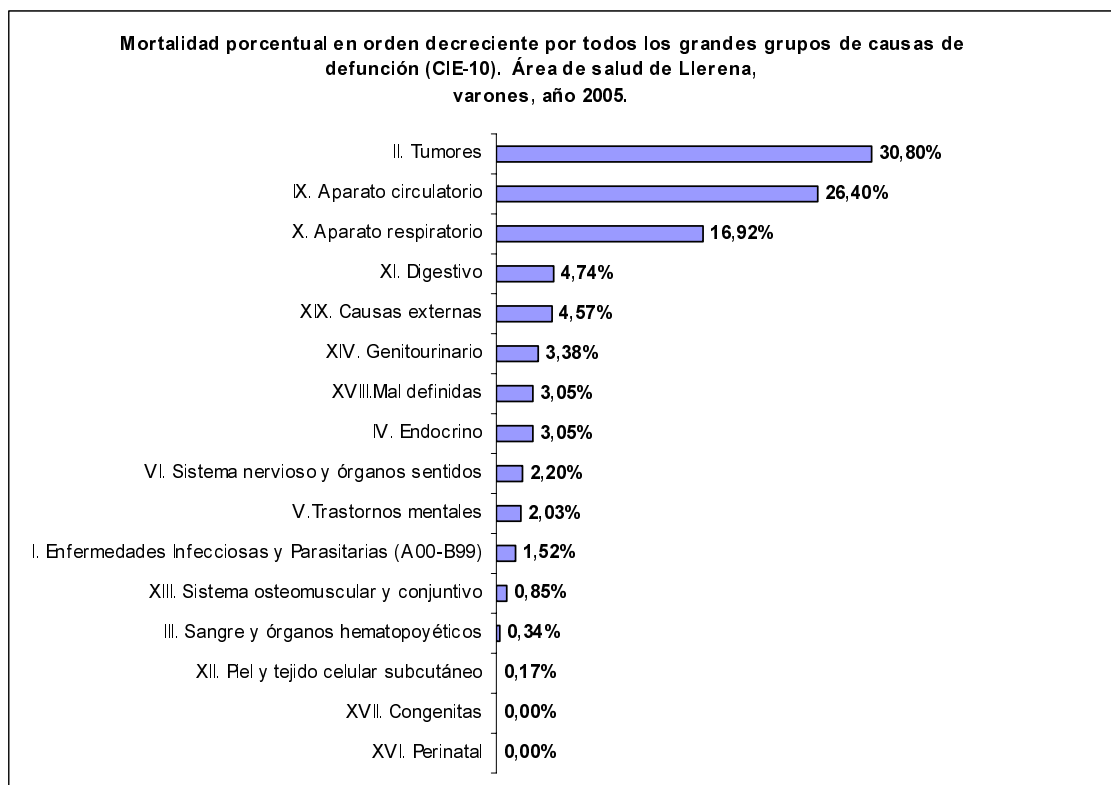
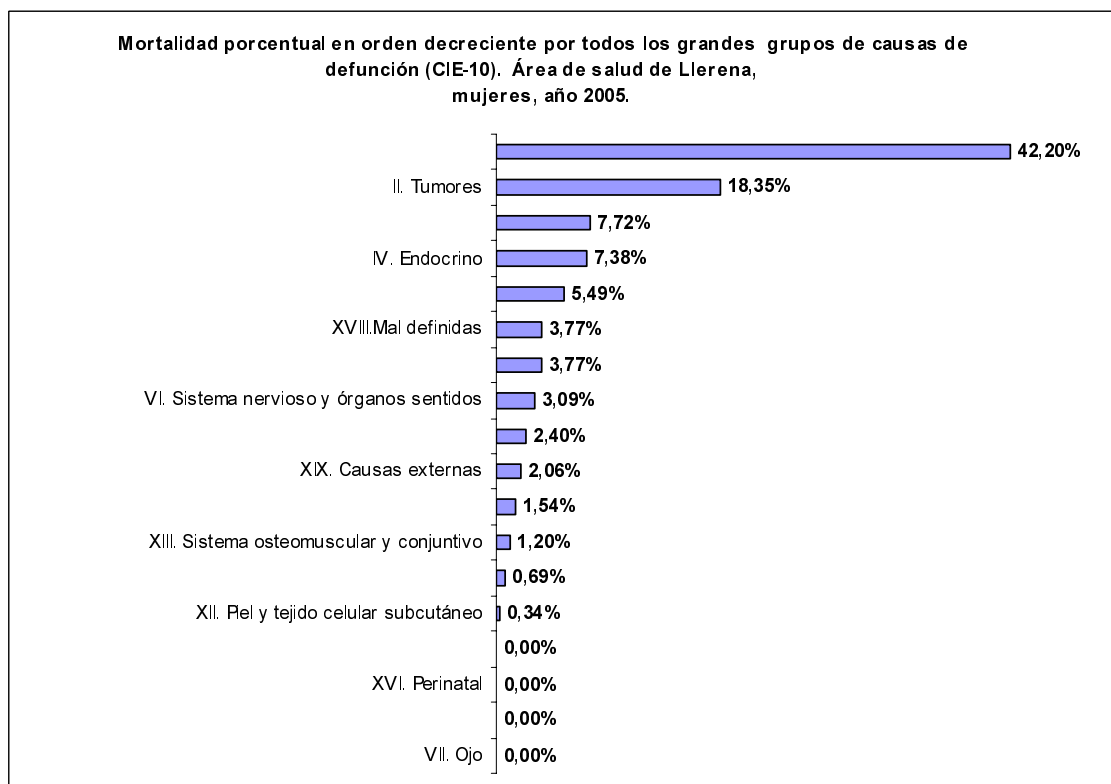


Gráfico 2.30.



Cabe finalmente analizando en la Tabla 2.17. el porcentaje de mortalidad por neoplasias más frecuentes según áreas en el año 2005, que nos permitirá tener una visión de cabeza de las tumoraciones que con mayor porcentaje se han registrado en los últimos años como causas de defunción en Badajoz.

Tabla 2.17.

| MORTALIDAD POR NEOPLASIAS MÁS FRECUENTES SEGÚN ÁREAS | | PORCENTAJE |
|--|---|------------|
| ÁREA DE BADAJOZ | Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón | 6,33 |
| | Tumor maligno de colon | 2,75 |
| | Tumor maligno de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados | 2,57 |
| | Tumor maligno del estómago | 1,70 |
| | Tumor maligno de mama | 1,57 |
| | Tumor maligno de la próstata | 1,48 |
| | Otros tumores malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines | 1,13 |
| | Otros tumores de comportamiento incierto o desconocido | 0,96 |
| ÁREA DE DON BENITO-V | Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón | 5,13 |
| | Tumor maligno de colon | 2,63 |
| | Tumor maligno de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados | 1,89 |
| | Tumor maligno de la próstata | 1,28 |
| | Tumor maligno de pancreas | 1,16 |
| | Otros tumores malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines | 1,10 |
| | Tumor maligno del estómago | 1,04 |
| | Tumor maligno de mama | 0,98 |
| LLERENA-ZAFRA | Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón | 5,20 |
| | Tumor maligno de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados | 2,21 |
| | Tumor maligno de colon | 2,04 |
| | Tumor maligno del estómago | 1,79 |
| | Tumor maligno de la mama | 1,62 |
| | Tumor maligno de la próstata | 1,11 |
| | Tumor maligno del recto, de la porción rectosigmoide y del ano | 1,02 |
| | Otros tumores de comportamiento incierto o desconocido | 1,02 |
| | Otro tumores malignos de las vías urinarias | 0,94 |
| MÉRIDA | Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón | 6,79 |
| | Tumor maligno de colon | 3,29 |
| | Tumor maligno de mama | 1,93 |
| | Tumor maligno de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados | 1,72 |
| | Tumor maligno del estómago | 1,29 |
| | Otros tumores malignos de las vías urinarias | 1,14 |
| | Tumor maligno del hígado y vías biliares intrahepáticas | 1,07 |
| | Tumor maligno de pancreas | 1,07 |
| | Tumor maligno de la próstata | 1,00 |
| | Otros tumores malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines | 0,86 |

- MORBILIDAD. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de Extremadura quedó regulado en el año 2005.¹³⁹

Según el CMBD de Extremadura, en el año 2002 se produjeron un total de 5.516 altas con el diagnóstico principal de Tumor Maligno, lo que representa un 5,26% del total de las altas. La estancia media fue de 13 días y el consumo total de estancias 69.890 días.

Las causas diagnósticas principales fueron:

1. Neoplasia maligna de bronquios y pulmón: 729
2. Neoplasia maligna de colon: 608
3. Neoplasia maligna de mama: 437

La principal causa de ingreso por tumores malignos en Extremadura fue el tumor maligno de traquea, bronquios y pulmón. Sin embargo para las mujeres fue el tumor maligno de la mama, el que más causas de ingreso produjo en el año 2003.

Los tumores que produjeron mayor estancia media hospitalaria en Extremadura en ambos géneros, fueron el tumor maligno de recto, porción rectosigmoide y ano (20,10 días), tumor maligno de páncreas (19,47 días), de colon (18,71 días), de estómago (18,32 días) y de laringe (17,93 días).

En varones, se sitúan en primer lugar los tumores malignos de recto, porción rectosigmoide y ano (20,10 días), seguidos de los tumores malignos de hueso y cartílagos articulares (20,29 días), tumor maligno de colon (19,28 días), otros tumores malignos digestivos (19,12 días) y tumor maligno de esófago (18,63 días).

En mujeres, el tumor maligno que produjo mayor estancia media fue el de laringe (39,00 días), seguido de otros tumores malignos de las vías urinarias (28,67 días), el tumor maligno de páncreas (22,41 días), de estómago (19,64 días) y de los tumores del riñón excepto pelvis renal (18,71 días).

Destacar que en el caso del cáncer de vejiga, España ocupa el primer lugar, con tasas bastantes superiores a las del resto de países. Sin embargo, en mujeres España muestra las tasas de incidencia más bajas de Europa junto con Grecia.

El número de nuevos casos/año de cáncer estimado a nivel nacional para el periodo 1997-2000 fue de 162.027, de los que 25.665 casos serían carcinomas colorrectales, el tumor más frecuente de todos en términos absolutos. El siguiente tumor

en frecuencia es el cáncer de pulmón con 18.821 casos nuevos, seguido del cáncer de mama en mujeres con 15.979 casos.

Durante el año 2004 la tasa de incidencia de cáncer en Extremadura incluyendo todos los tipos de cáncer, fue de 506 casos por cada cien mil habitantes, lo que supone que durante ese año se diagnosticaron 5.361 casos nuevos de cáncer.

En la Comunidad Autónoma de Extremadura la Consejería de Sanidad y Consumo, por Orden de 28 de Diciembre de 2001 crea el Sistema de Información de Base Poblacional sobre Cáncer de Extremadura (SICaP),¹⁴⁰ integrándose dentro de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura,^{141, 142} cuyo objetivo básico es valorar la dimensión del cáncer mediante el conocimiento de su incidencia. Debido a las dificultades logísticas para instaurar un sistema de este tipo y a los diferentes recursos con los que se cuenta al respecto en las distintas áreas de salud de Extremadura, el SICaP comenzó a recoger información operativa a partir de enero de 2003.

Asimismo, el Plan de Salud de Extremadura 2005-2008 establece, en el Área de Intervención de Cáncer, una línea de actuación relativa a la creación de un registro de tumores hospitalario en cada área de salud. Este registro ofrecería datos de interés para el diagnóstico y tratamiento de los tumores y para estudios de supervivencia, ensayos clínicos o análisis de factores pronósticos. También, constituiría una herramienta de planificación sobre el área de influencia del hospital, en referencia al volumen asistencial y la adecuación de los recursos destinados a las enfermedades oncológicas, siendo además un elemento fundamental para el éxito del SICaP, dado que constituye una de sus principales fuentes de información.

Según los datos del SICaP para el periodo 2003-2005, la tasa de incidencia anual de cáncer en Extremadura para hombres, incluyendo todos los tipos de cáncer (tumores malignos), fue de 450,27 casos por cada cien mil hombres, IC 95% (437,53-463,01) y en mujeres de 257,24 casos por cada cien mil mujeres, IC 95% (247,68-266,79). Los casos anuales esperados son en hombres 2.364 IC 95% (2.297-2.431) y en mujeres 1.372 IC 95% (1.321-1.423).¹⁴³

Si se analizan las tasas de incidencia acumulada en los diferentes tipos de tumor maligno, las diez localizaciones tumorales más frecuentes en los años 2003-2005 fueron las siguientes:

Gráfico 2.31.

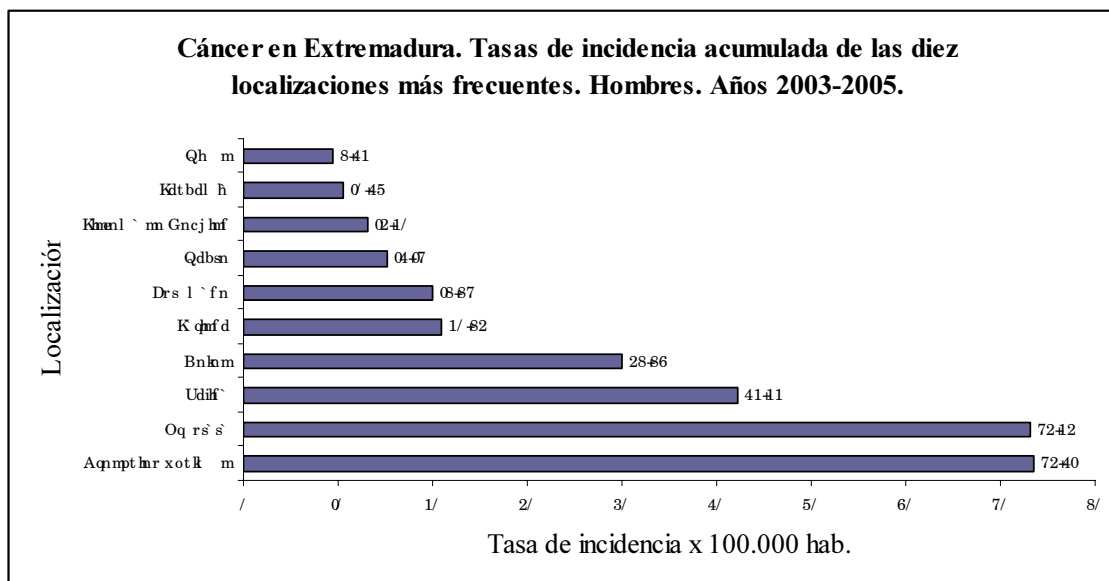
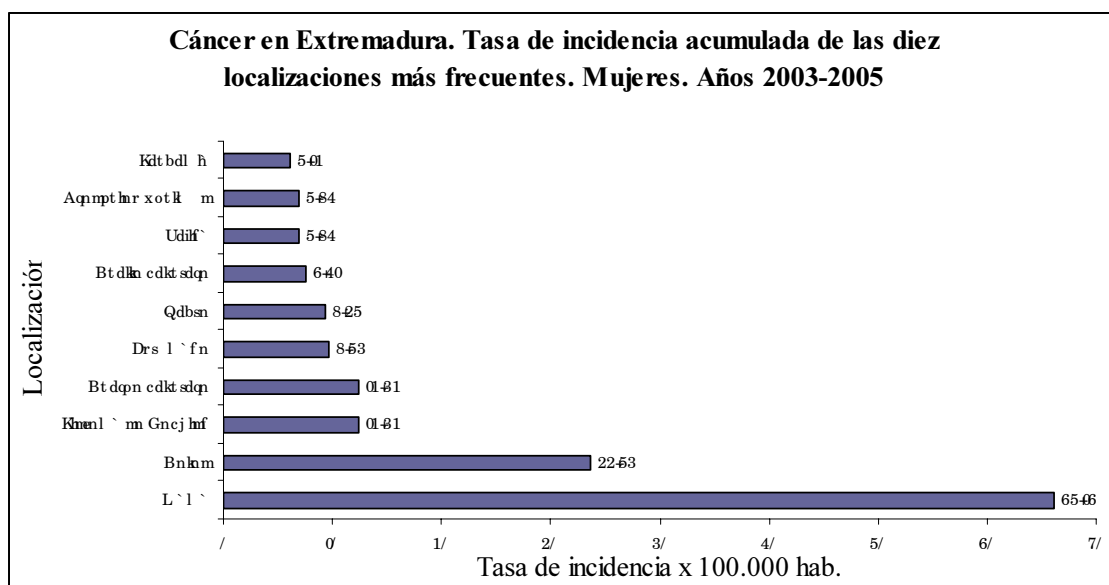


Gráfico 2.32.



En Extremadura no disponemos aún de datos de prevalencia, dado que la declaración de casos al Sistema de Información de Base Poblacional de Cáncer es todavía escasa en determinadas Áreas de Salud

No obstante, parece importante a nivel general reflejar las conclusiones del proyecto EUROCORE-3. Este estudio revela que en España la supervivencia global es menor en hombres (44% a los 5 años) que en mujeres (56%), ya que los tumores masculinos con mayor incidencia tienen un comportamiento más agresivo. Comparando los porcentajes obtenidos en los estudios europeos EUROCORE 3 y 2, se observa que la

supervivencia ha mejorado aproximadamente un 10% entre la década de los 80 y la de los 90. Se espera que esta tendencia continúe para la mayoría de los tumores, puesto que existe un significativo aumento de la supervivencia global (de 40% a 44% a los 5 años en el caso de los hombres, y de 52% a 56% en el caso de las mujeres) y en la mayor parte de las localizaciones. Entre los tumores más frecuentes, destaca la alta supervivencia del cáncer de mama en mujeres (78%). Por tipos de tumor, la peor supervivencia corresponde a los tumores malignos de páncreas e hígado, para los que la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el diagnóstico es igual o menor al 10%. Les siguen el cáncer de pulmón, esófago, los tumores de sistema nervioso y el cáncer de estómago, con supervivencias relativas iguales o inferiores al 30% a los 5 años.^{144, 145}

El último estudio EURO CARE-4 para España, refleja que aproximadamente, un 46% de los hombres y un 58% de las mujeres que sufren un cáncer en España, sobreviven más de 5 años. Así mismo sitúa la supervivencia del cáncer en España en la media europea, y en muchas localizaciones por encima de ella. Pone de manifiesto que para la mayoría de los tumores, la supervivencia ha mejorado con respecto al informe EURO CARE-3, y las diferencias entre países son menores. En general, la supervivencia es mejor en los países nórdicos (Noruega, Suecia, Finlandia e Islandia), datando las cifras más bajas en los países del este. Dinamarca y el Reino Unido tienen una supervivencia por debajo de la esperada para su nivel de gasto sanitario, mientras que en España, Italia, Portugal y Finlandia es superior a la de otros países con su mismo gasto.

A mayor edad, la supervivencia es peor, aunque esto puede deberse a retrasos diagnósticos y a no aplicar tratamientos agresivos en los ancianos.

En Europa, sobrevivir al cáncer no es sólo cuestión de dinero. Aunque los estados que más invierten en salud pública pueden presumir de ser los más férreos frente a esta enfermedad, países como Dinamarca o Reino Unido, con un alto gasto sanitario, no pueden decir lo mismo y arrojan unas cifras menos optimistas. España se mantiene en la media.¹⁴⁶

MATERIALES Y MÉTODOS

ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los estudios de utilización de medicamentos forman parte de una disciplina de la farmacología conocida como farmacoepidemiología. Tienen como objetivo la mejora de la terapéutica farmacológica en el ámbito asistencial, residiendo su interés en cuatro puntos: determinar el coste de las necesidades farmacéuticas de la comunidad, analizar las posibles áreas de prescripción innecesaria, descubrir cualquier aumento de la morbilidad yatrogénica y formar una base sólida y fundada que permita supervisar la práctica de los profesionales de la atención de la salud.

Los estudios de utilización de medicamentos comprenden el análisis de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.¹⁴⁷

En esta definición no se incluyen los estudios controlados sobre eficacia (ensayos clínicos) ni los trabajos centrados específicamente en los efectos indeseables (farmacovigilancia).

Para llevar a cabo estos estudios son precisos unos indicadores adecuados que permitan realizar comparaciones de los resultados en el ámbito nacional e internacional. En este sentido el primer indicador usado fue el número de envases consumidos de una especialidad farmacéutica concreta, por ser una fuente de datos fácil de obtener y manejar para obtener un estudio estadístico. A partir de 1975 fue creado en Suecia el "*Nordic Council on Medicines*" que se planteó como primer objetivo la coordinación de cifras sobre el consumo de medicamentos en los países nórdicos, publicando las dosis diarias definidas (DDD) de los medicamentos registrados en Noruega.¹⁴⁸

La Dosis Diaria Definida (DDD) es un parámetro de medida de la cantidad de medicamento consumido, que trata de paliar las deficiencias que presentan los parámetros clásicos usados hasta ahora: importe económico y número de envases o de recetas.

El consumo en importe no guarda relación con la significación farmacoterapéutica del consumo, sino que sólo expresa la importancia económica del gasto farmacéutico; cumple por tanto su función, pero no sirve para describir cualitativamente el consumo, aspecto que más interesa desde un punto vista sanitario. Además, el precio de los medicamentos está sujeto a oscilaciones en el tiempo, por medidas administrativas de intervención de precios o por el juego propio del mercado; y

además, medicamentos con composiciones idénticas pueden tener precios muy diferentes. Por supuesto, no es válido para comparaciones internacionales.

El número de envases (que ya supone un obvio avance respecto del número de recetas) no contempla variables tan básicas como el tamaño o la dosificación, con lo que se le da el mismo valor a envases que pueden tener una cantidad total de principio activo, y por tanto un número de tomas o de administraciones, muy diferente. Por otra parte, incluso aunque se pudiera medir el consumo exacto en unidades físicas (mg, g, UI, etc.), no se podría usar para comparar consumos de diferentes principios activos entre sí, por sus diferencias de potencia.

El desarrollo del concepto de la DDD supuso un importante avance en la determinación de la unidad técnica ideal para el establecimiento de datos comparativos entre medicamentos. Su valor procura corresponderse con la dosis media diaria de mantenimiento en adultos de un medicamento para su indicación principal, por una vía de administración determinada, y normalmente se expresa en gramos de principio activo.

El significado de la DDD viene a ser el consumo medio diario de un medicamento. Su definición completa es la siguiente: La DDD es la unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo.

Para medir el consumo farmacéutico con este parámetro, número de DDD, se debe calcular previamente la cantidad de principio activo, es decir, de un código ATC, expresada en unidades físicas (mg, UI, etc.) y luego dividir esa cantidad por la DDD asignada a ese principio activo, expresada en la misma unidad:

$$\text{N}^{\circ} \text{ de DDD de PA} = \text{Cantidad de PA en unidades físicas (mg,...)}/\text{DDD del PA}$$

El concepto de DDD se creó en un principio para realizar estudios de consumo puntuales, y se ha considerado que además de esta finalidad, también puede usarse para el sistema de información permanente a prescriptores y gestores. El número de DDD tiene en cuenta la diferente aportación al consumo total de las diferentes dosificaciones y tamaños, describe el consumo cualitativamente, y al ser un valor adimensional, puede usarse perfectamente para comparar consumos de diferentes principios activos o subgrupos terapéuticos. Por supuesto, puede usarse para comparaciones internacionales, puesto que los valores de la DDD son oficiales en todo el mundo.

A pesar de que puedan ser discutibles los valores de la DDD de un principio activo, esto no influye en la comparación de consumos de ese principio activo entre diferentes ámbitos (médico, zona básica de salud, área, país, etc.) o temporales (evolución mensual, interanual); y ésta es precisamente una de las principales utilidades de un sistema de información de consumo farmacéutico. Estas comparaciones se pueden hacer fácilmente con el número de DDD por mil habitantes y día ($DHD = n^{\circ} \text{ de DDD} / 1.000 \text{ Habitantes} / \text{Día}$).

Si se cruza el n° de DDD que tiene un envase de las diferentes presentaciones comerciales con su precio de mercado, puede obtenerse otro parámetro de gran utilidad para las políticas de Uso Racional del Medicamento y contención del gasto, como es el Coste por Dosis Diaria Definida (CDDD). Este término es asimilable al de Coste Tratamiento/Día (CTD), aunque en sentido estricto, este último se emplea más bien para patologías concretas y se estudia la dosis recomendada, y no la DDD. Este parámetro, el CDDD, hará posibles las comparaciones de mercado para un mismo medicamento (lo que es de interés también en la elaboración de guías farmacoterapéuticas), así como del coste de diferentes alternativas terapéuticas (principios activos).

La OMS, a través del *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de Oslo (Noruega), establece las DDD y las revisa anualmente para un elevado número de fármacos. Actualmente la mayoría de los estudios de utilización de medicamentos usan como base la DDD.

No todos los principios activos usados tienen el valor de la DDD establecido por el Sistema ATC/DDD. Esta deficiencia ha podido ser solucionada en algunos casos mediante adscripción nacional, bien por el INSALUD o por el Ministerio de Sanidad y Consumo posteriormente.

Cabría pensar que la creación nacional de códigos y valores de DDD limita el uso de los resultados así obtenidos en comparaciones internacionales de los principios activos afectados, pero de todas formas, sin DDD establecida por la ATC/DDD no hay posibilidad de tal comparación. En la actualidad, en el Index de la ATC existen muchos códigos que no tienen DDD asignada.

Las proporciones de especialidades farmacéuticas que tienen completamente establecido el Sistema ATC/DDD, es decir, código de principio activo y DDD, referidas a los datos de consumo del total nacional del año 2001, eran las siguientes:¹⁴⁹

En consumo en importe 94,77%

En consumo en n° de envases 92,85%

En nº de especialidades 81,59%

Para el estudio que se presenta se han tenido en cuenta los datos referidos a la dispensación en atención primaria de las especializadas incluidas en el subgrupo terapéutico L01A de la clasificación ATC. Se han analizado las recetas de INSALUD y SES dispensadas por las oficinas de farmacia de la provincia de Badajoz, para lo que se solicitó y obtuvo la oportuna autorización al SES, examinando sus unidades e importe durante el periodo 2000-2007, por Áreas de Salud según el correspondiente Mapa de Salud de Extremadura y por clasificación demográfica basada en su nivel de ruralidad/urbanidad.

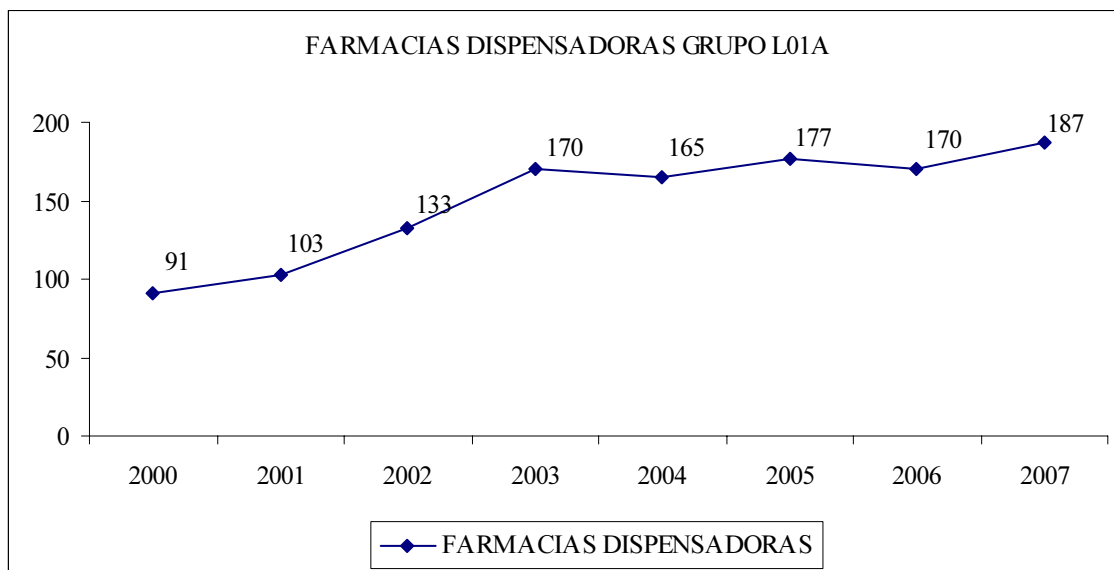
Este nivel se ha establecido fijando las poblaciones de hasta 3.000 hab. (zona I), de entre 3.000 a 20.000 hab. (zona II), y más de 20.000 hab. (zona III). Los datos poblacionales utilizados durante todo el estudio corresponden a las cifras de población referidas al 1 de enero de 2005,¹⁵⁰ consultadas en www.ine.es, y a su vez correspondientes a las citadas para los informes de mortalidad y morbilidad de los numerosos documentos consultados y referenciados en capítulos anteriores.

Para homogeneización de la memoria realizada, los datos están referidos a 10⁵ habitantes (Tasa cruda o Tasa bruta), unidad que permite comparar o establecer diferencias entre Áreas de Salud y las zonas poblacionales consideradas, al referirse a idéntica unidad poblacional. El análisis de los datos y la representación gráfica de los datos obtenidos se realizó mediante el empleo del software Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation).

Se ha examinado la dispensación correspondiente a las 382 oficinas de farmacia de la provincia de Badajoz en el periodo citado, que arroja la cantidad de 99.488.200 registros, de los cuales se han seleccionado los correspondientes al grupo indicado, que suman 6.586 códigos nacionales.

Las farmacias donde han sido dispensados alguno de los códigos incluidos en el subgrupo terapéutico descrito se muestran en el Gráfico 2.33.:

Gráfico 2.33.



En las siguientes representaciones se exponen respectivamente las oficinas de farmacia, que por tanto, pueden considerarse han participado activamente en este trabajo y su porcentaje respecto al total

Puede afirmarse como dato revelador que el número de farmacias implicadas prácticamente llega a duplicarse en la serie temporal estudiada, lo que vendría a ratificar la accesibilidad del medicamento a toda la población, independientemente de la demografía o nivel de desarrollo económico de la misma. Este dato es aún más significativo teniendo presente que alguno de los medicamentos estudiados se dispensan en atención primaria hace escasamente dos años y que se encuentran registrados hace apenas una década.

Gráfico 2.34.

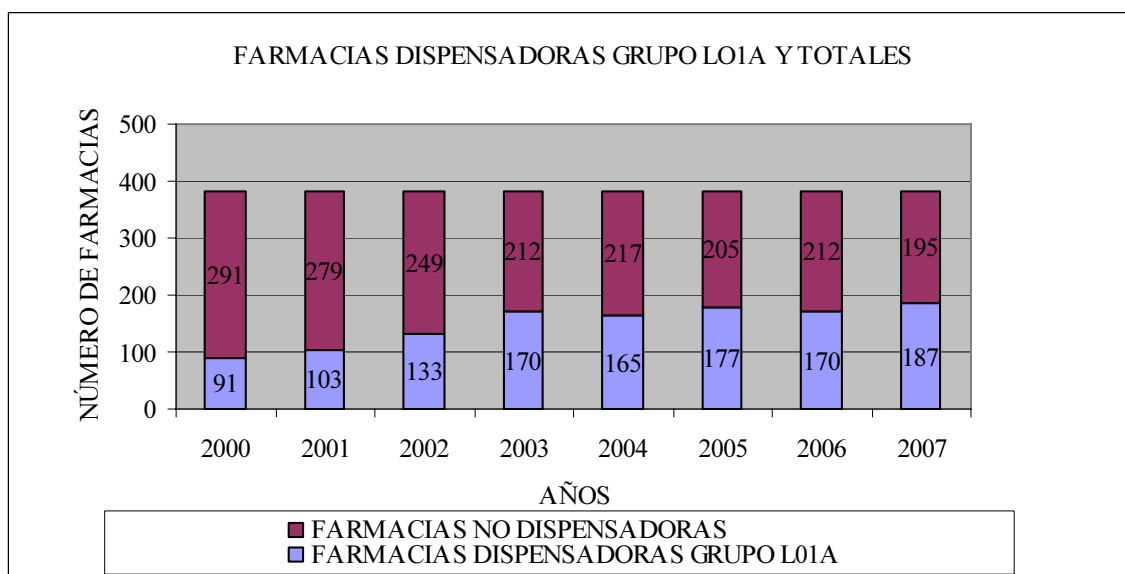
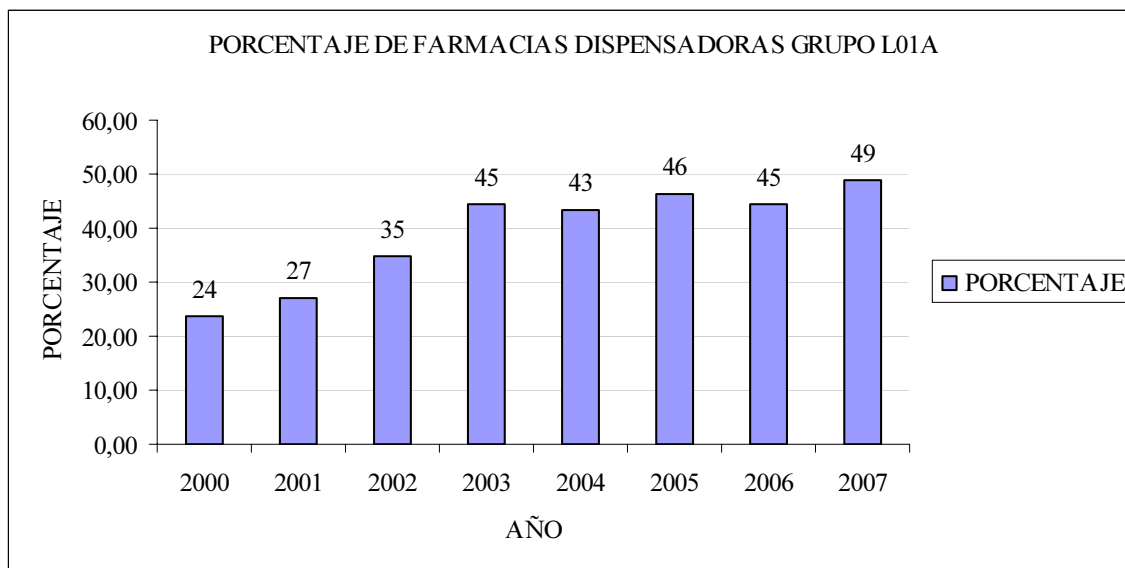


Gráfico 2.35.



Respecto al perfil poblacional de la provincia puede examinarse desde dos perspectivas:

- Áreas de Salud: En relación a las Áreas correspondientes al Mapa de Salud de Extremadura, en cuanto a las cuatro que corresponden a la provincia de Badajoz, se puede establecer la Tabla 2.18.:

Tabla 2.18.

| ÁREAS DE SALUD DE LA PROVINCIA DE BADAJOZ. AÑO 2005 | | | |
|--|---------------|-----------|---------------|
| ÁREAS DE SALUD | HABITANTES | FARMACIAS | HAB./FARMACIA |
| Badajoz | 264.346 (39%) | 135 (35%) | 1.958 |
| Don Benito - Villanueva | 141.337 (21%) | 94 (25%) | 1.504 |
| Llerena - Zafra | 106.850 (16%) | 70 (18%) | 1.526 |
| Mérida | 158.766 (24%) | 83 (22%) | 1.913 |
| Total provincial | 671.299 | 382 | 1.757 |

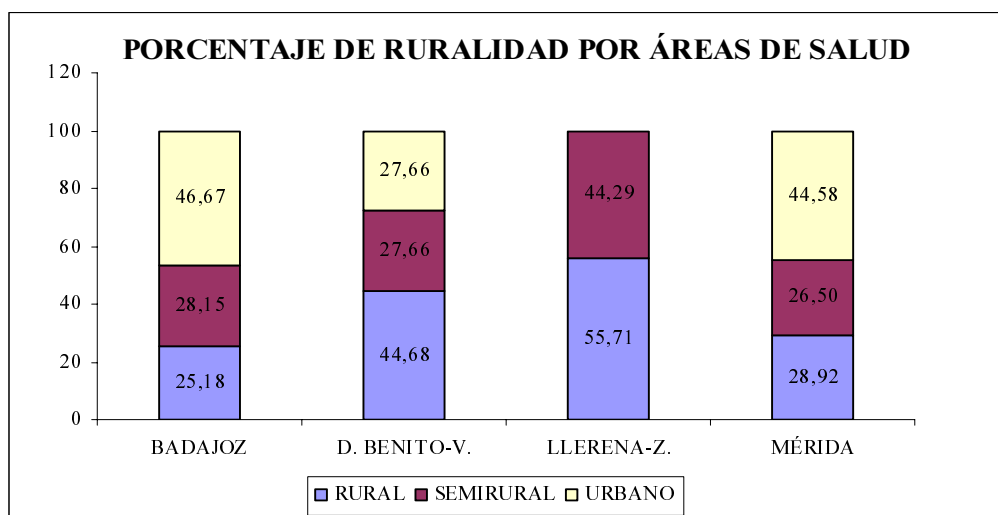
- Clasificación poblacional: Atendiendo a un criterio general respecto a la distribución poblacional, los municipios se clasifican en rurales, semirurales y urbanos, correspondiendo a poblaciones de hasta 3.000 habitantes, entre 3.000 y 20.000 y mayores de 20.000 habitantes respectivamente. Esta tipificación, por otra parte, coincide aproximadamente con el establecimiento tipo de hasta una oficina de farmacia, entre dos y diez, y localidades que disponen de más de diez establecimientos, como se observa en la Tabla 2.19.:

Tabla 2.19.

| CLASIFICACIÓN POBLACIONAL. PROVINCIA DE BADAJOZ. AÑO 2005 | | | |
|--|---------------|-----------|---------------|
| ZONAS | HABITANTES | FARMACIAS | HAB./FARMACIA |
| Zona I | 150.767 (23%) | 139 (36%) | 1.085 |
| Zona II | 236.430 (35%) | 117 (31%) | 2.021 |
| Zona III | 284.102 (42%) | 126 (33%) | 2.254 |
| Total provincial | 671.299 | 382 | 1.757 |

Analizando la población respecto a ambos criterios conjuntamente puede verse la siguiente distribución en la que de menor a mayor ruralidad quedan establecidas las Áreas de Salud de Badajoz, Mérida, D. Benito-Villanueva y Llerena-Zafra.

Gráfico 2.36.



Los fármacos objeto de estudio figuran en la Tabla 2.20. asociados conforme a su clasificación ATC en función de su estructura química y mecanismo de acción:

Tabla 2.20.

| CODSUBGRUPO | DESCRIPCION |
|-------------|---|
| L01AA | ANALOGOS DE MOSTAZAS NITROGENADAS (ANTINEOPLÁSICOS) |
| L01AB | ALQUIL SULFONATOS (ANTINEOPLÁSICOS) |
| L01AC | ETILENO IMINAS (ANTINEOPLÁSICOS) |
| L01AD | NITROSOUREAS (ANTINEOPLÁSICOS) |
| L01AG | EPOXIDOS (ANTINEOPLÁSICOS) |
| L01AX | OTROS ALQUILANTES (ANTINEOPLÁSICOS) |

A continuación la Tabla 2.21. detalla las especialidades farmacéuticas correspondientes dispensadas en el periodo 2000-2007, con sus principios activos, código ATC, PVP y fechas de autorización:

Tabla 2.21.

| CN | NOMBRE | PRINCIPIO ACTIVO | CÓDIGO ATC | PVP | AUTORIZACIÓN |
|--------|--|------------------|------------|---------|--------------|
| 762955 | GENOXAL 50 MG 20 GRAGEAS | CICLOFOSFAMIDA | L01AA | 2,7 | 1959 |
| 779470 | LEUKERAN 2 MG 50 COMPRIMIDOS | CLORAMBUCILO | L01AA | 3,37 | 1959 |
| 779363 | LEUKERAN 2 MG 100 COMPRIMIDOS | CLORAMBUCILO | L01AA | 3,59 | 1959 |
| 941476 | MELFALAN GLAXOSMITHKLINE 2 MG 50 COMP. | MELFALAN | L01AA | 5,09 | 1965 |
| 917575 | BUSULFANO ALLEN 2 MG 100 COMPRIMIDOS | BUSULFANO | L01AB | 11,86 | 1960 |
| 658450 | TEMODAL 5 MG 5 CÁPSULAS | TEMOZOLOMIDA | L01AX | 33,72 | 1999 |
| 658419 | TEMODAL 20 MG 5 CÁPSULAS | TEMOZOLOMIDA | L01AX | 134,88 | 1999 |
| 658393 | TEMODAL 20 MG 20 CÁPSULAS | TEMOZOLOMIDA | L01AX | 406,1 | 1999 |
| 754010 | TEMODAL 100 MG 5 CÁPSULAS | TEMOZOLOMIDA | L01AX | 495,94 | 1999 |
| 754648 | TEMODAL 250 MG 5 CÁPSULAS | TEMOZOLOMIDA | L01AX | 1169,81 | 1999 |
| 754531 | TEMODAL 100 MG 20 CÁPSULAS | TEMOZOLOMIDA | L01AX | 1843,69 | 1999 |

Como puede apreciarse en la columna “autorización” el grupo es sumamente heterogéneo con relación a este concepto, ya que cuarenta años separan la primera comercialización de la última, y la comparación con la tabla anterior habla de las oleadas de puesta en el mercado de estos agentes, coincidiendo con el descubrimiento de nuevas estructuras químicas de agentes alquilantes.

La columna “precio” es aún más heterogénea, sugiriendo importantes diferencias en el aspecto económico, respecto a toda la tabla y aún dentro de las distintas presentaciones de un mismo principio activo, como quedará reflejado en el estudio económico posterior.

Finalmente también llama la atención el amplio abanico de posibilidades de dosificación del principio activo temozolomida, en relación 1:50 entre su mínimo y máximo de dosis.

DISPENSACIÓN DE ENVASES GRUPO L01A.

En primer lugar se presentan los gráficos correspondientes al número de envases totales dispensados, así como desglosados por códigos nacionales, los cuales se han indicado anteriormente.

Gráfico 2.37.

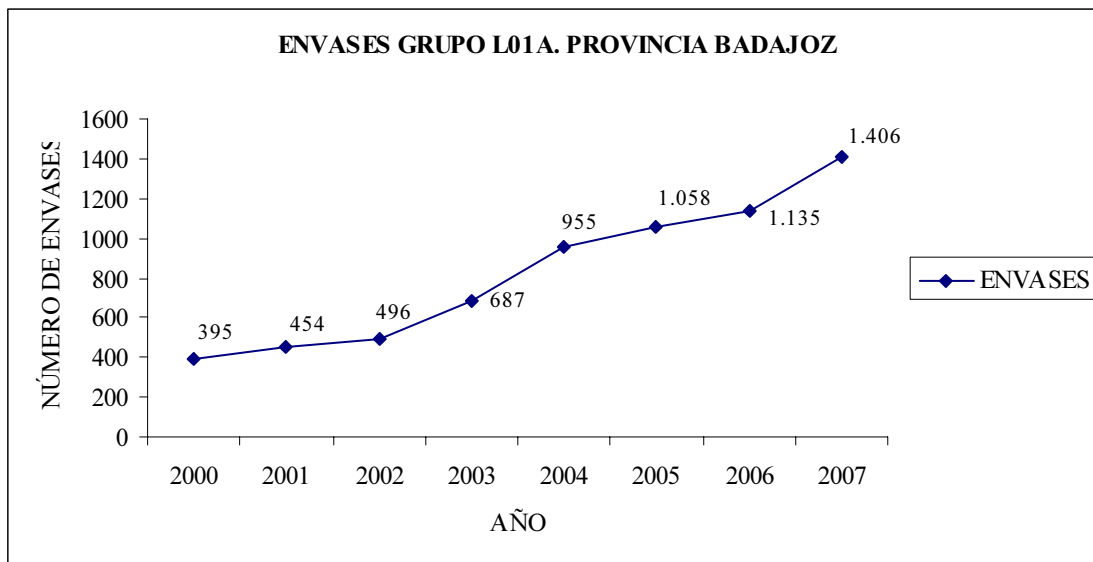


Gráfico 2.38. GENOXAL 50 MG 20 GRAGEAS

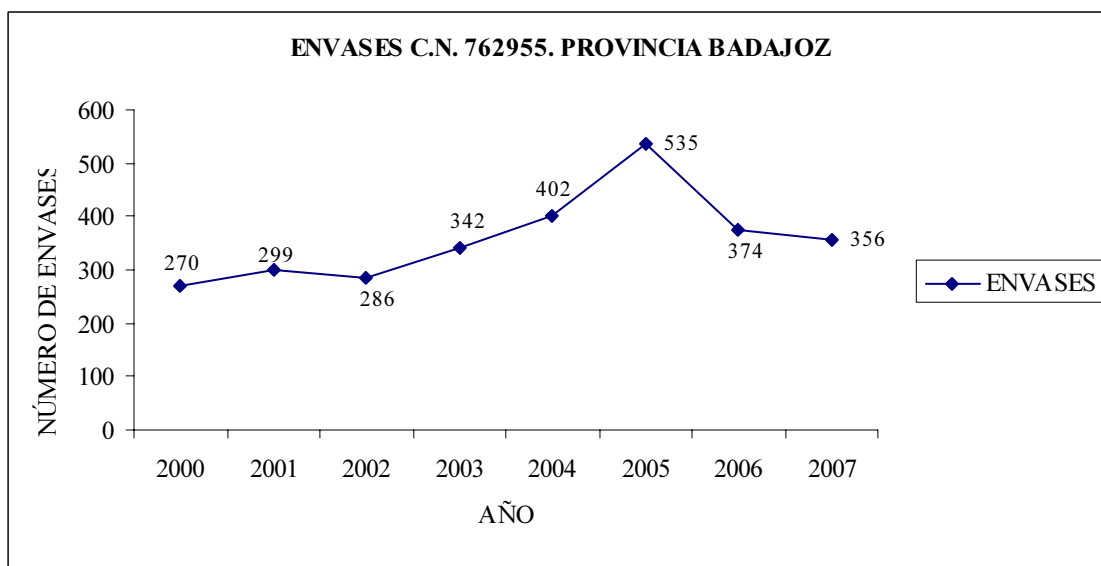


Gráfico 2.39. LEUKERAN 2 MG 50 COMPRIMIDOS

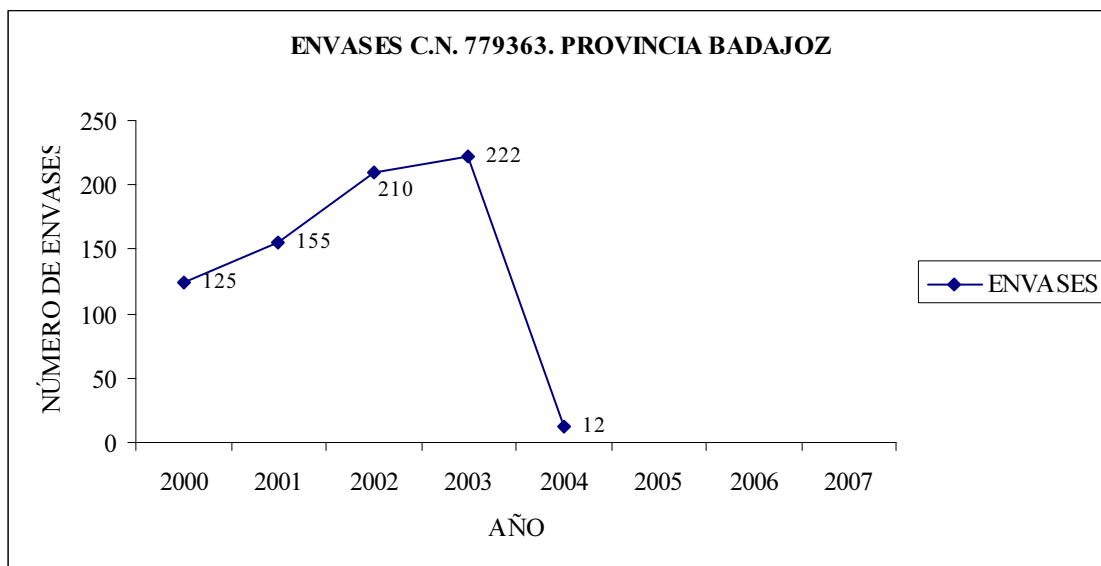


Gráfico 2.40. LEUKERAN 2 MG 100 COMPRIMIDOS

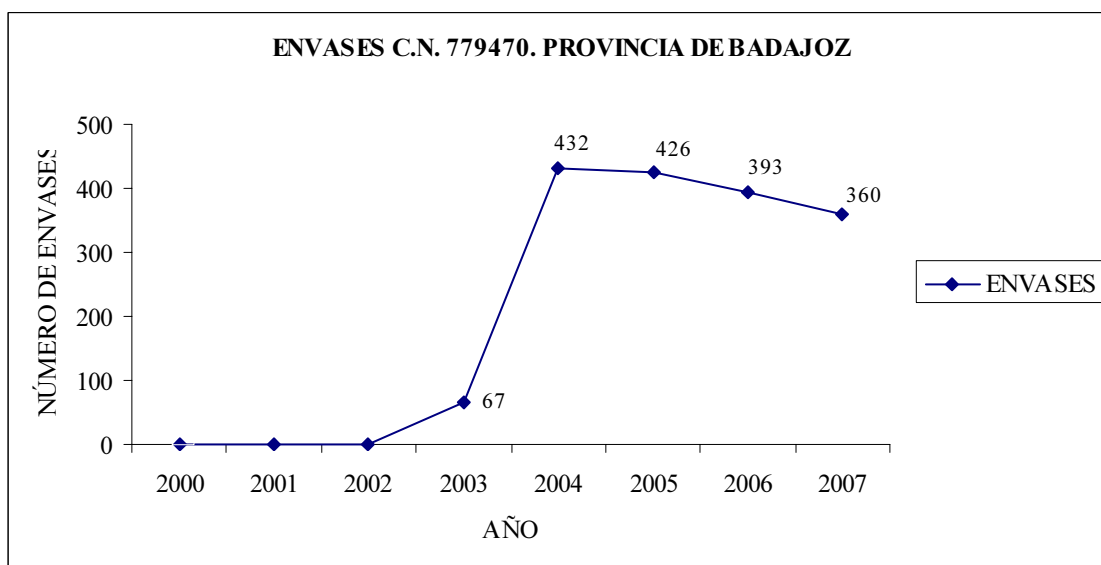


Gráfico 2.41. MELFALAN GLAXOSMITHKLINE 2 MG 50 COMPRIMIDOS

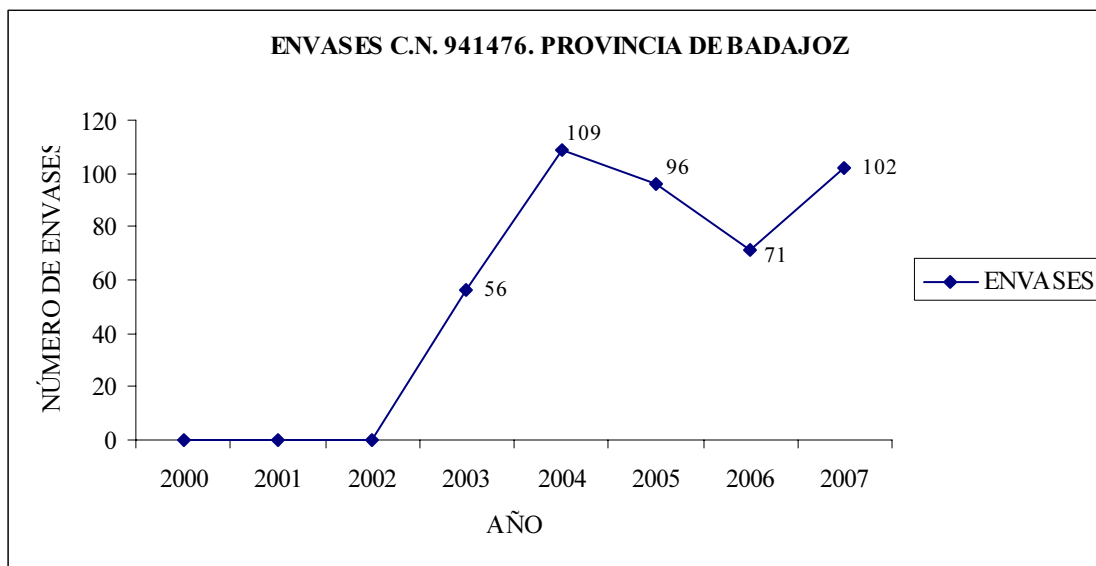


Gráfico 2.42. BUSULFANO ALLEN 2 MG 100 COMPRIMIDOS

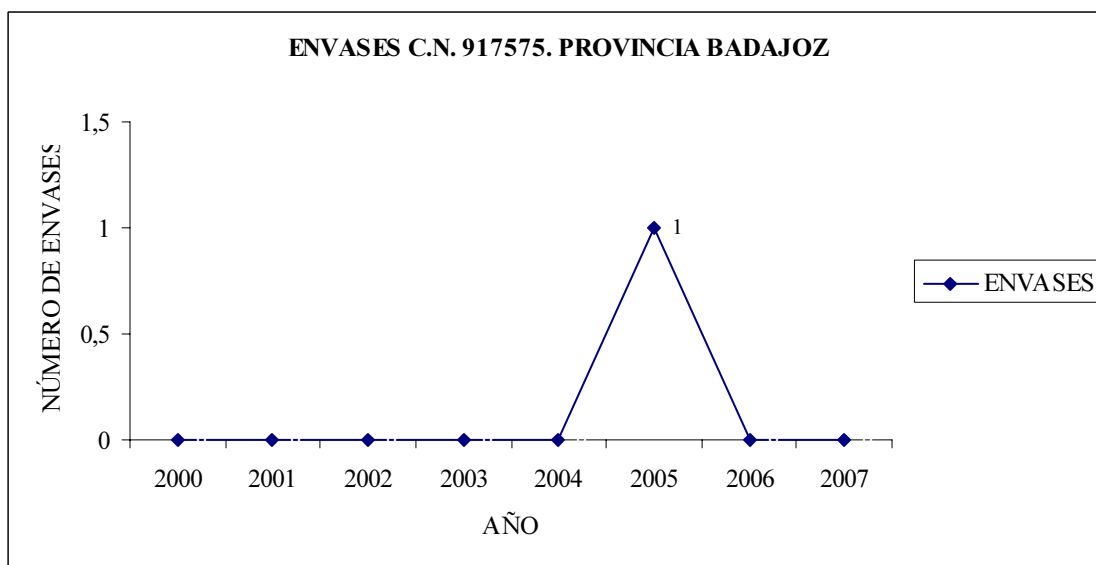


Gráfico 2.43. TEMODAL 20 MG 20 CÁPSULAS

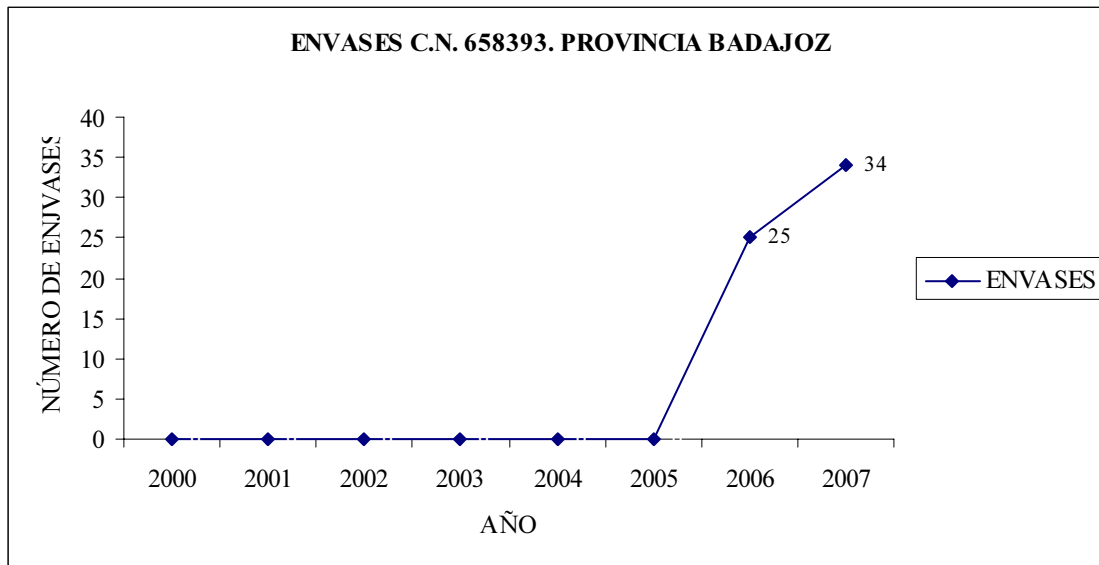


Gráfico 2.44. TEMODAL 20 MG 5 CÁPSULAS

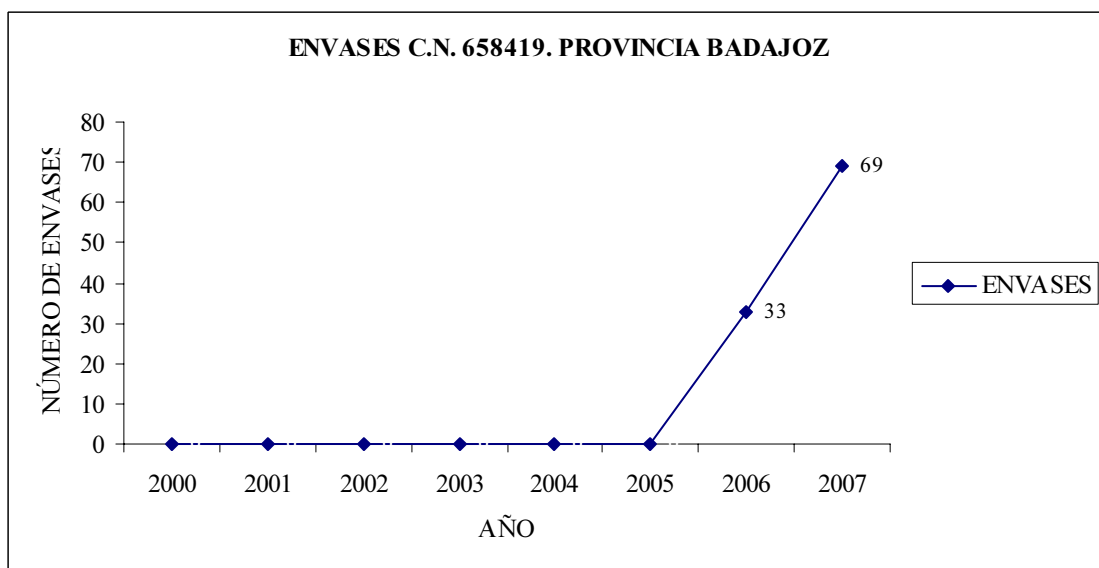


Gráfico 2.45. TEMODAL 5 MG 5 CÁPSULAS

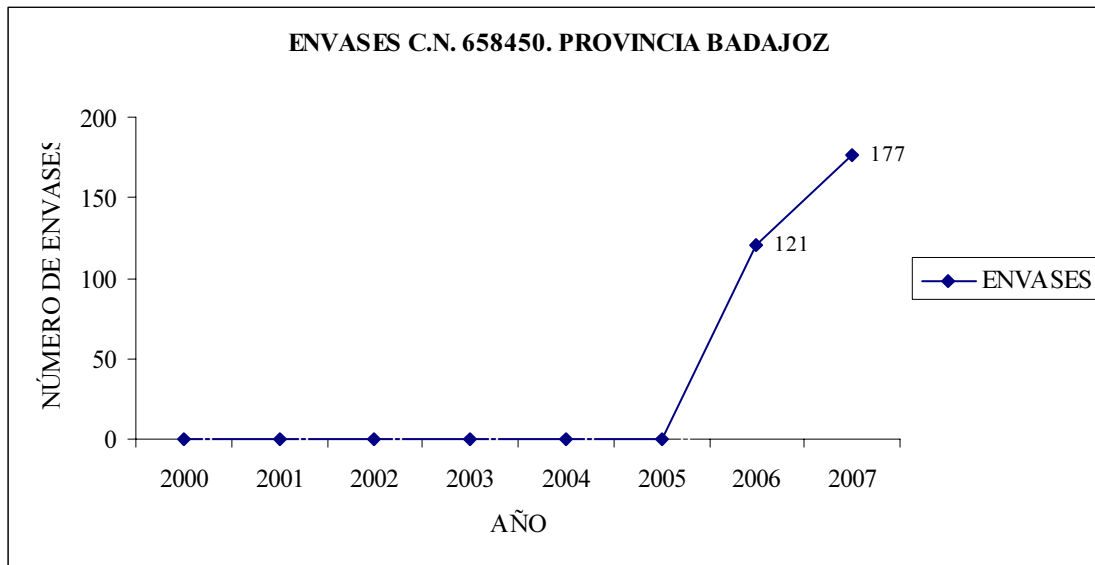


Gráfico 2.46. TEMODAL 100 MG 5 CÁPSULAS

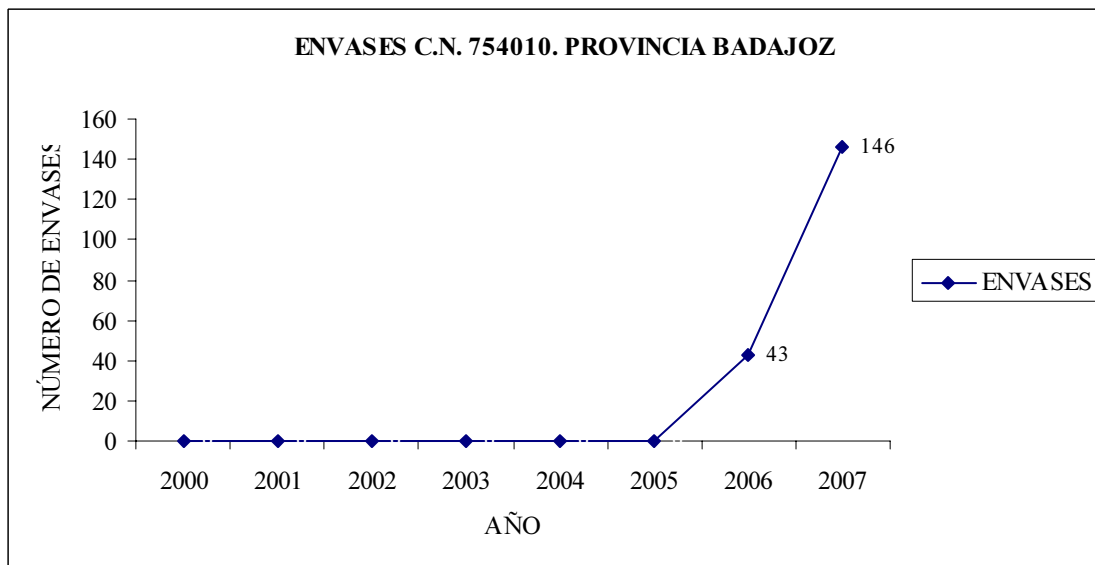


Gráfico 2.47. TEMODAL 250 MG 5 CÁPSULAS

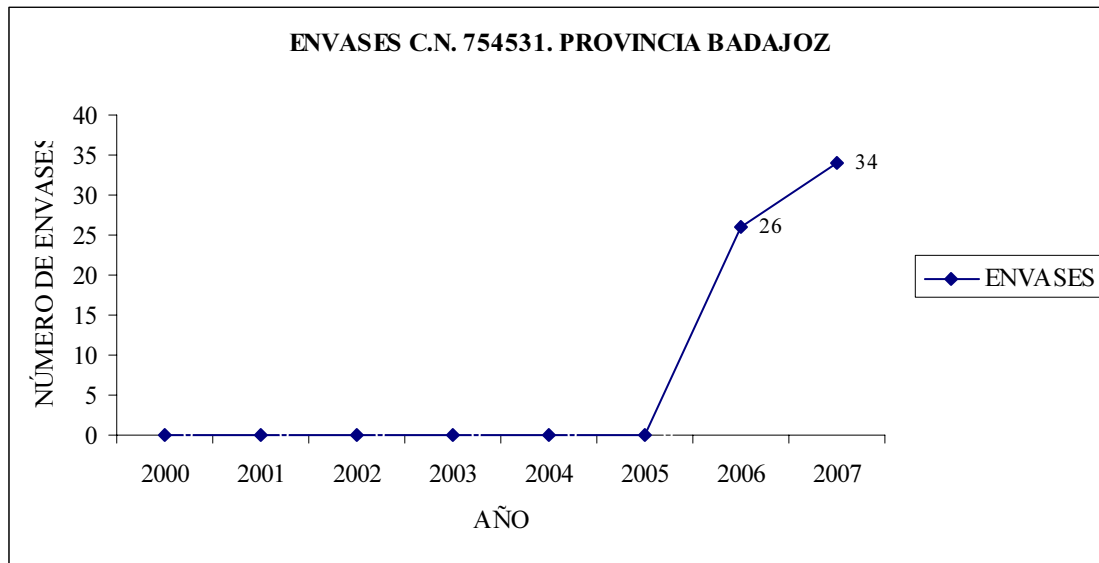
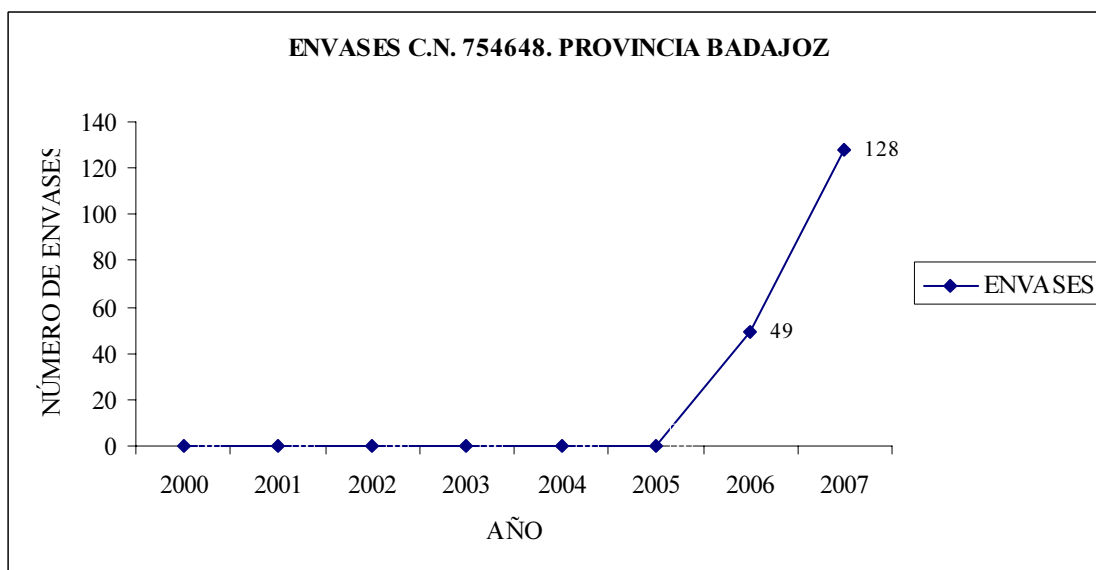


Gráfico 2.48. TEMODAL 100 MG 20 CÁPSULAS



Para poder establecer comparaciones entre Áreas de Salud y zonas poblacionales, los perfiles de envases de principio activo se muestran expresados en Tasas por 10^5 habitantes, según se muestra a continuación:

Gráfico 2.49.

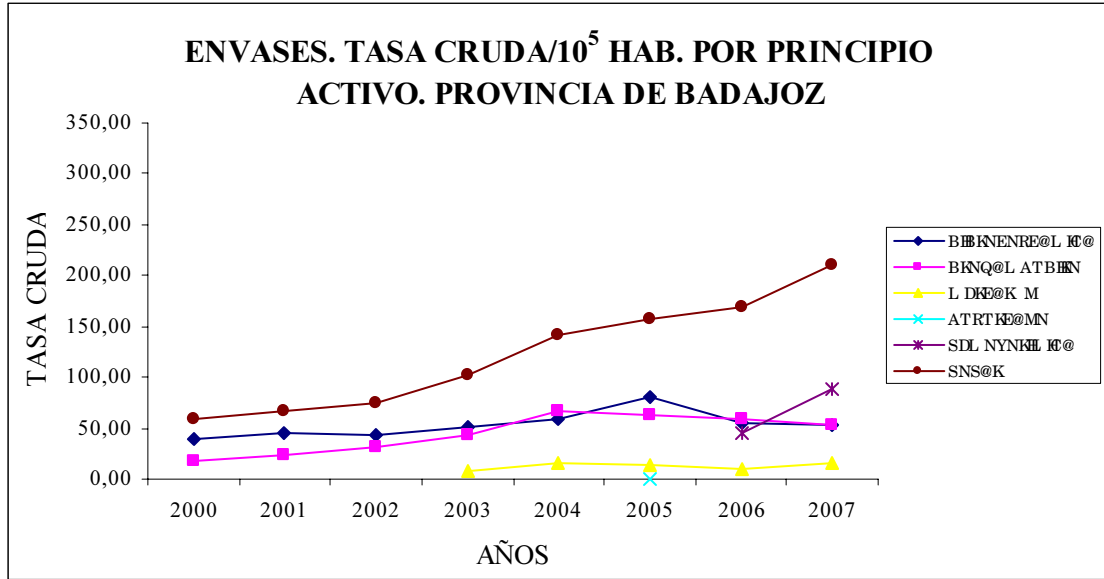


Gráfico 2.50.

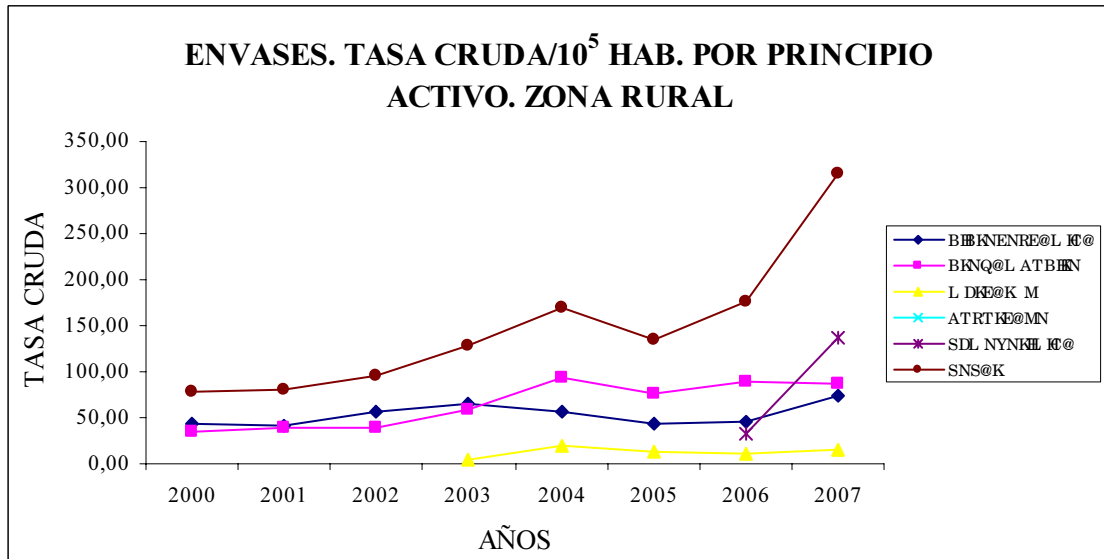


Gráfico 2.51.

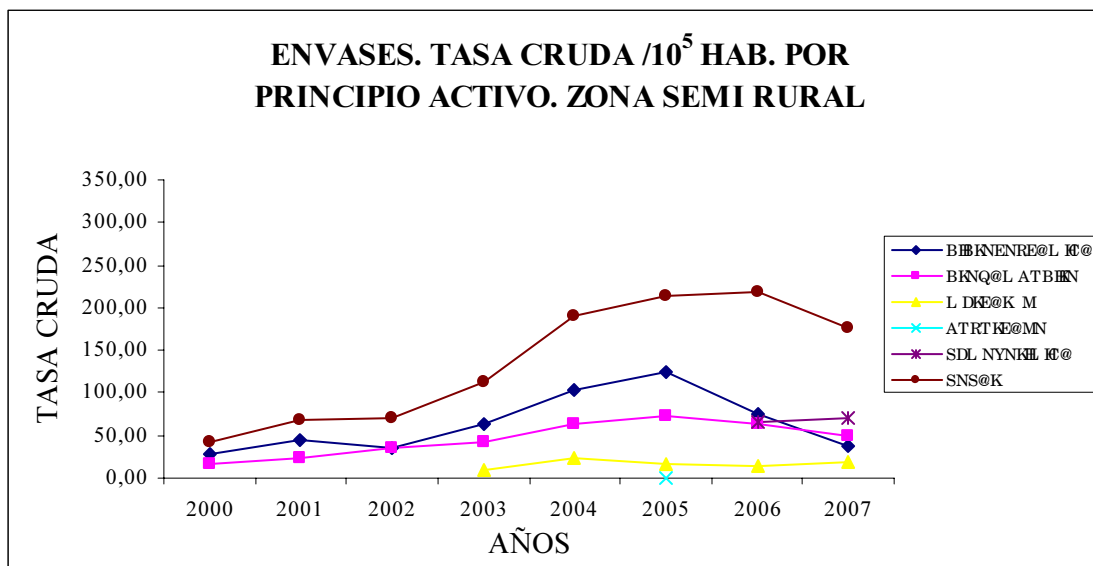


Gráfico 2.52.

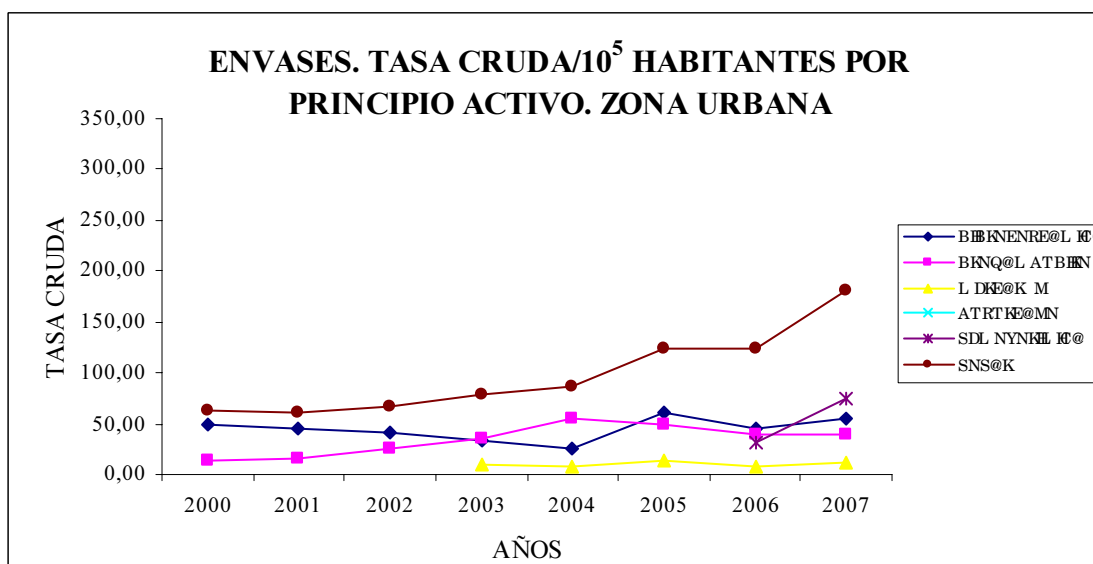


Gráfico 2.53.

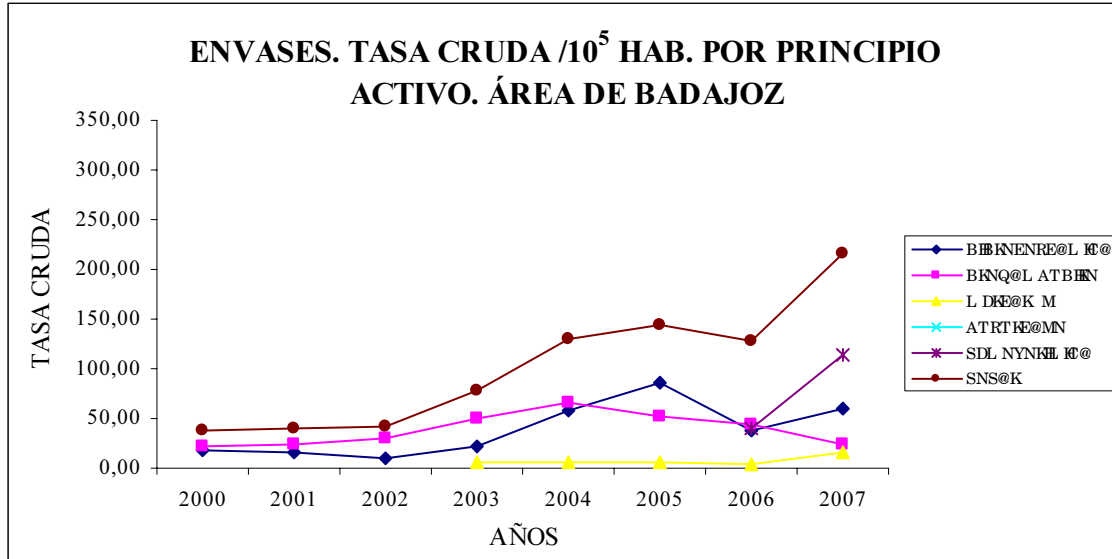


Gráfico 2.54.

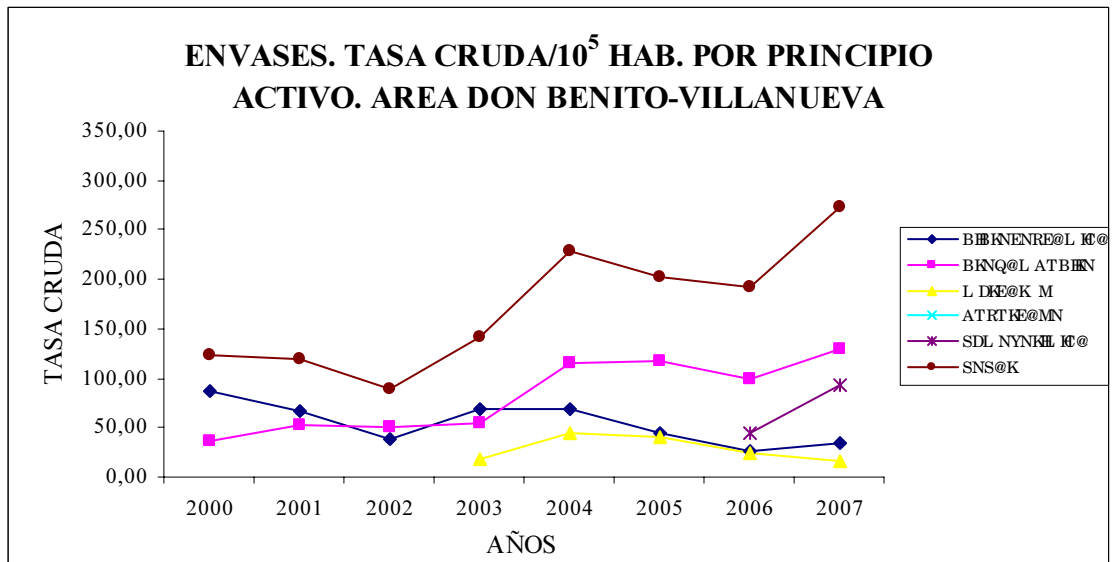


Gráfico 2.55.

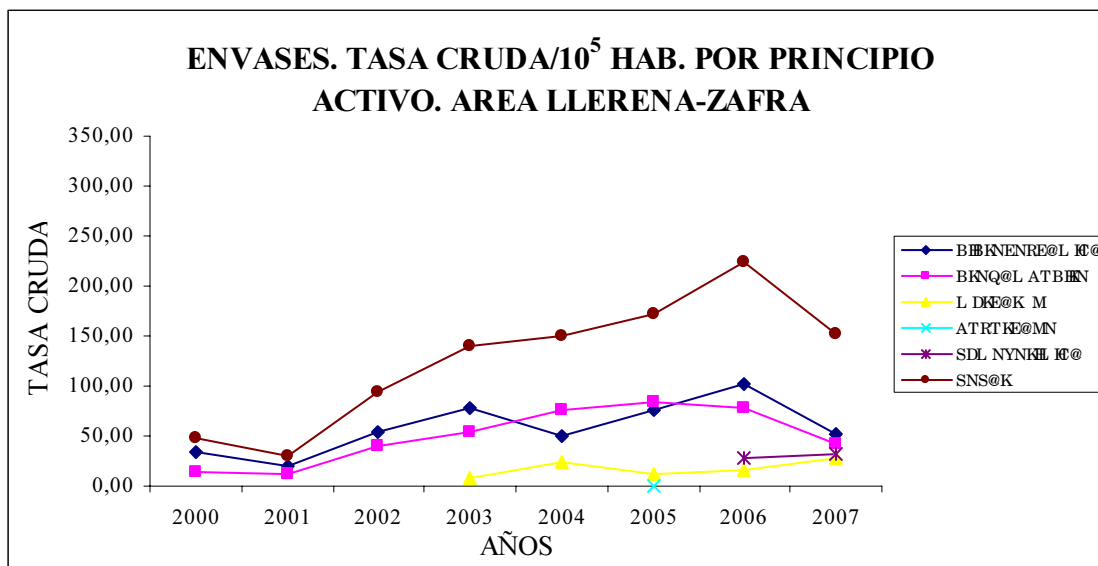
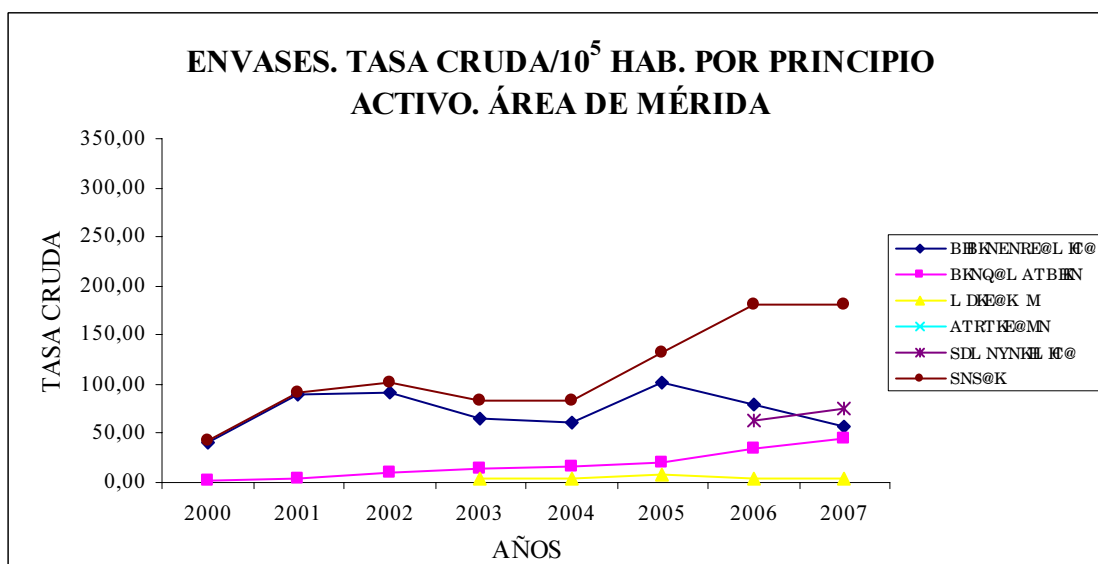


Gráfico 2.56.



DISPENSACIÓN POR mg DE PRINCIPIO ACTIVO. GRUPO L01A

A continuación se presentan los gráficos correspondientes a la dispensación de las tasas crudas de miligramos por 10⁵ habitantes de cada principio activo, en el total provincial y por zona poblacional y Área de Salud descrita.

Gráfico 2.57.

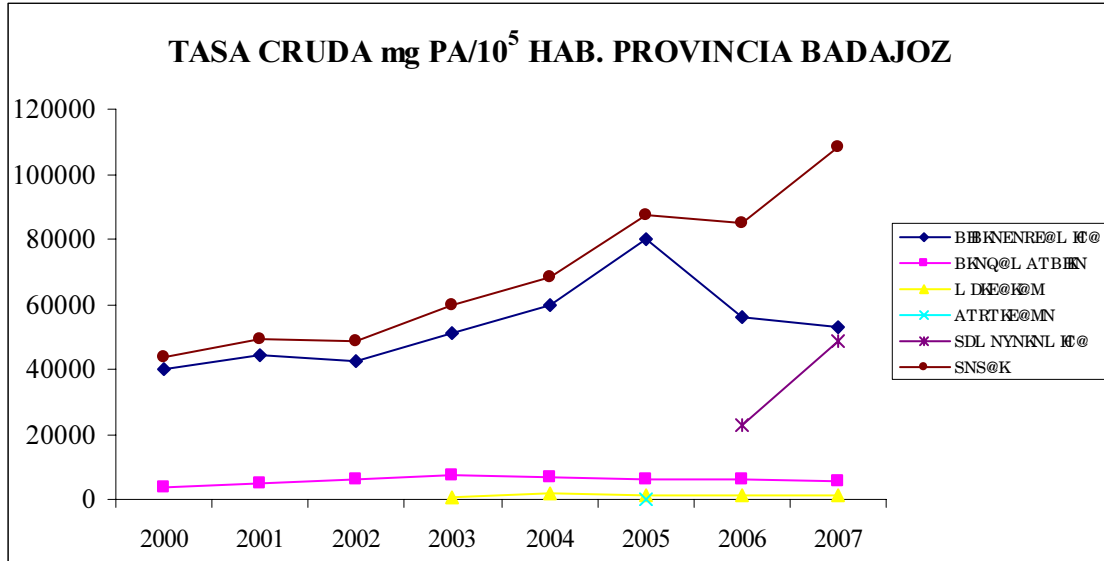


Gráfico 2.58.

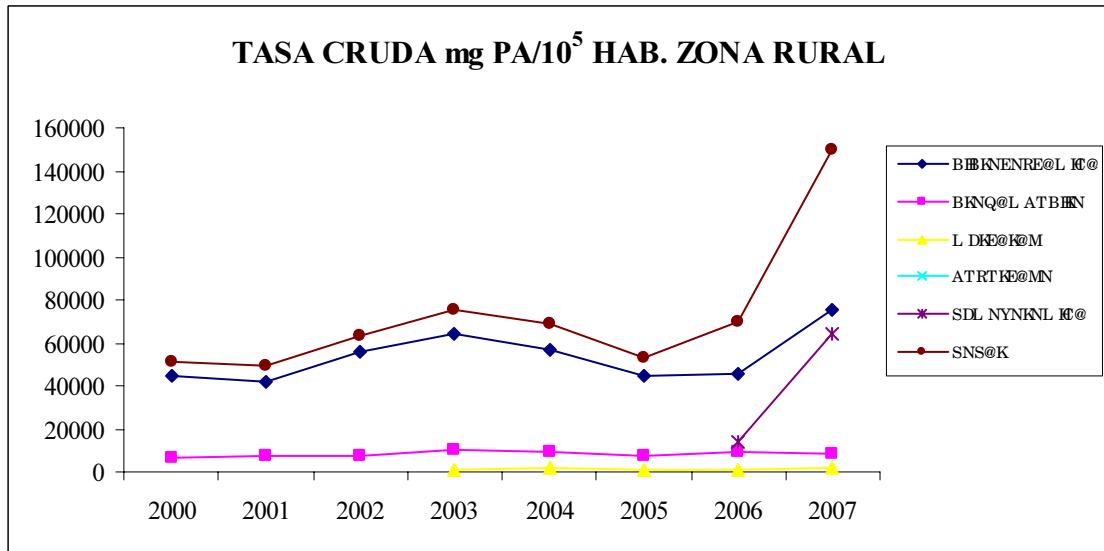


Gráfico 2.59.

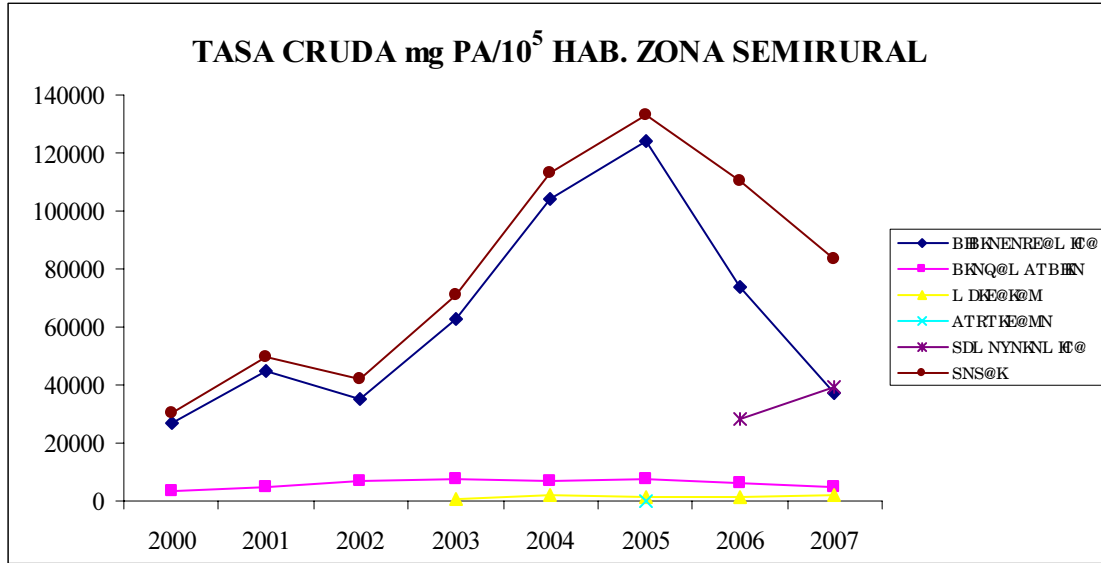


Gráfico 2.60.

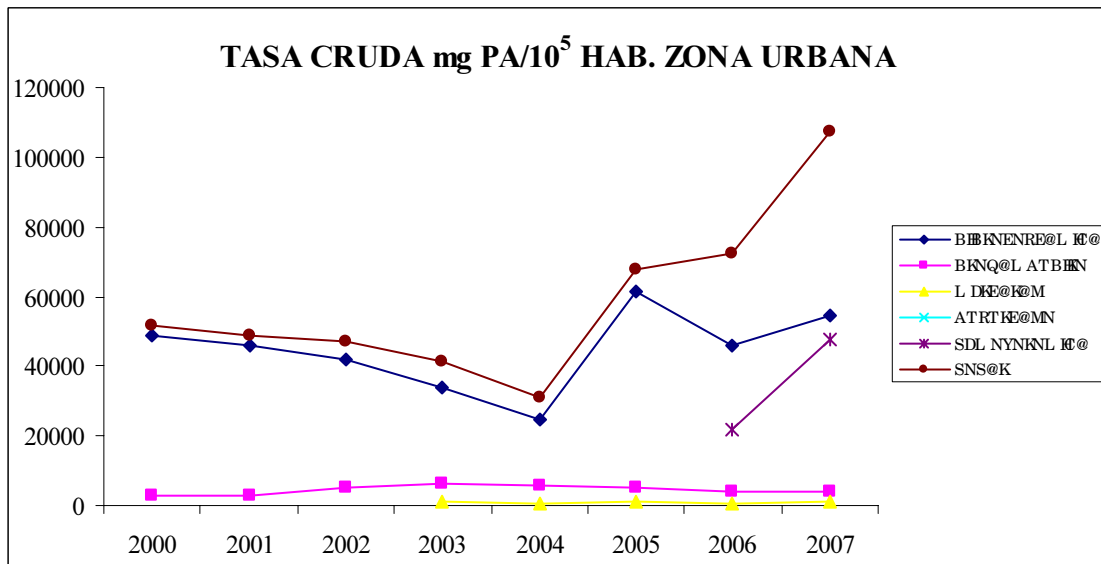


Gráfico 2.61.

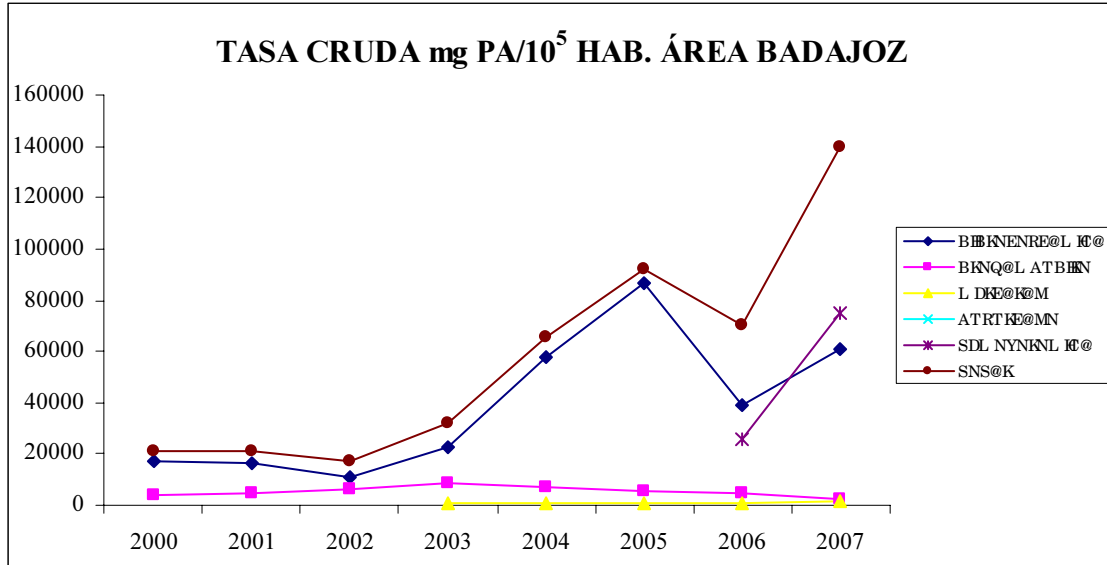


Gráfico 2.62.

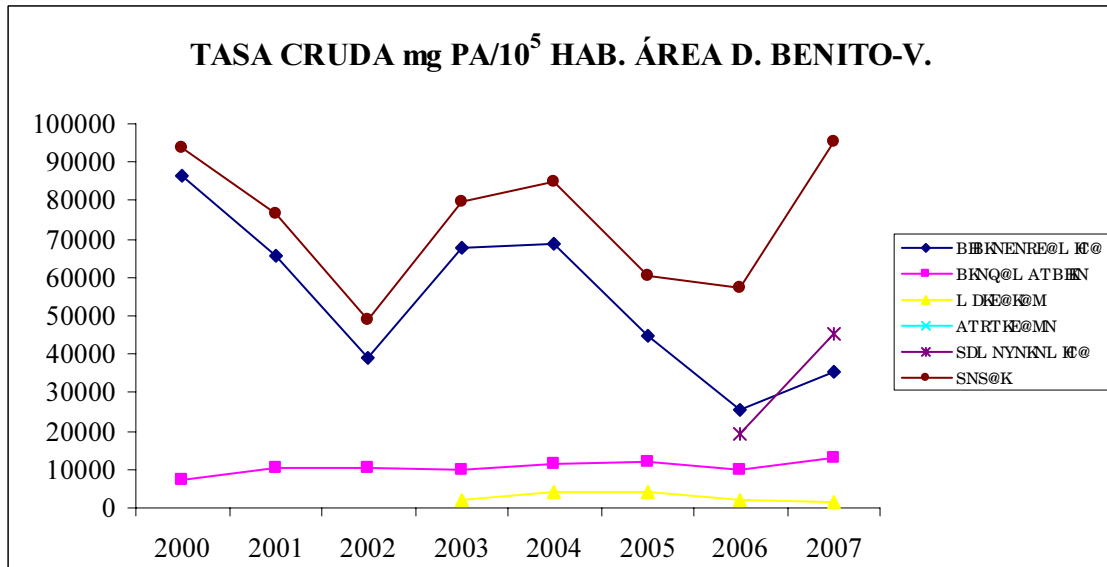


Gráfico 2.63.

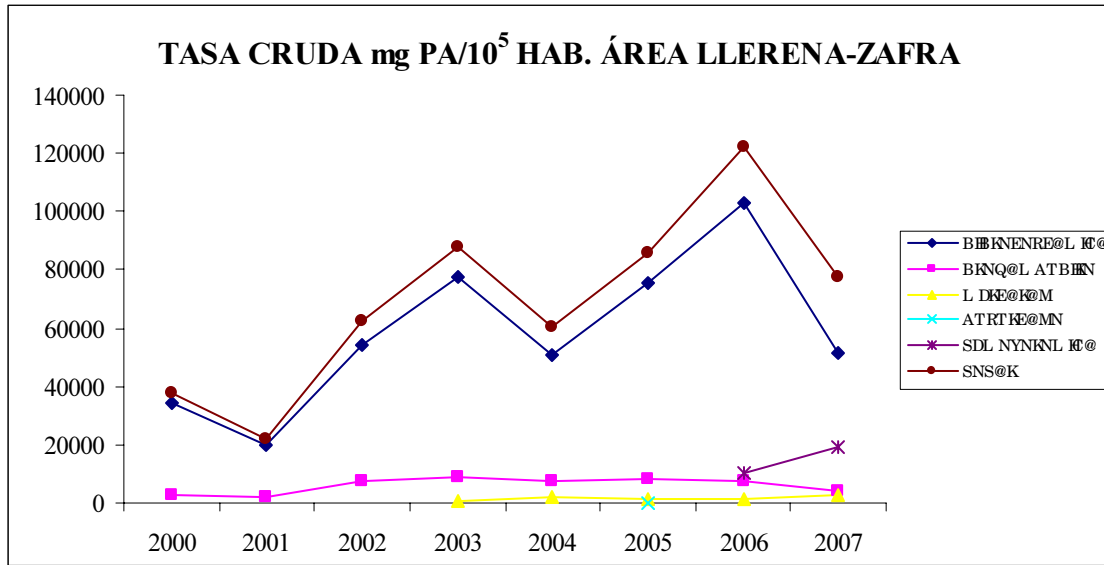
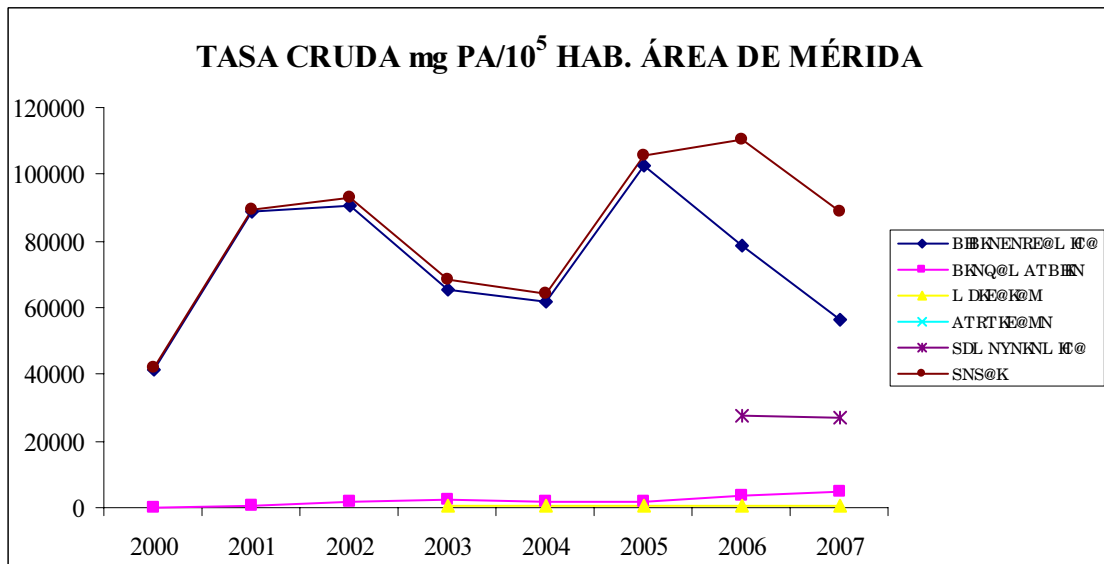


Gráfico 2.64.



Para facilitar el estudio, se han calculado las razones de tasas crudas en mg de cada principio activo, considerando la unidad la cifra que presenta el total provincial. Se expone la tabla y gráfico comprensivo de lo anterior, referidos a zonas poblacionales y Áreas de Salud.

Tabla 2.22.

| DESCRIPCIÓN | PROVINCIA | RURAL | SEMIRURAL | URBANO |
|----------------|-----------|-------|-----------|--------|
| CICLOFOSFAMIDA | 1 | 1,00 | 1,19 | 0,84 |
| CLORAMBUCILO | 1 | 1,45 | 1,01 | 0,75 |
| MELFALAN | 1 | 1,03 | 1,30 | 0,74 |
| BUSULFANO | 1 | 0,00 | 2,84 | 0,00 |
| TEMOZOLOMIDA | 1 | 1,11 | 0,95 | 0,98 |
| TOTAL | 1 | 1,06 | 1,15 | 0,85 |

Gráfico 2.65.

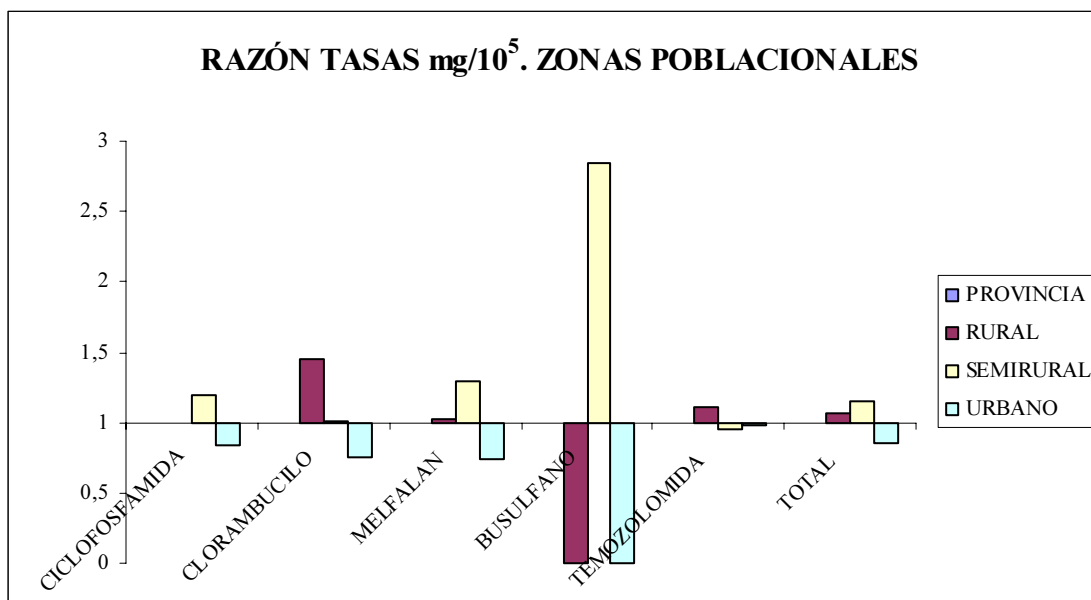
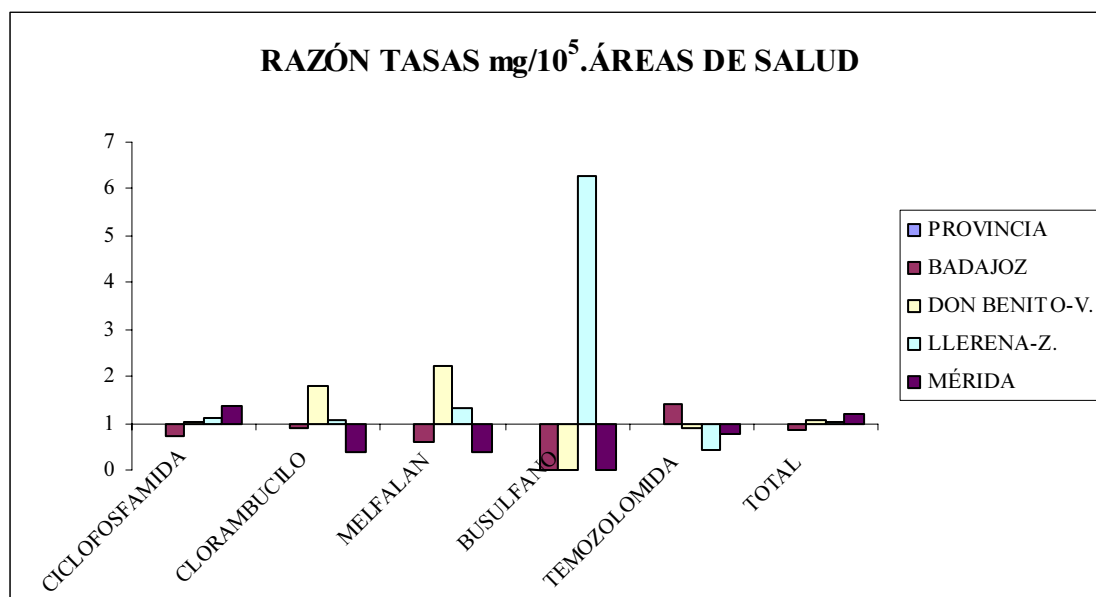


Tabla 2.23.

| DESCRIPCIÓN | PROVINCIA | ÁREA BADAJOZ | ÁREA D. BENITO | ÁREA LLERENA | ÁREA MÉRIDA |
|----------------|-----------|--------------|----------------|--------------|-------------|
| CICLOFOSFAMIDA | 1 | 0,73 | 1,01 | 1,09 | 1,37 |
| CLORAMBUCILO | 1 | 0,92 | 1,81 | 1,07 | 0,37 |
| MELFALAN | 1 | 0,59 | 2,20 | 1,33 | 0,40 |
| BUSULFANO | 1 | 0,00 | 0,00 | 6,28 | 0,00 |
| TEMOZOLOMIDA | 1 | 1,42 | 0,91 | 0,41 | 0,77 |
| TOTAL | 1 | 0,83 | 1,08 | 1,01 | 1,20 |

Gráfico 2.66.



ESTUDIO ECONÓMICO

Con anterioridad, Tabla 2.21., se indicaron los datos correspondientes al PVP actual (septiembre 2008) de las presentaciones dispensadas del grupo L01A estudiado.

A continuación se muestra la evolución de precios en euros que ha tenido cada una de las especialidades descritas, como consecuencia de las diversas medidas de contención del gasto en medicamentos promulgadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Tabla 2.24.

EVOLUCIÓN DE PVP DE ESPECIALIDADES GRUPO L01A DISPENSADAS. PERIODO 2000-2007

| CÓDIGO | DESCRIPCIÓN | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|--------|--------------------------|------|------|------|------|------|-------|---------|---------|
| 762955 | GENOXAL 50 MG 20 GRAG. | 2,76 | 2,76 | 2,76 | 5,52 | 5,52 | 2,73 | 2,70 | 2,70 |
| 779363 | LEUKERAN 2 MG 100 COMP. | 3,67 | 3,67 | 3,67 | 3,67 | 3,67 | | | |
| 779470 | LEUKERAN 2 MG 50 COMP. | | | | 3,67 | 3,67 | 3,47 | 3,37 | 3,37 |
| 941476 | MELFALAN 2 MG 50 COMP. | | | | 5,55 | 5,55 | 5,26 | 5,09 | 5,09 |
| 917575 | BUSULFANO 2 MG 100 COMP. | | | | | | 12,23 | | |
| 658393 | TEMODAL 20 MG 20 CAP. | | | | | | | 406,10 | 406,10 |
| 658419 | TEMODAL 20 MG 5 CAP. | | | | | | | 134,88 | 134,88 |
| 658450 | TEMODAL 5 MG 5 CAP. | | | | | | | 33,72 | 33,72 |
| 754010 | TEMODAL 100 MG 5 CAP. | | | | | | | 495,94 | 495,94 |
| 754531 | TEMODAL 100 MG 20 CAP. | | | | | | | 1843,69 | 1843,69 |
| 754648 | TEMODAL 250 MG 5 CAP. | | | | | | | 1169,81 | 1169,81 |

Se han establecido en base a las correspondientes tablas de tasas crudas de PVP por 10⁵ habitantes que figuran en el Anexo 2, las dos tablas y gráficos de razones de

tasas. No se muestran en esta ocasión los gráficos que reflejan el gasto para el periodo 2000-2007, al no ser ilustrativos, puesto que la aparición en los dos últimos años del periodo estudiado de las presentaciones de Temodal impide una comparación gráfica ilustrativa debido a la enorme diferencia en PVP de la serie, que motiva se agolpen los valores del primer lustro en la abcisa de la representación.

Se muestran en las Tablas 2.25. y 2.26., con sus Gráficos 2.67. y 2.68., respectivamente las razones de tasas crudas de PVP por 10^5 habitantes distribuidos según la clasificación poblacional y por Áreas de Salud.

Tabla 2.25.

| DESCRIPCIÓN | PROVINCIA | RURAL | SEMIRURAL | URBANO |
|----------------|-----------|-------|-----------|--------|
| CICLOFOSFAMIDA | 1 | 1,02 | 1,26 | 0,77 |
| CLORAMBUCILO | 1 | 1,44 | 1,01 | 0,76 |
| MELFALAN | 1 | 1,03 | 1,30 | 0,74 |
| BUSULFANO | 1 | 0,00 | 2,84 | 0,00 |
| TEMOZOLOMIDA | 1 | 1,12 | 0,96 | 0,97 |
| TOTAL | 1 | 1,12 | 0,97 | 0,96 |

Gráfico 2.67.

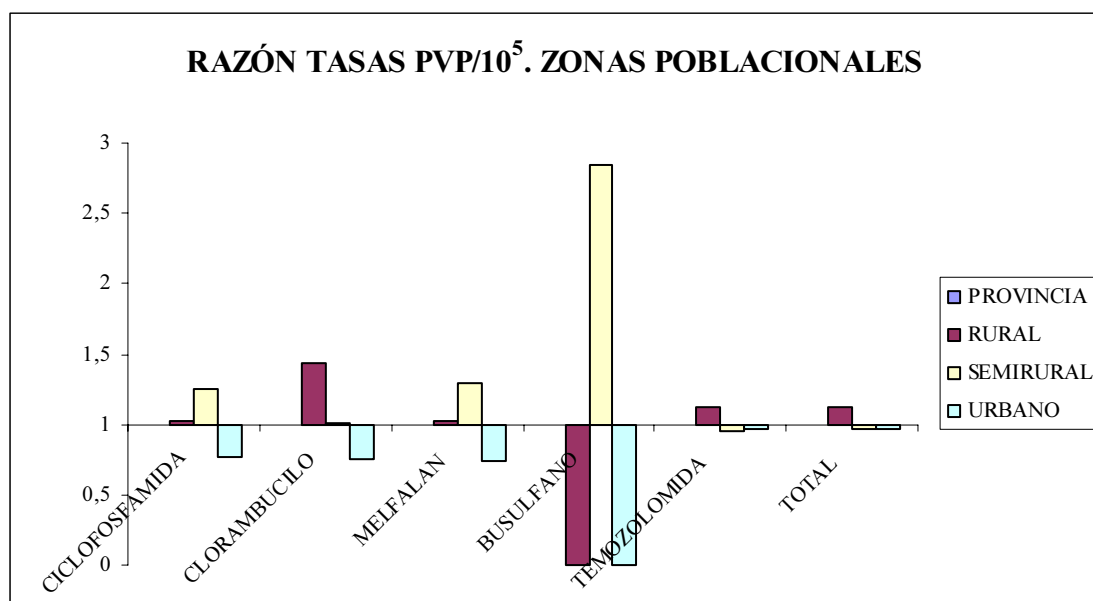
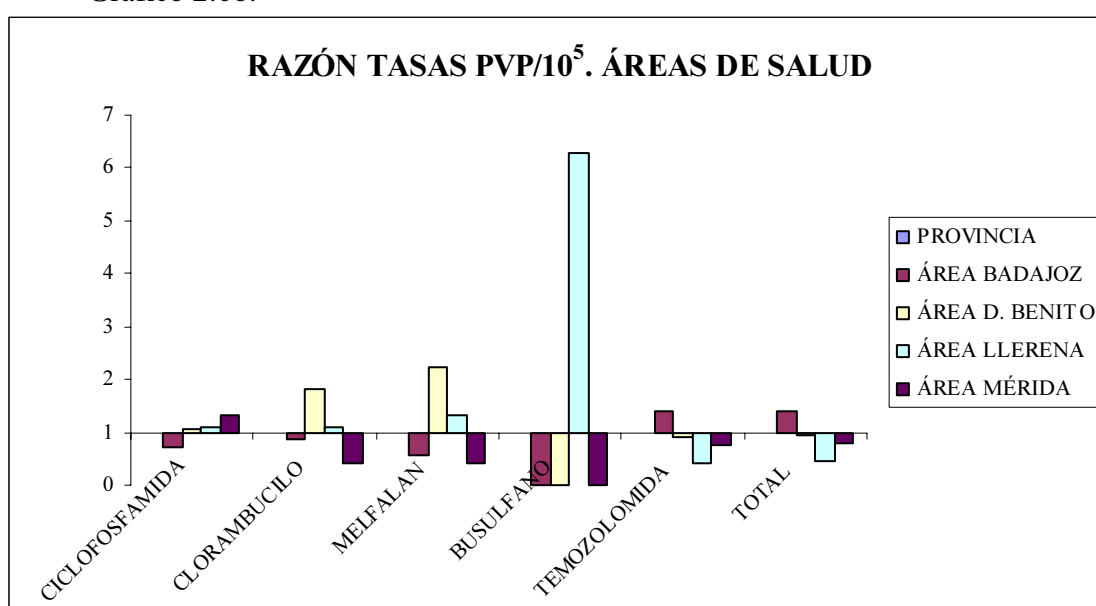


Tabla 2.26.

| DESCRIPCIÓN | PROVINCIA | ÁREA BADAJOZ | ÁREA D. BENITO | ÁREA LLERENA | ÁREA MÉRIDA |
|----------------|-----------|--------------|----------------|--------------|-------------|
| CICLOFOSFAMIDA | 1 | 0,73 | 1,06 | 1,11 | 1,33 |
| CLORAMBUCILO | 1 | 0,87 | 1,83 | 1,11 | 0,40 |
| MELFALAN | 1 | 0,58 | 2,22 | 1,33 | 0,40 |
| BUSULFANO | 1 | 0,00 | 0,00 | 6,28 | 0,00 |
| TEMOZOLOMIDA | 1 | 1,42 | 0,91 | 0,42 | 0,77 |
| TOTAL | 1 | 1,39 | 0,94 | 0,45 | 0,78 |

Grafico 2.68.



Respecto al gasto de este grupo por habitante, se pueden establecer las Tablas 2.27. y 2.28.:

Tabla 2.27.

| | PROVINCIA | ÁREA BADAJOZ | ÁREA D. BENITO | ÁREA LLERENA | ÁREA MÉRIDA |
|-----------------------|-----------|--------------|----------------|--------------|-------------|
| RAZÓN GASTO/HAB. 2007 | 1 | 1,53 | 0,96 | 0,40 | 0,57 |

Tabla 2.28.

| | PROVINCIA | ZONA RURAL | ZONA SEMIRURAL | ZONA URBANA |
|-----------------------|-----------|------------|----------------|-------------|
| RAZÓN GASTO/HAB. 2007 | 1 | 1,34 | 0,83 | 0,98 |

Acerca del comportamiento general de la serie, se pueden establecer los Gráficos 2.69. y 2.70. que engloban a las recetas totales de la provincia y a las correspondientes

al grupo L01A, así como los Gráficos 2.71. y 2.72. que incluyen el valor de PVP del total de las recetas dispensadas en la provincia y el PVP del grupo estudiado.

Gráfico 2.69.

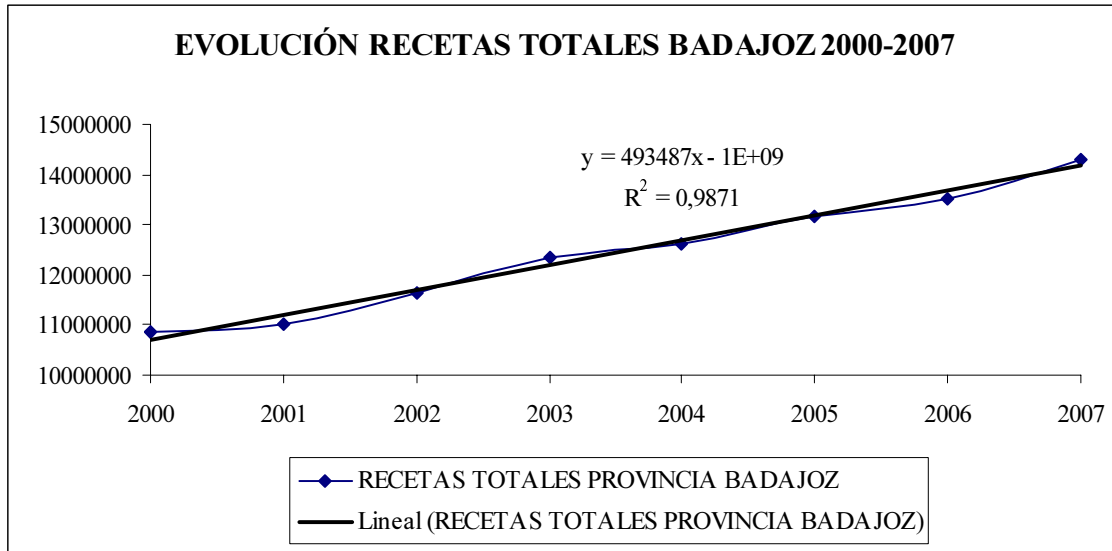


Gráfico 2.70.

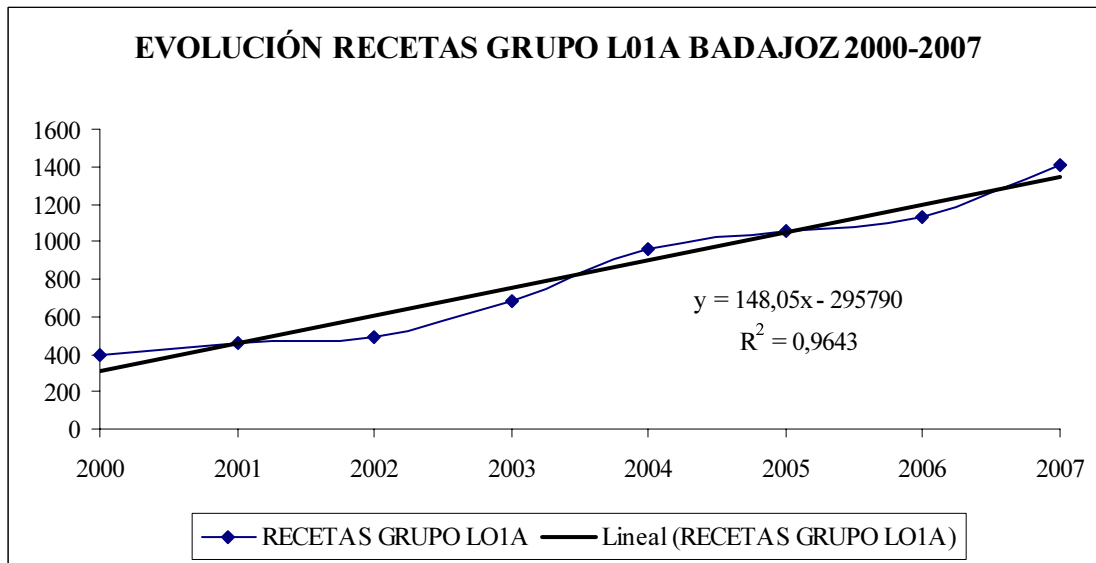


Gráfico 2.71.

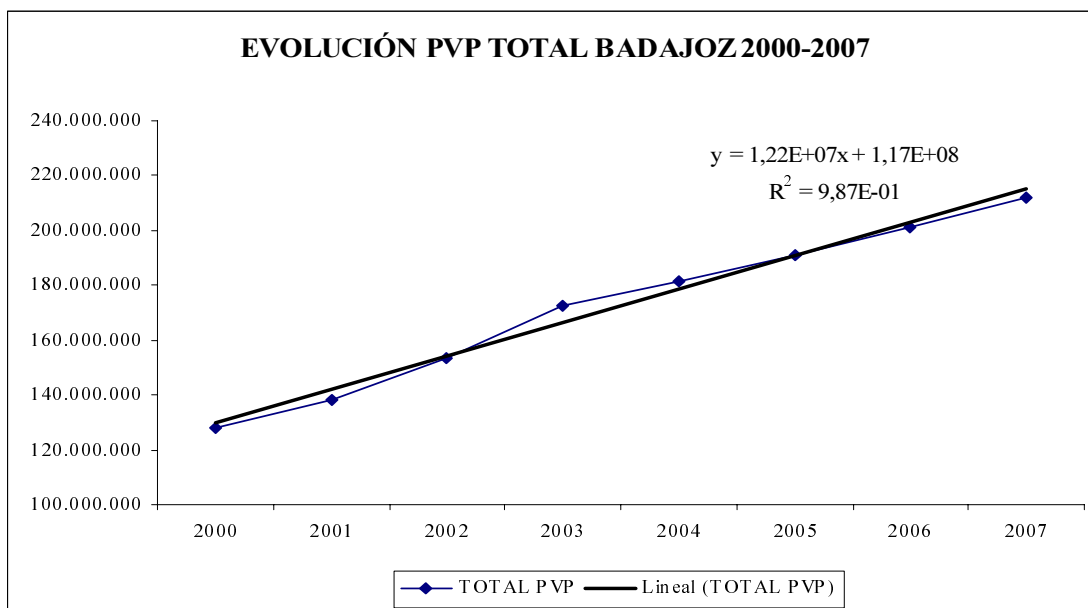
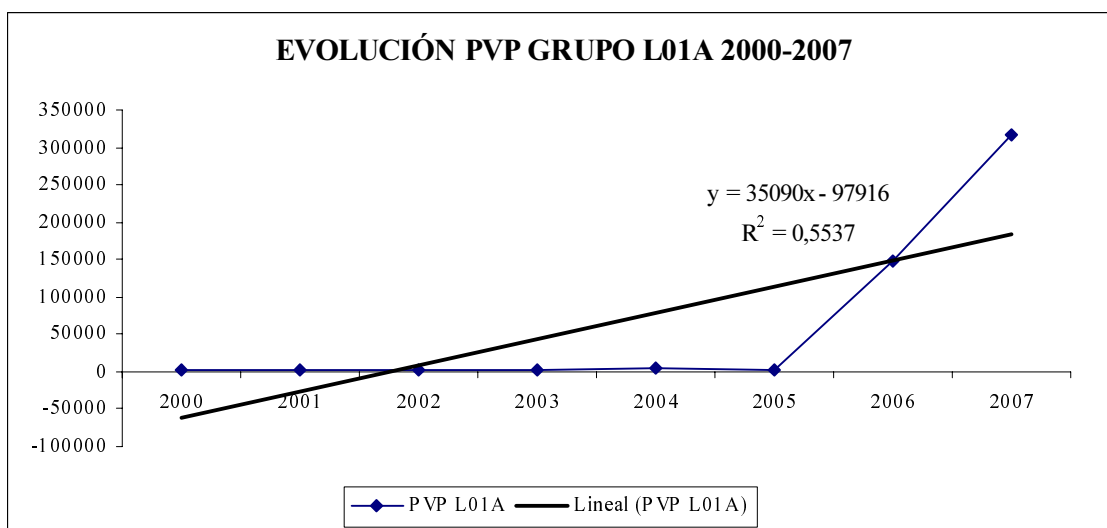


Gráfico 2.72.



Es de notar la irregular representación estadística de este último gráfico ($R^2=0,5537$), dado la enorme disparidad en cuanto a PVP de las especialidades dispensadas en los años 2000-2005, respecto al PVP de las registradas en los años siguientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se indicó en el apartado anterior, el estudio realizado es de los denominados clásicamente estudio de utilización de medicamentos (EUM).

Antes de iniciar la evaluación, es necesario indicar las peculiaridades del grupo L01A, así como las características de la fuente de prescripción.

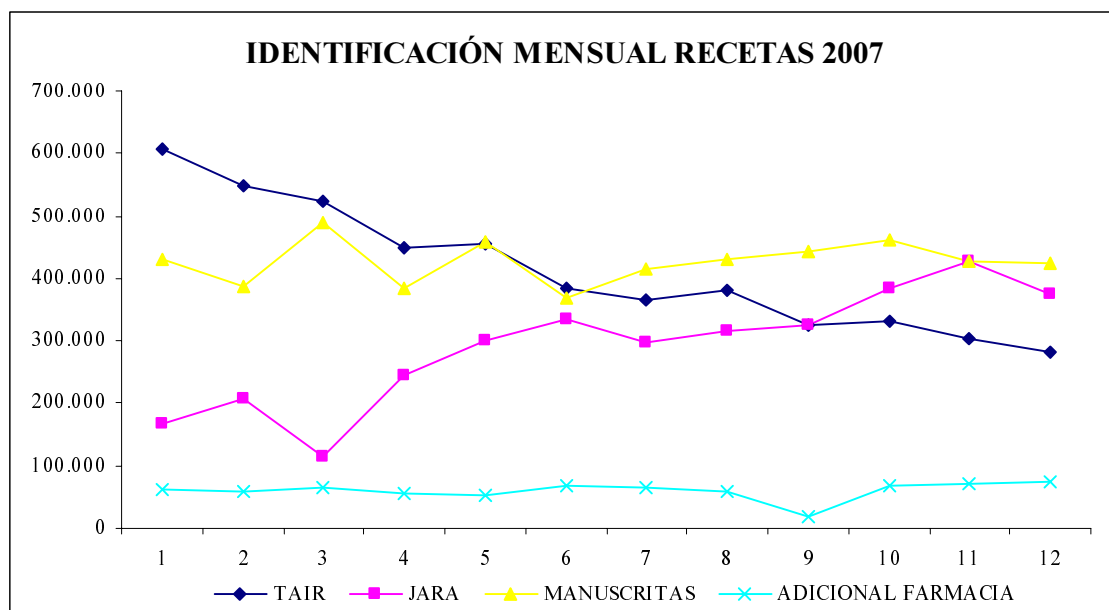
El grupo L de la clasificación ATC, por sus particularidades, conlleva una gran dificultad al tratar de establecer la DDD, al menos para una gran cantidad de principios activos. No en vano, es el grupo que representa la mayor proporción de consumo en importe que no se ha podido medir aún en número de DDD. La prescripción de estos agentes resulta prácticamente individualizada, atendiendo a factores tales como edad, estadio de la enfermedad, existencia de otras patologías concomitantes, etc. De hecho, ninguno de los principios activos incluidos en el subgrupo L01A figura en la relación de DDD del Nomenclator Digitalis del Ministerio de Sanidad y Consumo. La mayor aproximación factible con los medios disponibles para determinar el grado de consumo resulta ser los mg de cada principio activo/10⁵ habitantes en las zonas consideradas.

Respecto a la población, además, no se dispone con fiabilidad del dato de prescripción por rango etéreo. De hecho, analizando las recetas del año 2007, que se muestran en la Tabla 2.29., y Gráfico 2.73. se observa que el 35,83 % de las prescripciones no registraban datos de paciente en código barra legible informáticamente, al estar manuscritas.

Tabla 2.29.

| PERIODO | TOTAL RECETAS | TAIR | JARA | MANUSCRITAS | ADICIONAL FCIA |
|---------|---------------|-----------|-----------|-------------|----------------|
| 200701 | 1.269.814 | 607.989 | 168.008 | 430.542 | 63.275 |
| 200702 | 1.201.324 | 548.904 | 206.192 | 388.689 | 57.539 |
| 200703 | 1.192.845 | 522.498 | 116.102 | 489.684 | 64.561 |
| 200704 | 1.133.804 | 448.348 | 244.840 | 385.167 | 55.449 |
| 200705 | 1.269.984 | 456.040 | 301.816 | 457.939 | 54.189 |
| 200706 | 1.152.133 | 382.592 | 334.742 | 367.445 | 67.354 |
| 200707 | 1.144.960 | 366.477 | 298.038 | 415.513 | 64.932 |
| 200708 | 1.186.551 | 379.425 | 316.013 | 431.147 | 59.966 |
| 200709 | 1.116.969 | 326.641 | 326.716 | 443.634 | 19.978 |
| 200710 | 1.247.491 | 331.650 | 385.451 | 461.539 | 68.851 |
| 200711 | 1.230.102 | 303.724 | 426.751 | 427.819 | 71.808 |
| 200712 | 1.156.718 | 282.399 | 375.965 | 424.873 | 73.481 |
| TOTAL | 14.302.695 | 4.956.687 | 3.500.634 | 5.123.991 | 721.383 |

Gráfico 2.73.



Esta imposibilidad de asignación de prescripción por edad impide una extrapolación a población estandarizada por lo que las tasas de mg de principio activo se pueden referir en exclusiva a 10^5 habitantes, sin rango de edad. Las tasas así obtenidas, no pueden denominarse estandarizadas o ajustadas, sino que se hablará de Tasa cruda o Tasa bruta. Sin embargo, las tablas de mortalidad mostradas acordes a las indicaciones de los principios activos reseñados, sí pueden registrar rango poblacional por edad del fallecimiento del paciente.

Para obviar en lo posible este problema, e indicar del modo más ajustado posible el perfil de edad de cuando menos las zonas estudiadas, se ha recurrido a calcular los índices e intensidad del envejecimiento.

El índice de envejecimiento es muy representativo del grado de senectud de la población. Representa la población \geq de 65 años sobre el total de la población menor de 20 años.

El índice de intensidad de envejecimiento representa la proporción de personas ancianas (\geq de 80 años) sobre el total de la población mayor (\geq de 65 años).

Con los parámetros seleccionados se han construido las Tablas 2.30. y 2.31.:

Tabla 2.30.

| | PROVINCIA | ÁREA BADAJOZ | ÁREA D. BENITO | ÁREA LLERENA | ÁREA MÉRIDA |
|--|-----------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|
| % ÍNDICE DE ENVEJECIMIENTO | 79,57 | 68,76 | 97,94 | 102,78 | 68,33 |
| % ÍNDICE DE INTENSIDAD DE ENVEJECIMIENTO | 26,16 | 24,64 | 26,48 | 26,49 | 24,23 |

Tabla 2.31.

| | PROVINCIA | ZONA RURAL | ZONA SEMIRURAL | ZONA URBANA |
|--|-----------|---------------|-------------------|----------------|
| % ÍNDICE DE ENVEJECIMIENTO | 79,57 | 118,47 | 87,62 | 58,56 |
| % ÍNDICE DE INTENSIDAD DE ENVEJECIMIENTO | 26,16 | 27,23 | 27,06 | 25,73 |

Las tecnologías de la información y de la comunicación que actualmente se encuentran en fase de aplicación en Extremadura en torno al medicamento (Proyecto Jara e implementación de Receta Electrónica) podrán subsanar la carencia respecto a los datos del paciente, al asignarle una historia única común con la que pueda identificarse inequívocamente, pudiendo trazarse a través de su CIP (Código de Identificación del Paciente) cualquier contacto con el sistema para cualquier proceso relacionado con su salud. Se podrá disponer así del historial farmacoterapéutico de todos los usuarios.

De esta manera este proceso podrá ayudar, además de identificar el año de nacimiento para la variable edad en la prescripción, a asegurar un seguimiento completo de todos los códigos nacionales de medicamentos y establecer un perfil observacional mayor entorno a la prescripción y su relación con los parámetros de morbilidad y mortalidad. Será posible así avanzar en el conocimiento de los datos estadísticos que conduzcan a poder asignar las DDD para principios activos, que como los referidos en la presente Tesis Doctoral no las tienen actualmente establecidas.

A priori, examinando la Tabla 2.30. y las presentadas a continuación, Tabla 2.32. y Tabla 2.33., puede afirmarse que coincide la mayor razón de mortalidad por neoplasias con el mayor grado de envejecimiento, incluso también con el mayor porcentaje de ruralidad, ya que el Área de Salud de Llerena-Zafra presenta los mayores valores de estos parámetros.

Sin embargo, la siguiente Área de Salud con mayor cociente de mortalidad por cáncer, resulta ser el Área de Mérida, que presenta la razón mayor de mortalidad total, aún a pesar de presentar el menor índice de envejecimiento.

Los datos de mortalidad total y por neoplasias de las Áreas de Badajoz y D. Benito son similares, aún cuando existe gran diferencia entre los valores de sus índices de envejecimiento y ruralidad.

Tabla 2.32.

| RAZONES CRUDAS DE MORTALIDAD TOTAL DE LAS ÁREAS DE SALUD DE BADAJOZ | | | | | |
|---|-----------|---------|-----------|---------|--------|
| | Provincia | Badajoz | D. Benito | Llerena | Mérida |
| Ámbos géneros | 1 | 0,91 | 0,91 | 1,16 | 1,20 |
| Varones | 1 | 0,93 | 0,93 | 1,12 | 1,18 |
| Mujeres | 1 | 0,89 | 0,88 | 1,22 | 1,23 |

Tabla 2.33.

| RAZONES CRUDAS DE MORTALIDAD POR NEOPLASIAS DE LAS ÁREAS DE SALUD DE BADAJOZ | | | | | |
|--|-----------|---------|-----------|---------|--------|
| | Provincia | Badajoz | D. Benito | Llerena | Mérida |
| Ámbos géneros | 1 | 0,96 | 0,96 | 1,12 | 1,08 |
| Varones | 1 | 0,98 | 0,98 | 1,07 | 1,06 |
| Mujeres | 1 | 0,94 | 0,92 | 1,22 | 1,10 |

Para abordar específicamente el estudio del consumo del grupo L01A, se observa que las series de los envases presentan menor sensibilidad que el llevado a cabo por mg de principio activo/10⁵ habitantes, debido a las variaciones que presentan los envases en cuanto a dosis por unidad de la especialidad Temodal, por lo que el cotejo por Áreas de Salud y entidades poblacionales se ha realizado teniendo en cuenta las razones de tasas de esta última medida.

En primer lugar, señalar que en la zona urbana es donde se presenta la menor razón total de tasa de mg de principio activo/10⁵ habitantes, coincidiendo con el menor índice de envejecimiento e índice de intensidad de envejecimiento, por lo que puede afirmarse que existe una relación directa entre edad y cáncer.

En cuanto a la razón de tasas del principio activo análogo estructuralmente a los presentados en la Parte I, ciclofosfamida, el estudio de la serie pone de manifiesto su aplicación en rangos por encima de la unidad provincial en todas las Áreas de Salud, a excepción del Área de Badajoz, y en la zona poblacional urbana.

Teniendo presente lo anterior, las especialidades de temozolomida alcanzan su razón de tasas mayor en el Área de Badajoz, 1,42, y a continuación 1,11 en la zona rural, lo que hace visualizar el esfuerzo de uso de nuevas moléculas en toda la población extremeña sin distinción de edad.

Respecto a los restantes principios activos, melfalán presenta una razón que duplica la provincial en el Área de D. Benito, y valores por encima de la unidad, 1,30 y 1,03 en el medio semirural y rural respectivamente. Mientras que su razón para el Área de Badajoz es de 0,59 y 0.74 para el ámbito urbano. Por tanto, puede afirmarse que en el Área de Badajoz las nuevas moléculas han desplazado a los principios activos clásicos del grupo L01A.

Del principio activo clorambucilo, los datos reflejan su uso mayoritario en la zona rural y semirural, con un máximo en el Área de D. Benito, 1,81, y un valor de 1,45 en el medio rural.

De busulfano no pueden hacerse análisis, puesto que en siete años tan solo ha tenido lugar una dispensación.

A continuación, se pretende hacer un estudio comparativo entre las indicaciones de los principios activos referenciados y la incidencia mortalidad por neoplasias en las distintas Áreas de la provincia. No obstante, es preciso indicar que este perfil es necesariamente parcial, toda vez que el grupo no agota las indicaciones, existiendo para éstas otras moléculas del grupo general L y a raíz de los resultados también es de prever que la práctica oncológica habitual vaya por delante de las indicaciones registradas en las fichas técnicas de los productos. Todo lo anterior conecta con la inexistencia de DDD para los integrantes del grupo L01A, ya que su administración bien como monofármaco o incluidos en tratamientos combinados se asemeja mucho a lo que pudiera ser denominado medicación personalizada, según se indicó anteriormente.

La Tabla 2.34. resume las indicaciones referenciadas en las fichas técnicas para cada principio activo y a continuación se expresan las tasas crudas y estandarizadas de mortalidad, con sus razones, para dichas indicaciones en las diferentes Áreas de Salud.

Tabla 2.34.

| PRINCIPIO ACTIVO | INDICACIONES |
|-------------------------|---|
| CICLOFOSFAMIDA | Enfermedad de Hodgkin |
| | Linfoma maligno |
| | Mieloma múltiple |
| | Leucemias |
| | Micosis fungoide |
| | Neuroblastoma |
| | Cáncer de ovario |
| | Cáncer de mama |
| | Inmunosupresor: trasplante de órganos y médula ósea, |
| | Enfermedades autoinmunes: síndrome nefrótico, artritis reumatoide |
| | Retinoblastoma |
| CLORAMBUCILO | Leucemia linfocítica crónica |
| | Linfoma maligno |
| | Enfermedad de Hodgkin |
| | Policitemia vera |
| | Macroglobulinemia |
| | Cáncer de ovario |
| | Síndrome nefrótico |
| MELFALÁN | Mieloma múltiple, |
| | Melanoma maligno de extremidades |
| | Neuroblastoma. |
| | Sarcoma localizado de tejidos blandos |
| | Cáncer de ovario |
| BUSULUFANO | Fase crónica de la leucemia granulocítica crónica |
| | Policitemia vera, especialmente en caso de trombocitosis marcada |
| | Trombocitemia esencial y mielofibrosis |
| TEMOZOLOMIDA | Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico |
| | Glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presenta recurrencia a terapia estándar. |

Tabla 2.35.

| TUMORES GENERAL | | | | | | |
|------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 2.672 | 248,49 | 159,46 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 1.767 | 331,07 | 219,68 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 905 | 167,11 | 101,64 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 621 | 238,95 | 176,00 | 0,96 | 1,10 |
| | V | 414 | 323,39 | 286,37 | 0,98 | 1,30 |
| | M | 207 | 156,97 | 96,61 | 0,94 | 0,95 |
| Mérida | AG | 379 | 237,97 | 174,47 | 0,96 | 1,09 |
| | V | 255 | 322,90 | 274,30 | 0,98 | 1,25 |
| | M | 124 | 154,43 | 97,52 | 0,92 | 0,96 |
| Don Benito-Villanueva | AG | 375 | 266,63 | 160,40 | 1,07 | 1,01 |
| | V | 245 | 350,46 | 239,38 | 1,06 | 1,09 |
| | M | 130 | 183,79 | 96,44 | 1,10 | 0,95 |
| Llerena-Zafra | AG | 289 | 277,63 | 149,35 | 1,12 | 0,94 |
| | V | 182 | 352,58 | 222,84 | 1,06 | 1,01 |
| | M | 107 | 203,90 | 97,25 | 1,22 | 0,96 |

Tabla 2.36.

| LEUCEMIAS | | | | | | |
|------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 83 | 7,72 | 4,52 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 51 | 9,56 | 5,69 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 32 | 5,91 | 3,41 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 20 | 7,70 | 6,10 | 1,00 | 1,35 |
| | V | 16 | 12,50 | 11,02 | 1,31 | 1,94 |
| | M | 4 | 3,03 | 2,63 | 0,51 | 0,77 |
| Mérida | AG | 12 | 7,53 | 5,07 | 0,98 | 1,12 |
| | V | 6 | 7,60 | 5,91 | 0,80 | 1,04 |
| | M | 6 | 7,47 | 4,60 | 1,26 | 1,35 |
| Don Benito-Villanueva | AG | 12 | 8,53 | 4,38 | 1,11 | 0,97 |
| | V | 9 | 12,87 | 7,44 | 1,35 | 1,31 |
| | M | 3 | 4,24 | 2,14 | 0,72 | 0,63 |
| Llerena-Zafra | AG | 11 | 10,57 | 4,84 | 1,37 | 1,07 |
| | V | 5 | 9,69 | 4,76 | 1,01 | 0,84 |
| | M | 6 | 11,43 | 4,54 | 1,93 | 1,33 |

Tabla 2.37.

| TUMORES MALIGNOS DE TEJIDO LINFÁTICO, DE LOS ORGANOS HEMATOPOYÉTICOS Y TEJIDOS AFINES | | | | | | |
|--|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 104 | 9,67 | 6,10 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 52 | 9,74 | 6,33 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 52 | 9,60 | 5,87 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 26 | 10,00 | 7,11 | 1,03 | 1,17 |
| | V | 16 | 12,50 | 10,96 | 1,28 | 1,73 |
| | M | 10 | 7,58 | 4,06 | 0,79 | 0,69 |
| Mérida | AG | 12 | 7,53 | 4,97 | 0,78 | 0,82 |
| | V | 7 | 8,86 | 7,91 | 0,91 | 1,25 |
| | M | 5 | 6,23 | 3,15 | 0,65 | 0,54 |
| Don Benito-Villanueva | AG | 18 | 12,80 | 8,99 | 1,32 | 1,47 |
| | V | 9 | 12,87 | 8,63 | 1,32 | 1,36 |
| | M | 9 | 12,72 | 10,69 | 1,33 | 1,82 |
| Llerena-Zafra | AG | 8 | 7,69 | 3,91 | 0,79 | 0,64 |
| | V | 2 | 3,87 | 1,76 | 0,40 | 0,28 |
| | M | 6 | 11,43 | 6,00 | 1,19 | 1,02 |

Tabla 2.38.

| TUMOR MALIGNO DE MAMA | | | | | | |
|------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 139 | 12,93 | 9,51 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 3 | 0,56 | 0,43 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 136 | 25,11 | 18,29 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 36 | 13,85 | 11,20 | 1,07 | 1,18 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 36 | 27,30 | 20,75 | 1,09 | 1,13 |
| Mérida | AG | 27 | 16,95 | 13,08 | 1,31 | 1,38 |
| | V | 2 | 2,53 | 1,95 | 4,51 | 4,58 |
| | M | 25 | 31,14 | 23,13 | 1,24 | 1,26 |
| Don Benito-Villanueva | AG | 16 | 11,38 | 6,72 | 0,88 | 0,71 |
| | V | 1 | 1,43 | 1,58 | 2,54 | 3,70 |
| | M | 15 | 21,21 | 10,84 | 0,84 | 0,59 |
| Llerena-Zara | AG | 19 | 18,25 | 11,84 | 1,41 | 1,24 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 19 | 36,21 | 21,88 | 1,44 | 1,20 |

Tabla 2.39.

| TUMOR MALIGNO DE OVARIO | | | | | | |
|--------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 37 | 3,44 | 2,53 | 1,00 | 1,00 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 37 | 6,83 | 4,98 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 12 | 4,62 | 3,41 | 1,34 | 1,35 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 12 | 9,10 | 6,11 | 1,33 | 1,22 |
| Mérida | AG | 7 | 4,40 | 3,79 | 1,28 | 1,50 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 7 | 8,72 | 7,34 | 1,28 | 1,47 |
| Don Benito-Villanueva | AG | 4 | 2,84 | 1,71 | 0,83 | 0,67 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 4 | 5,65 | 3,17 | 0,83 | 0,64 |
| Llerena-Zafra | AG | 2 | 1,92 | 1,10 | 0,56 | 0,43 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 2 | 3,81 | 2,03 | 0,56 | 0,41 |

Tabla 2.40.

| TUMOR MALIGNO DEL ENCÉFALO | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 55 | 5,11 | 4,16 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 34 | 6,37 | 5,58 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 21 | 3,88 | 2,74 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 12 | 4,62 | 3,85 | 0,90 | 0,93 |
| | V | 9 | 7,03 | 6,63 | 1,10 | 1,19 |
| | M | 3 | 2,27 | 1,14 | 0,59 | 0,41 |
| Mérida | AG | 9 | 5,65 | 5,57 | 1,10 | 1,34 |
| | V | 6 | 7,60 | 8,40 | 1,19 | 1,50 |
| | M | 3 | 3,74 | 2,41 | 0,96 | 0,88 |
| Don Benito-Villanueva | AG | 8 | 5,69 | 4,07 | 1,11 | 0,98 |
| | V | 5 | 7,15 | 5,97 | 1,12 | 1,07 |
| | M | 3 | 4,24 | 2,14 | 1,09 | 0,78 |
| Llerena-Zafra | AG | 3 | 2,88 | 2,09 | 0,56 | 0,50 |
| | V | 1 | 1,94 | 2,59 | 0,30 | 0,46 |
| | M | 2 | 3,81 | 1,21 | 0,98 | 0,44 |

Tabla 2.41.

| OTROS TUMORES MALIGNOS NEUROLÓGICOS Y ENDOCRINOS | | | | | | |
|---|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 14 | 1,30 | 0,74 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 5 | 0,94 | 0,50 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 9 | 1,66 | 0,96 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 5 | 1,92 | 1,14 | 1,48 | 1,55 |
| | V | 3 | 2,34 | 1,68 | 2,50 | 3,34 |
| | M | 2 | 1,52 | 0,75 | 0,91 | 0,78 |
| Mérida | AG | 2 | 1,26 | 1,30 | 0,96 | 1,76 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 2 | 2,49 | 2,48 | 1,50 | 2,58 |
| Don Benito-Villanueva | AG | - | - | - | - | - |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | - | - | - | - | - |
| Llerena-Zafra | AG | 1 | 0,96 | 0,41 | 0,74 | 0,55 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 1 | 1,91 | 0,58 | 1,15 | 0,60 |

Tabla 2.42.

| MELANOMA MALIGNO DE LA PIEL | | | | | | |
|------------------------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Área de Salud | | Número de Casos | Tasas crudas | Tasas estandarizadas | Razón cruda | Razón estandarizada |
| Extremadura | AG | 12 | 1,12 | 0,81 | 1,00 | 1,00 |
| | V | 8 | 1,50 | 1,04 | 1,00 | 1,00 |
| | M | 4 | 0,74 | 0,59 | 1,00 | 1,00 |
| Badajoz | AG | 3 | 1,15 | 0,64 | 1,03 | 0,80 |
| | V | 3 | 2,34 | 1,89 | 1,56 | 1,82 |
| | M | - | - | - | - | - |
| Mérida | AG | 1 | 0,63 | 0,40 | 0,56 | 0,50 |
| | V | 1 | 1,27 | 0,88 | 0,84 | 0,85 |
| | M | - | - | - | - | - |
| Don Benito-Villanueva | AG | 1 | 0,71 | 0,52 | 0,64 | 0,64 |
| | V | - | - | - | - | - |
| | M | 1 | 1,41 | 0,98 | 1,91 | 1,66 |
| Llerena-Zafra | AG | 1 | 0,96 | 0,68 | 0,86 | 0,84 |
| | V | 1 | 1,94 | 1,43 | 1,29 | 1,37 |
| | M | - | - | - | - | - |

El estudio de dispensación de mg de principio activo/10⁵ habitantes pone de manifiesto el uso de ciclofosfamida y clorambucilo en las leucemias y tumores malignos del tejido linfático de las Áreas de D. Benito y Llerena, y al menos el uso de ciclofosfamida en el Área de Mérida y de clorambucilo en el Área de Badajoz.

Las razones de tasas de ciclofosfamida en las Áreas de Mérida y Llerena indican que sigue utilizándose ésta en politerapia en el cáncer de mama como quedó referenciado en la bibliografía.

No se corresponden, sin embargo, las razones de melfalán en las Áreas de D. Benito y Llerena, 2,20 y 1,33, con las presentadas en mortalidad por cáncer de ovario.

Hasta aquí se ha comparado el uso de los principios activos más tradicionales, por tiempo de uso, en indicaciones que pertenecen a las diez primeras causas de muerte por neoplasias, Tabla 2.17., sin embargo el brusco aumento y número de mg de principio activo/10⁵ habitantes de la molécula temozolomida en el Área de Badajoz haría pensar en una alta incidencia de tumores de encéfalo y neurológicos, que además tampoco se corresponde con la razón de tasa presentada por el Área en cuestión, de aquí se deduce que la temozolomida se prescriba para indicaciones no registradas aún en la ficha técnica y sí documentadas en la bibliografía.¹⁵¹⁻¹⁵⁴

Respecto al melanoma, parece oportuno reflejar que se prescribe temozolomida en el Área de Badajoz para esta indicación y melfalán en el Área de Llerena.

No podría finalizarse este estudio de perfil de dispensación, sin mostrar el hecho del uso mayoritario y mantenido en el tiempo de la ciclofosfamida, y por tanto justificar así su uso en otras terapias no antineoplásicas como inmunosupresor,¹⁵⁵ artritis reumatoide o síndrome nefrítico. Precisamente es así como cabe justificar continuas aportaciones como la que se efectúa con la presente Tesis Doctoral a la mejora del profármaco, a la búsqueda de minimizar sus efectos tóxicos y aumentar sus probados efectos terapéuticos.

En el aspecto económico, es obvio apuntar que los recursos destinados a sanidad en general o a los medicamentos en particular por una sociedad, no son ilimitados.¹⁵⁶ Este hecho obliga a valorar el gasto que generan las distintas estrategias sanitarias, incluyendo los medicamentos como una variable importante, por lo que no estaría completo este trabajo sin mencionar el impacto que supone para el SES la prestación farmacéutica de estos compuestos, toda vez que son muchos los determinantes que participan en la evaluación del análisis de costo-efectividad y que aún pueden variar ampliamente de un estudio a otro.^{157, 158}

En este sentido, puede establecerse para las series de recetas y PVP, totales y del grupo, la siguiente relación, considerando valor 100 los registrados para el año 2000, coincidiendo éste con el inicio de la serie, Tablas 2.43. y 2.44.:

Tabla 2.43.

| INCREMENTO ACUMULADO 2000/2005 | |
|-----------------------------------|--------|
| ENVASES TOTALES | 121,15 |
| ENVASES L01A | 267,85 |
| PVP TOTAL | 149,17 |
| PVP L01A | 287,05 |

Tabla 2.44.

| INCREMENTO ACUMULADO 2000/2007 | |
|-----------------------------------|----------|
| ENVASES TOTALES | 131,66 |
| ENVASES L01A | 355,95 |
| PVP TOTAL | 165,38 |
| PVP L01A | 26297,15 |

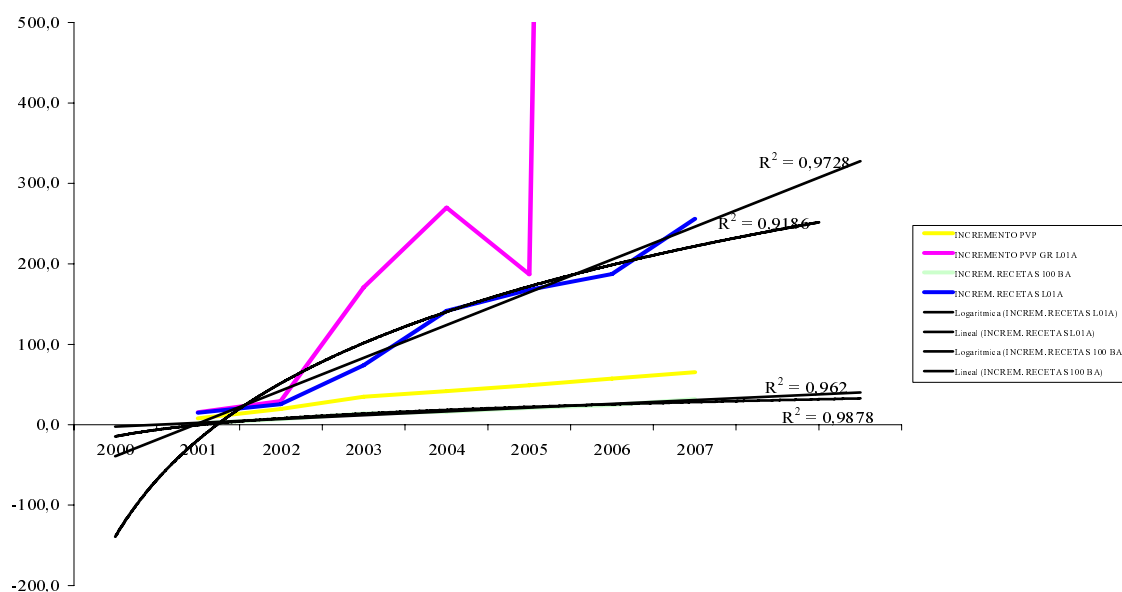
Lo llamativo de este grupo de medicamentos es el cambio que se produce en los dos últimos años, aún estando siempre por encima de la tendencia que tiene el total de todos los medicamentos dispensados en la provincia. Entre los años 2000 y 2005 el crecimiento acumulado en el número de recetas es del 167,85% y del valor de estas es del 187,05%.

La diferencia de 20 puntos es inferior a la del total de la provincia en esos años, 28 puntos, y ha sido motivado por las medidas de contención del gasto en medicamentos emprendidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo en los años 2004-2005.

En los años 2006 y 2007 el número de recetas del grupo L01A aumenta por encima del total provincial, pero el valor de los medicamentos lo hace de forma desmedida: la factura del año 2007 del grupo de agentes alquilantes ha crecido en razón de 263 veces desde el año 2000, mientras que el total provincial lo ha hecho en razón de 0,65 veces.

Dichos incrementos pueden apreciarse con las representaciones de tendencia logarítmica representada en el Gráfico 2.74.:

Gráfico 2.74.



Sin embargo este marcado incremento presenta también una particularidad importante. Es evidente, que el antes y después de la serie del 2000/2005 y 2000/2007 esta determinado por la aparición de las presentaciones de la especialidad Temodal, que presentan cuatro de ellas la característica de tener margen único (38,37 €) según contempla la normativa vigente, dado su elevado precio.

A continuación en la Tabla 2.45. se puede apreciar el margen real de todo el grupo teniendo en cuenta esta particularidad y la emulación del PVPi hipotético de estas especialidades (PVPi*) si no estuvieran sometidas a este régimen:

Tabla 2.45.

| CN | DESCRIPCION | PVL | PVF | PVPi | % MARGEN | PVPi* |
|--------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 762955 | GENOXAL 50 MG 20 COMP. | 1,73 | 1,87 | 2,7 | 26,74 | 2,70 |
| 779470 | LEUKERAN 2 MG. 50 COMP. | 2,16 | 2,34 | 3,37 | 26,56 | 3,37 |
| 779363 | LEUKERAN 2 MG 100 COMP. | 2,35 | 2,54 | 3,67 | 26,79 | 3,67 |
| 917575 | BUSULFANO 2 MG 100 COMP. | 2,47 | 2,68 | 3,86 | 26,57 | 3,86 |
| 941476 | MELFALAN 2 MG 50 COMP. | 3,26 | 3,53 | 5,09 | 26,65 | 5,09 |
| 658450 | TEMODAL 5 MG 5 CAPS. | 21,6 | 23,38 | 33,72 | 26,66 | 33,72 |
| 658419 | TEMODAL 20 MG 5 CAPS | 86,4 | 93,51 | 134,88 | 26,67 | 134,88 |
| 658393 | TEMODAL 20 MG 20 CAPS. | 345,58 | 353,12 | 407,15 | 9,27 | 539,95 |
| 754010 | TEMODAL 100 MG 5 CAPS. | 430,96 | 438,5 | 495,94 | 7,58 | 673,36 |
| 754648 | TEMODAL 250 MG 5 CAPS. | 1.079,92 | 1.087,46 | 1.170,86 | 3,12 | 1687,33 |
| 754531 | TEMODAL 100 MG 20 CAPS. | 1.726,87 | 1.734,41 | 1.843,69 | 1,93 | 2698,16 |

Con los valores así obtenidos, una facturación hipotética del mismo número de unidades a PVPi* quedaría como se especifica en la Tabla 2.46:

Tabla 2.46

| PVP. PROVINCIA BADAJOZ * | | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| CÓDIGO | DESCRIPCIÓN | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
| 762955 | GENOXAL 50 MG 20 GRAG. | 745,20 | 825,24 | 789,36 | 1887,84 | 2219,04 | 1460,55 | 1009,80 | 961,20 |
| 779363 | LEUKERAN 2 MG 100 COMP. | 458,75 | 568,85 | 770,70 | 814,74 | 44,04 | | | |
| 779470 | LEUKERAN 2 MG 50 COMP. | | | | 245,89 | 1585,44 | 1478,22 | 1324,41 | 1213,20 |
| 941476 | MELFALAN 2 MG 50 COMP. | | | | 310,80 | 604,95 | 504,96 | 361,39 | 519,18 |
| 917575 | BUSULFANO 2 MG 100 COMP. | | | | | | 12,23 | | |
| 658393 | TEMODAL 20 MG 20 CAP. | | | | | | | 13498,75 | 18358,30 |
| 658419 | TEMODAL 20 MG 5 CAP. | | | | | | | 4451,04 | 9306,72 |
| 658450 | TEMODAL 5 MG 5 CAP. | | | | | | | 4080,12 | 5968,44 |
| 754010 | TEMODAL 100 MG 5 CAP. | | | | | | | 28954,48 | 98310,56 |
| 754531 | TEMODAL 100 MG 20 CAP. | | | | | | | 70152,16 | 91737,44 |
| 754648 | TEMODAL 250 MG 5 CAP. | | | | | | | 82679,17 | 215978,24 |
| TOTAL | | 1203,95 | 1394,09 | 1560,06 | 3259,27 | 4453,47 | 3455,96 | 206511,32 | 442353,28 |

La diferencia entre los valores de la Tabla 2.46. y el Gráfico 2.72., que muestra el gasto total del grupo, es de 125.749 €, ahorro que se aplica directamente del margen de la farmacia y la distribución farmacéutica, ya que el valor de PVL correspondiente a la industria farmacéutica permanece constante, por lo que la red de oficinas de farmacia de la provincia prácticamente distribuye estos medicamentos de alto valor de estocaje a costo, con independencia de la zonificación, ruralidad y acceso, propiciando la equidad en medicamentos de última generación a toda la población con independencia de su lugar de residencia.

Para terminar, conviene aportar la idea que el desarrollo y línea argumental de esta Tesis viene definida como consecuencia de dos áreas de intervención del PICA referidas de una parte a sistemas de información y de otra a formación e investigación, donde se ponen de manifiesto puntos críticos en estas materias que ya señalaba la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud:¹⁵⁹ En nuestro país existe una separación marcada y falta de conexión entre la investigación básica, clínica y epidemiológica del cáncer. Los casos aislados de buena investigación básica y/o clínica del cáncer llevada a cabo en centros académicos o sanitarios del país en pocas ocasiones han establecido una interrelación recíproca, perdiendo así posibilidades importantes de enriquecimiento mutuo. La investigación del cáncer a nivel epidemiológico es muy reducida, con una importante necesidad de crear y compartir nuevas bases de datos, registros, etc., contrastados por criterios de calidad.

4. CONCLUSIONES

PRIMERA

Se han sintetizado los compuestos alquil 2-amino-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**38**) y alquil 2-amino-2-*N*-3-*O*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2-desoxi- β -D-alopiranosido (**41-43**), constituyendo tres ejemplos de ciclofosfamidias con un transportador azucarado con aglicones de lipofilia variable y las posiciones 4, 6 del azúcar con grupos hidroxilos libres, responsables de las propiedades hidrófilas de la molécula.

SEGUNDA

Se han sintetizado los compuestos ω -Amino-(ω -1)-hidroxialquil-2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**61, 62**), 3-amino-2-hidroxipropil 4,6-*O*-Bencilidén-2-desoxi-2-hexanamido- β -D-glucopiranosido (**63**) y 12 Amino-10-hidroxipropil 2-Acetamido-4,6-*O*-Bencilidén-2-desoxi - β -D-glucopiranosido (**64**) con el objetivo de ser usados como precursores de antineoplásicos (**66-69**), en los que la parte activa de la molécula se encuentra situada en el aglicón del azúcar.

TERCERA

Se han sintetizado los compuestos alquil 2-acetamido-6-Amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**78 y 79**), siendo éstos precursores inmediatos de análogos del agente alquilante ciclofosfamida, ciclohexil 2-acetamido-6-amino-4-*O*-6-*N*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido (**80**) y octil 2-acetamido-6-amino-4-*O*-6-*N*-[bis(2-cloroetil)amino]fosforil-2,6-didesoxi- β -D-glucopiranosido (**81**), en los que la estructura de profármaco se encuentra fusionado al medio de transporte en los carbonos cuatro y seis del azúcar portador.

CUARTA

Las pruebas biológicas preliminares realizadas sobre el compuesto **38**, confirman que esta sustancia presenta una citotoxicidad moderada y cierta actividad citostática, lo que permite proyectar la realización de pruebas biológicas de los compuestos **41-43**.

QUINTA

Resulta imprescindible la aportación que supone la implantación del Proyecto Jara y Receta Electrónica para el avance del conocimiento pormenorizado de la dispensación del grupo L01A en la provincia de Badajoz, al objeto de identificar fehacientemente al usuario, y poder así estandarizar la población y aportar conocimiento del uso real de las especialidades comprendidas en el mismo, dado su perfil personalizado, para asignar en lo posible la unidad técnica de utilización, DDD, de la que carece actualmente.

SEXTA

La observación de las series de dispensación del grupo L01A establece que en el periodo 2000-2007, la molécula temozolomida en el Área de Badajoz ha desplazado en los últimos años a los principios activos ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán y busulfano, motivando que el gasto por habitante de ésta sea un 50 % superior a la media provincial. Así mismo, la población envejecida correspondiente en su mayoría a poblaciones menores de 3000 habitantes, zona rural, determina un gasto por habitante ligeramente superior a la media, lo que hace visualizar el esfuerzo de uso de nuevas moléculas en toda la población extremeña sin distinción de edad.

SÉPTIMA

La irrupción de la temozolomida determina un antes y un después en los gráficos de gasto del grupo L01A, cuyo comportamiento en número de unidades dispensadas discurre por encima de las medias generales y su gasto se dispara exponencialmente. La red de oficinas de farmacia de la provincia prácticamente distribuye estos medicamentos de alto valor de estocaje a costo, con independencia de la zonificación, ruralidad y acceso, propiciando la equidad en medicamentos de última generación a toda la población con independencia de su lugar de residencia. El margen único de las especialidades de temozolomida han propiciado el ahorro al SES de 125.749 €, provenientes directamente del margen de la farmacia y la distribución farmacéutica, ya que el valor de PVL correspondiente a la industria farmacéutica no está sujeto a cota alguna.

OCTAVA

El principio activo ciclofosfamida ha venido representando la molécula con mayores tasas de dispensación del grupo L01A en el periodo estudiado hasta el año 2006, lo que pone de manifiesto su extendido y mantenido uso terapéutico como antineoplásico, tanto en monoterapia como combinado con otros agentes citostáticos y también como inmunosupresor, todo ello sin alterar los parámetros de gasto, lo que confiere al uso de la molécula un apreciable balance coste-beneficio, que justifica en total medida cualquier iniciativa en investigación encaminada a la mejora de su perfil farmacoterapéutico, mediante modificaciones estructurales, vehiculización u otras.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Capasso, L. L. *Int. J. Cancer* **2005**, 113, 2–13.
2. Stathopoulos, G. *Lancet* **1975**, 1, 165-167.
3. Lanore, D.; Delprat, C. *Quimioterapia anticancerosa* **2004**, Editorial Masson, Barcelona.
4. Farber, S.; Diamond, L.K.; Mercer, R.D.; Sylvester, R.F.; Wolff, J.A. *N. Engl. J. Med.* **1993**, 238, 787-793.
5. Shafrir, E.; Erlich, P. *Isr. J. Med. Sci.* **1993**, 29(5), 327.
6. Doll, R.; Hill, A. B. *British Medical Journal* **1950**, 221(ii), 739-748.
7. Hill, J. M.; Loeb, E. *Cancer Chemother Rep.* 1961, **15**, 41-61.
8. Warwick, O. H.; Alison, R. E.; Darte, J. M. *Can. Med. Assoc. J.* **1961**, 85, 579-583.
9. Demaree, E. W.; Sharp, G. X. *Cancer Chemother. Rep.* **1962**, 25, 95-96.
10. Bohannon, R. A.; Miller, D. G.; Diamond, H. D.; *Cancer Res.* **1963**, 23, 613-621.
11. Eridani, S.; Taglioretti, D.; Tiso, R. *G. Ital. Chemioter.* **1964**, 11, 93-9.
12. Mann, A. M.; Hutchinson, J. L. *Can. Med. Assoc. J.* **1967**, 97(22), 1350-1353.
13. Allen, D. M.; Cole, P. *N. Engl. J. Med.* **1972**, 286(2), 70-82.
14. Lancaster, W. D.; Olson, C.; Meinke, W. *J. Virol.* **1976**, 17(3), 824-831.
15. Blumberg, B. S.; Larouze, B.; London, W.T.; Werner, B.; Hesser, J. E.; Millman, I.; Saimot, G.; Payet, M. *Am. J. Pathol.* **1975**, 81, 669-682.
16. Marion, P. L.; Salazar, F. H.; Alexander, J. J.; Robinson, W. S. *J. Virol.* **1980**, 34(3), 802.
17. Kirk, J. H.; Casey, H. W.; Tarynor, J. E. *Life. Sci. Space. Res.* **1972**, 10, 165-173.
18. Lipsett, M. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1977**, 1112-1115.
19. Ambrose, J.; *Br. J. Radiol.* **1973**, 46(552), 1023-1047.
20. Yardumian, H. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **1974**, 74(4), 299-306.
21. Higby, D. J.; Wallace, H. J.; jr, Albert, D. J.; Holland, J. F. *Cancer* **1974**, 33(5), 1219-1225.
22. Eyre, H. J.; Ward, J. H. *Cancer* **1984**, 54 (11), 2642-2648.
23. Wolmark, N.; Wieand, H. S.; Hyams, D. M.; Colangelo, L.; Dimitrov, N. V.; Romond, E. H.; Wexler, M.; Prager, D.; Cruz, A. B.; Gordon, P. H.; Petrelli, N. J.; Deutsch, M.; Mamounas, E.; Wickerham, D.L.; Fisher, E.; Rockette, H.; Fisher, B. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92(5), 388-396.
24. Greenberg, E. R.; Baron, J. A.; Tosteson, T. D.; Freeman, D. H.; Beck, G. J.; Bond, J. H.; Colacchio, T. A.; Collier, J. A.; Frankl, H. D.; Haile, R. W. *N. Engl. J. Med.* **1994**, 331(3), 141-147.

25. Parekh, D.J.; Ankerst, D.P.; Thompson, I. M. *Cancer* **1997**, 80(3), 442-53.
26. Maloney, D. G.; Grillo-Lopez, A. J.; White, C. A.; Bodkin, D.; Schilder, R. J.; Neidhart, J. A.; Janakiraman, N.; Foon, K. A.; Liles, T. M.; Dallaire, B. K.; Wey, K.; Royston, I.; Davis, T.; Levy, R. *Blood* **1997**, 90(6), 2188-2195.
27. Baselga, J.; Tripathy, D.; Mendelsohn, J.; Baughman, S.; Benz, C. C.; Dantis, L.; Sklarin, N. T.; Seidman, A. D.; Hudis, C. A.; Moore, J.; Rosen, P.P.; Twaddell, T.; Henderson, I. C.; Norton, L. *J. Clin. Oncol.* **1996**, 14(3), 737-744.
28. Druker, B. J.; Lydon, N. B. *J. Clin. Invest.* **2000**, 105, 3-7.
29. Baccarani, M.; Saglio, G.; Goldman, J. et al. *Blood* **2006**, 108, 1809-1820.
30. Mak, S.; Lo, K.; Wong, C.Y.; Tong, G. M. W.; Wong, P.; Wong, A. K. M. *Nephron. Clin. Pract.* **2005**, 101-1, 25-32.
31. Díaz Petit, J.; Staff, V.V.; Camp Puerto, R. *Rehabilitación en la artritis reumatoide* **2002**, Elsevier, España.
32. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la ATC. Anexo I: Clasificación ATC. **2003**, BOE 264, 38972.
33. Orden SCO/114/2006, de 2006, de 20 de Enero por la que se actualiza el Anexo I del RD 1348/2003 de la ATC. **2006**, BOE 26, 3724.
34. Isselbacher, K. J.; Braunwald, E.; Wilson, J. D.; Martín, J. D.; Fauci, A. S.; Kasper, D. L. *Principios de Medicina Interna*, 13ª Edición, **1994**, McGraw-Hill-Interamericana, España, 2089-2104.
35. Barrantes Mattes, E.; Cortés Mancha, M.; Ferrer Aguarales, J.L.; Molinero San Antonio, E. Mª.; Ruiz Muñoz, E.; Villa Andrada, J. Mª. *Plan Integral contra el Cáncer en Extremadura 2007-2011* **2006**, Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura. Mérida.
36. Romero Martín I., Tesina de Licenciatura, **1995**, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.
37. Litter, M., *Farmacología experimental y clínica*. 7ª Edición, **1986**, Editorial El Ateneo. Buenos Aires.
38. Malgor, L. A. *Medicina* **1999**, 59, 516-518.
39. Panorama Actual del Medicamento, **2001**, 25 (240), 1-148.
40. Panorama Actual del Medicamento, **2002**, 26 (250), 1-136.
41. Panorama Actual del Medicamento, **2003**, 27 (260), 113-244.
42. Panorama Actual del Medicamento, **2004**, 28 (270), 1-116.
43. Panorama Actual del Medicamento, **2005**, 29 (280), 1-148.

44. Panorama Actual del Medicamento, **2006**, 30 (290), 1-132.
45. Panorama Actual del Medicamento, **2007**, 31 (300), 1-108.
46. Panorama Actual del Medicamento, **2008**, 32 (310), 1-132.
47. Catálogo de especialidades farmacéuticas **2008**, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, Madrid.
48. Nagai, S.; Takenaka, K.; Sonobe, M.; Wada, H.; Tanaka, F. *Chemotherapy* **2008**, 54, 166-175.
49. Van Cutsem, E. *European Journal of Cancer*, **1999**, 35 (1), 1-2.
50. Florez, J., *Farmacología humana*. 3ª Edición, **1998**, Editorial Masson, Barcelona.
51. Siegal, D.; Xu, W. et al. *Bone Marrow Transplantation* **2008**, 42, 51–56.
52. Choti, M. A. *Cancer Treatment. Reviews* **2004**, 30-8, 715-720.
53. Leyland-Jones, B.; Arnold, A.; Gelmon, K.; Verma, S.; Ayoub, J. P.; Seidman, A. *Annals of Oncology* **2001**, 54. Graham, J.; Einsele, H.; Moreau, Ph.; San Miguel, J. *Cancer Treatment Reviews* **2005**, 31(8), 591-602.
55. Bränd-Persson, K.; Strøm, H. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and its use in the Nordic countries **2002**, Brisbane (Australia).
56. Novarreg. Glosario de registro de Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza).
57. Fernández-Llimós, F. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica* **2003**, Ed. Elsevier. España.
58. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*, 10ª Edición, **2003**, Editorial McGraw-Hill, Madrid.
59. Moliterni, A.; Bonadonna, G.; Valguesa, P. *J. Clin. Oncol.* **1991**, 9, 1124-1130.
60. Pribylova, O.; Petruzelka, L.; Honova, H.; Fischer, J.; Bustova, I.; Sifferova, H.; Kuta, M.; Miller, V.; Hacklova, M.; Machacek, J.; Kohoutek, M.; Vodvarka, P.; Kysela, T.; Tajblova, J.; Suk, J.; Dorazilova, V.; Bauer, J. *Sb. Lek.* **1998**, 99, 25-31.
61. Karlsson, Y. A.; Malmstrom, P. O.; Hatschek, T.; Fornander, T. G.; Soderberg, M.; Bengtsson, N. O.; Jansson, T. E.; Sjoberj, S. M.; Bergh, J. C. *Cancer* **1998**, 83, 936-947.
62. Pierga, J. Y.; Jouve, M.; Asselain, B.; Livartowski, A.; Beuzeboc, P.; Dieras, V.; Scholl, S.; Dorval, T.; Palangie, T.; García-Giral, E.; Pouillart, P. *Br. J. Cancer* **1998**, 77, 1474-1479.
63. Machiavelli, M. R.; Romero, A. O.; Pérez, J. E.; Lacava, J. A.; Dominguez, M. E. Rodriguez, R.; Barbieri, M. R.; Romero, L. A. Romero, J. M.; Langhi, M. J.; Amato, S. Ortiz, E. H.; Vallejo, C. T.; Leone, B. A. *Cancer J. Sci. Am.* **1998**, 4, 125-131.

64. Zimmerman, T. M.; Grinblatt, D. L.; Malloy, R.; Williams, S. F. *Cancer*, **1998**, 83, 1540-1545.
65. MacLean, G.D.; Reddish, M. A.; Koganty, R. R.; Longenecker, B.M. *J. Immunother. Emphasis. Tumor Immunol.* **1996**, 19, 59-68.
66. Morrison, V. A.; Rai, Kanti R. et al. *Journal of Clinical Oncology* **2001**, 19-16, 3611-3621.
67. Iglesias-Guerra, F.; Romero, I.; Alcludia, F.; Vega-Pérez, J.M. *Carbohydrate Research* **1998**, 308, 57-62.
68. Fujimoto, H.; Takayanagi, T.; Ajisaka, K. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3668.
69. Candela Lena, J. I. Tesis Doctoral, **2000**, Facultad de Química, Universidad de Sevilla.
70. Vega-Pérez, J. M.; Candela, J. I.; Romero, I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3949-3956.
71. Candela Lena, J. I. Tesis de Licenciatura, **1995**, Facultad de Química, Universidad de Sevilla.
72. Gross, P.; Jeanloz, R. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2759.
73. Eric, K.; Rowinsky, R. C.; Donehower, R. J. Tucker, J.; Tucker, R. *Cancer Research*. **1988**, 48, 4093-4100.
74. Pantazis, J. T.; Mendoza, J. A.; Early, A. J.; Kozielski, E. A.; Natelson, B. C. Giovanella, B.C. *Eur. J. Haematol.* **1993**, 50, 81-90.
75. Domenech, J.; Georget, M. T.; Gihana, E.; Colombat, P.; Bremond, J. L.; Chassangue, M.; Lamaguere, J. P.; Binet, C. *Bone Marrow Transplant.* **1992**, 9, 101-106.
76. Morimoto, B.; Robin, E.; Le Bousse-Kerdiles, M. C. *Blood* **1994**, 83, 657-682.
77. Collins, S. J. *Nature* **1997**, 270, 347-349.
78. Gallager, *Blood* **1979**, 54, 713-733.
79. Minowada, J. *J. Nat. Cancer Inst.* **1972**, 49, 91-895.
80. Iglesias-Guerra, F.; Candela, J.I.; Bautista, J.; Alcludia, F.; Vega-Pérez, J.M. *Carbohydr. Research* **1999**, 316, 71-84.
81. Jannifer, S.; Stromberg, M. D.; Yong, J. L. *Cancer* **1995**, 75, 2262-2268.
82. Espartero Sánchez, J. I. Tesis Doctoral, **1992**, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.
83. Zaragozá, F. *El medicamento. La información médica y farmacéutica en España*, **2006**, Master Line & Prodigio S. L., Madrid.

84. Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, **1997**, BOE 100, 13450-13452.
85. Ley 29/2006, de 27 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, **2006**, BOE 178, 28122-28165.
86. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, **1986**, BOE 102, 15207-15224.
87. Orden SCO/3524/2003, de 12 de diciembre, por la que se modifica la Orden SCO/2958/2003, de 23 de octubre, por la que se determinan nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia, **2003**, BOE 302, 45077-54078.
88. Libro Blanco de la Profesión Farmacéutica en la provincia de Badajoz, **2002**, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Badajoz, Badajoz.
89. Ley de la Comunidad Autónoma de Extremadura 6/2006, de 9 de noviembre, de Farmacia, **2006**, DOE 134, 19224-19256.
90. Real Decreto 823/2008, de 16 de mayo, por el que se establecen los márgenes, deducciones y descuentos correspondientes a la distribución y dispensación de medicamentos de uso humano, **2008**, BOE 131, 25138-25140.
91. A tu salud, **2007**, año VIII, 226.
92. Sánchez-Caro, J.; Abellán, F. *La relación clínica farmacéutico-paciente. Cuestiones prácticas de derecho sanitario y bioética*, **2007**, Editorial Comares S. L., Granada.
93. Constitución Española, **1978**, BOE 311, 29313-29424.
94. Ley 2/1974, de 13 de febrero, sobre Colegios Profesionales, **1974**, BOE 40, 3046-3049.
95. Ley 74/1978, de 26 de diciembre, de Colegios Profesionales, **1979**, BOE 11.
96. Ley 7/1997, de 14 de abril, de Medidas Liberalizadoras en Materia de Suelo y de Colegios Profesionales, **1997**, BOE 90, 11773-11775.
97. Real Decreto-Ley 6/2000, de 23 de junio, de Medidas Urgentes de Intensificación de la Competencia en Mercados de Bienes y Servicios, **2000**, BOE 151, 22438-22440.
98. Ley 11/2002, de 12 de diciembre, de Colegios y de Consejos de Colegios Profesionales de Extremadura, **2003**, BOE 25, 3702-3710.
99. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, **2003**, BOE 280, 41452-41458.
100. Decreto 26/2005, de 9 de febrero, por el que se crea el Consejo de Colegios Profesionales de Farmacéuticos de Extremadura, **2005**, DOE 18, 1935-1936.

101. Resolución de 20 de junio de 2005, de la Consejera de Presidencia, por la que se acuerda la publicación de la adaptación de los Estatutos del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Badajoz a la Ley 11/2002, de 12 de diciembre, de Colegios y de Consejos de Colegios Profesionales de Extremadura, **2005**, DOE. 79, 9956-9975.
102. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, 1999, BOE 298, 43048-43099.
103. García Vargas, J.; Rambla, V.; De Miguel, A.; Fernández Vara, G. *El futuro de la sanidad en España*, **2004**, Circulo de la Salud, España.
104. Herrera Molina, E.; Cáceres, F. J.; Rocafort, J.; Villa Mínguez, D. *RevistaSalud.com* **2005**, Vol. 1 (1).
105. Ferrer Aguarales, J. L.; Molina Alén, E. *Plan de Humanización de la Atención Sanitaria del Sistema Sanitario Público de Extremadura, Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias*. Consejería de Sanidad y Dependencia, 1ª Edición, **2007**, Mérida.
106. Sánchez-Caro, J.; Abellán, F. *Atención farmacéutica y responsabilidad profesional*, **2004**, Editorial Comares S. L., Granada.
107. Herrera Carranza, J. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*, **2003**, Elsevier España S. A., Madrid.
108. Real Decreto 183/2004, de 30 de enero, por el que se regula la tarjeta sanitaria individual, **2004**, BOE 37, 6386-6388.
109. Decreto 9/2008, de 25 de enero, por el que se regula la Tarjeta Sanitaria Individual, el Código de Identificación Personal Autonómico y el Sistema de Información Sanitaria “Gestión Poblacional y de Recursos Sanitarios de Extremadura CIVITAS” en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Extremadura, **2008**, DOE 22 , 2551-2560.
110. Real Decreto 1.910/84 de 26 de Septiembre de receta médica, **1984**, BOE 259, 31339-31341.
111. Orden de 30 de Abril de 1.986 por la que se establecen los criterios generales de normalización de recetas médicas, **1986**, BOE 106, 15759-15764.
112. Orden de 23 de Mayo de 1.994 sobre modelos oficiales de receta médica para la prestación del Sistema Nacional de Salud, **1994**, BOE 129, 16901-16911.
113. Resolución de 28 de septiembre de 2005, de la Secretaría General de Sanidad, por la que se publica el Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Consejería de Sanidad y Consumo de la Junta de Extremadura, para la

puesta en marcha de una prueba piloto del sistema de receta electrónica integrada, **2003**, BOE 246, 33862-33863.

114. Decreto 181/2007, de 19 de junio, por el que se regula la receta médica electrónica, **2007**, BOJA 123, 12-15.

115. Centro de Cirugía de Mínima Invasión “*Jesús Usón*”, *Aproximación al Sector Sociosanitario Empresarial Extremeño. Potencial estratégico*, **2007**, Cáceres.

116. Francés Causapé, M. C.; Canseco González, M. C. *Bases legales de los derechos y obligaciones de los pacientes. Responsabilidad del farmacéutico*, **2007**, Realigraf, S. A., Madrid.

117. Decreto 166/2005, de 5 de julio, por el que se aprueba el Mapa Sanitario de la Comunidad Autónoma de Extremadura, **2005**, DOE 80, 10189-10228.

118. Encuesta de Salud de Extremadura 2001, Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura, **2003**, Mérida.

119. Encuesta de Salud de Extremadura 2005, Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura, **2006**, Mérida.

120. Ministerio de Sanidad y Consumo, Barómetro Sanitario, **2006**.

121. Vergeles Blanca, J. M. et al. *Manual de Estándares del Modelo de Calidad de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios en la Comunidad Autónoma de Extremadura*, **2004**, Rayego S. L., Mérida.

122. Real Decreto 1477/2001, de 27 diciembre sobre traspaso a la Comunidad Autónoma de Extremadura de las funciones y servicios del Instituto Nacional de la Salud, **2001**, BOE 312, 50274-50279.

123. La situación del cáncer en España, **2005**, Ministerio de Sanidad y Consumo, España.

124. Nieto Masot, A.; Gurría Gascón J. L. *Cuadernos geográficos* **2005**, 36(1), 479-495.

125. Barrantes Mattes, E.; Cortes Mancha, M.; Ferrer Aguales, J. L.; Molinero San Antonio, E.M^a; Ruiz Muñoz, E. Villa Andrada, J. M^a. Plan Integral contra el Cáncer en Extremadura 2007-2011, **2006**, Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias, Consejería de Sanidad de Consumo, Mérida.

126. *Plan de Salud de Extremadura 2005-2008* **2005**, Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias, Consejería de Sanidad de Consumo, 1^a Edición, Mérida.

127. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad, **2003**, BOE 128, 20567-20588.
128. Ley Orgánica 1/1983, de 25 de febrero, por la que se aprueba el Estatuto de Autonomía de Extremadura, **1983**, BOE 49, 5580-5586.
129. Ley 10/2001, de 28 de junio, de Salud de Extremadura, **2001**, DOE 76, 7288-7312.
130. Decreto 80/2003, de 15 de julio, por el que se establece la estructura orgánica de la Consejería de Sanidad y Consumo y se modifica su relación de puestos de trabajo de personal funcionario y personal eventual de la Junta de Extremadura, **2003**, DOE 83, 9874-9878.
131. Orden SCO/1225/2003, de 8 de mayo, por la que se establecen las directrices para la elaboración del plan integral del cáncer, **2003**, BOE 120, 19194-19194
132. Decreto 96/2004, de 15 de junio por el que se establecen las normas para la elaboración, el seguimiento y la evaluación del Plan de Salud de Extremadura, **2004**, DOE 70, 7789-7797.
133. Orden de 10 de octubre de 2005, por la que se regula la elaboración, el seguimiento y la evaluación del Plan Integral contra el Cáncer de Extremadura, **2005**, DOE 121, 14476-14479.
134. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, **2003**, Décima Revisión, Volúmenes 1-3.
135. Ramos Aceitero, J. M.; Álvarez Díaz, M. M.; Martínez Sánchez, J. M.; Rojas Fernández, C.; Fernández del Valle, P.; García Ramos, P. *Evolución histórica de la mortalidad registrada en Extremadura. Años 1990-2003* **2007**, Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria, Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura, Mérida.
136. Ramos Aceitero, J. M.; Álvarez Díaz, M. M.; Martínez Sánchez, J. M.; Rojas Fernández, C.; Fernández del Valle, P.; García Ramos, P. *Mortalidad registrada en Extremadura y sus áreas de salud. Año 2004* **2006** Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria, Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura, Mérida.
137. Ramos Aceitero, J. M.; Gutierrez Gallego, J. A.; Martínez Sánchez, J. M.; Fernández del Valle, P.; Rojas Fernández, C.; Álvarez Díaz, M. M.; García Ramos, P. *Atlas de Mortalidad de Extremadura*, **2007**, Dirección General de Gestión del Conocimiento y Calidad Sanitarias, Consejería de Sanidad y Consumo, Junta de Extremadura, Mérida.

138. Ramos Aceitero, J. M.; Álvarez Díaz, M. M.; Martínez Sánchez, J. M.; Rojas Fernández, C.; Fernández del Valle, P.; García Ramos, P. *Mortalidad registrada en Extremadura y sus áreas de salud. Año 2005* **2007**, Dirección General de Gestión del Conocimiento y Calidad Sanitaria, Consejería de Sanidad y Dependencia, Junta de Extremadura, Mérida.
139. Orden de 4 de marzo de 2005 por la que se regula el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al Alta Hospitalaria y Cirugía Mayor Ambulatoria y la Unidad Técnica de referencia CIE 9 MC de la Comunidad Autónoma de Extremadura, **2005**, DOE 27, 3105-3109.
140. Orden de 28 de diciembre de 2001, por la que se crea el Sistema de Información de base poblacional sobre cáncer de la Comunidad Autónoma de Extremadura, **2002**, DOE 4, 276-277.
141. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se aprueba la creación de la red nacional de vigilancia epidemiológica, **1996**, BOE 21, 2153-2158.
142. Decreto 92/1997, de 1 de julio, por el que se crea la red de Vigilancia Epidemiológica de Extremadura, **1997**, DOE 4, 276-277.
143. Cebrián Ordiales, C. J.; Ramos Aceitero, J. M.; Vergeles Blanca, J. M. *Informe de Salud Pública. Año 2006*, **2008**, Dirección General de Gestión del Conocimiento y Calidad Sanitaria, Consejería de Sanidad y Dependencia, Junta de Extremadura, Mérida.
144. Sant, M. et al. *Annals of oncology* **2003**, 14(5), 61-118.
145. Mann, J. R. *Eur J Cancer* **2004**, 40(1), 8-9.
146. Berrino, F.; De Angelis, R.; Sant, M.; Rosso, S.; Lasota, M.; Coebergh, J. W.; Santaquilani, M. *The Lancet Oncology* **2007**, 8(9), 773-783.
147. López Guzmán, J. *Ética en la industria farmacéutica: Entre la economía y la salud*, **2005**, Ediciones Universidad de Navarra, S. A., España.
148. Pastor García, E.; Eiros Bouza, J. M^a.; Mayo Iscar, A. *Medifam* **2002**, 12(1), 7-12.
149. Siles Gutiérrez, M.; Ávila Muñoz, L.; Gómez Juanes, V. *Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD* **2002**, 2^o edición, Madrid.
150. Real Decreto 1358/2005, de 18 de noviembre, por el que se declaran oficiales las cifras de población resultantes de la revisión del Padrón municipal referidas al 1 de enero de 2005, **2005**, BOE 287, 39422-39423.
151. Tas, F.; Argon, A.; Camlica, H.; Topuz, E. *Melanoma Research* **2005**, 15(6), 543-548.
152. Li, Y.; McClay, E. *Sem. in Oncol.* **2002**, 29(5), 413-426.

153. Gajewski, T. F. *Journal of Clinical Oncology* **2004**, 22(4) 580-581.
154. Su, Y. B.; Sejean Sohn, S. E.; Krown, P. O.; Livingston, J. D.; Wolchok, C.; Quinn, L.; Williams, T.; Foster, K. A.; Sepkowitz, P. *Journal of Clinical Oncology* **2004**, 22(4), 610-616.
155. SyndromeSiu-ka, M.; Kin-yee, L. et al. *Nephron Clinical Practice* **2005**, 101, 25-32.
156. Rodríguez, C. B. *Economía de la Salud* **2008**, 7(4) 143.
157. Ferner, R. E.; McDowell S. E. *British Medical Journal* **2006**, 332,1268-1271.
158. Herxheimer, A. *British Medical Journal* **2003**, 326, 1208-1210.
159. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, **2006**, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.