



ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica, benigna, que afecta a las mujeres durante su época reproductiva y que se asocia a dolor pélvico e infertilidad. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la localización normal, habitualmente en la cavidad peritoneal, pero puede asentarse en cualquier lugar del abdomen e incluso en lugares tan lejanos como los pulmones (Figura 1). Las placas que se forman pueden ser de diverso tamaño y se denominan implantes si son pequeñas y nódulos, si son mayores. Los endometriomas son los quistes que se forman en los ovarios.

La evolución de la endometriosis puede ser muy variable. Hay mujeres en que los implantes se mantienen sin cambios a lo largo de los años; en otras pueden evolucionar y desarrollarse extensamente, abarcando la pelvis.

Fisiopatología

La etiología de la endometriosis todavía hoy sigue siendo objetivo de investigación. Existen diferentes teorías que podrían explicar la presencia de células endometriales lejos de su ubicación normal:

- Una de ellas propone una menstruación retrógrada, es decir, que discurriría por las trompas y caería en el abdomen en lugar de expulsarse al exterior y que transportaría células endometriales hacia la cavidad peritoneal.
- En otra se propone que las células del mesotelio peritoneal se transforman en células endometriales.
- Una tercera teoría se apoya en la idea de que durante el desarrollo fetal del sistema de Müller quedarían células en el peritoneo.
- Se postula también que puede haber una inmunidad defectuosa que no sería capaz de eliminar las células anómalas del abdomen. Así estas células tendrían el paso libre para depositarse en otros órganos internos.
- El hecho de que madres e hijas se vean afectadas de endometriosis hace suponer que también existen factores genéticos involucrados en la patogénesis.

Características clínicas

Los síntomas característicos de la endometriosis son:

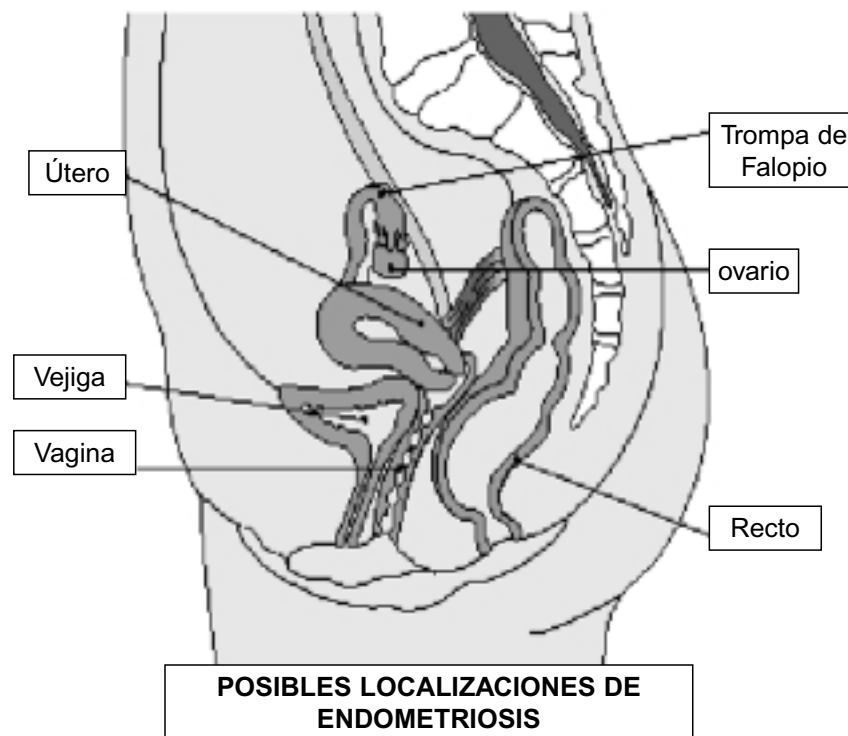
- 1.- dismenorrea o dolor menstrual, debido a la síntesis de prostaglandinas por parte del tejido endometrial que provocan contracciones uterinas fuertes.
- 2.- dolor pélvico en coxis o recto.
- 3.- dispareunia o dolor en las relaciones sexuales. Las zonas afectadas por la endometriosis pueden estar presionadas durante la penetración vaginal.
- 4.- disquecia o dolor en la defecación.
- 5.- infertilidad. La endometriosis puede disminuir la fertilidad por varios mecanismos: la inflamación abdominal dificulta la fusión entre el óvulo y el espermatozoide, las adherencias pueden impedir el movimiento de las trompas e incluso obstruirlas, los endometriomas pueden afectar a la ovulación normal y la secreción de hormonas por parte del ovario.

6.- sangrados intermenstruales anómalos. La endometriosis provoca que en la pelvis se puedan encontrar sustancias extrañas, que el funcionamiento ovárico sea anormal y alterar el ciclo endometrial. Como resultado aparecen pequeñas pérdidas de sangre entre menstruaciones.

En el examen físico el ginecólogo puede apreciar un aumento de tamaño de uno o de ambos ovarios y cierta inmovilidad, si están fijados a la pared uterina o al fondo vaginal.

Por ecografía se pueden observar unos quistes ováricos con un patrón específico. A mayor experiencia del ecografista más fácil será el diagnóstico.

El diagnóstico concluyente requiere laparoscopia, visualizando directamente el tejido endometrial ya que la sintomatología no es exclusiva de endometriosis. Esta técnica se debe realizar bajo anestesia en quirófano y consiste en la visión del interior de la cavidad abdominal a través de unas pequeñas incisiones en el ombligo y a ambos lados del pubis, de unos milímetros, por las que se introduce la óptica y los instrumentos de trabajo. Para determinar el grado o estadio de la endometriosis se han creado escalas que revisan una serie de órganos (peritoneo, ovarios, trompas) y que se puntúan en función de la afectación. Dependiendo de la puntuación, la endometriosis se clasifica en mínima, leve, moderada o severa. Como todo sistema de clasificación éste presenta una serie de inconvenientes como son la gran variabilidad inter/intraobservador, los errores de observación que se pueden cometer y la falta de consideración de la morfología de la lesión. Por otra parte, la extensión de la enfermedad no se correlaciona directamente con el grado de dolor. La profundidad de la infiltración parece correlacionarse mejor con el dolor.



Tratamiento

El tratamiento debe tener como objetivos: disminuir el dolor para mejorar la calidad de vida, mejorar la fertilidad o ambos. Mediante la cirugía se extirpan las lesiones que se consideran causantes del dolor, pero en mujeres jóvenes que quieren mantener la fertilidad se recurre habitualmente al tratamiento farmacológico. Los andrógenos como el danazol, los progestágenos, los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y los anticonceptivos orales actúan suprimiendo la función ovárica, limitando el crecimiento y la actividad, así como el dolor asociado a la endometriosis.

a.- Danazol

El danazol es un agonista androgénico derivado de la 17- α -testosterona. El mecanismo de acción es la supresión del eje pituitaria- ovario, inhibiendo la secreción de gonadotropinas. El danazol también inhibe la unión de las hormonas esteroideas a su receptor citoplasmático en las células diana, así como también disminuye la síntesis de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales. Esto se traduce en un aumento de las concentraciones séricas de testosterona produciendo una atrofia endometrial.

El tratamiento es por vía oral y se inicia con dosis de 100-200 mg cada 12 horas y, si no hay mejora en 30-60 días, se puede aumentar hasta un máximo de 400 mg cada 12 horas. El tratamiento debe mantenerse ininterrumpidamente durante 3-6 meses, hasta un máximo de 9 meses en caso necesario. Las menstruaciones aparecen al cabo de 2-3 meses de finalizar el tratamiento.

Los efectos secundarios se atribuyen a las propiedades androgénicas y a los efectos hipoestrogénicos. Se ha descrito aumento de peso, acné, seborrea, hirsutismo, disminución del tamaño de la mama, hipertrofia del clítoris, cansancio, depresión, disminución de la libido, edema, náuseas, sequedad vaginal, sofocos y sudoración excesiva. En general estos efectos son leves y no es necesario suspender el tratamiento.

Durante el tratamiento se debe evitar el embarazo por el riesgo de pseudohermafroditismo de los fetos femeninos. Según la FDA el danazol pertenece a la categoría X de teratogenicidad.

El danazol interacciona con los anticoagulantes orales, potenciando su efecto y aumentando el riesgo de hemorragia, por reducir la síntesis hepática de factores de la coagulación. También interacciona con la carbamazepina aumentando sus concentraciones plasmáticas y potenciando su toxicidad por inhibición del metabolismo hepático. El danazol también inhibe el metabolismo hepático de ciclosporina y de tacrolimus aumentando las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

b.- Gestrinona

Es un fármaco antiprogéstágeno estructuralmente relacionado con la testosterona. La gestrinona bloquea la secreción de hormona luteinizante (LH), produce atrofia endometrial e induce la regresión de los implantes o focos de endometriosis como consecuencia del efecto antiprogéstágeno, pero no consigue su desaparición.

La dosis recomendada es 2,5 mg a la semana por vía oral. El inicio del tratamiento debe coincidir con el primer día del ciclo menstrual y las tomas deben realizarse el mismo día de la semana. Para conseguir un bloqueo rápido de la hipófisis la dosis puede aumentarse hasta 7,5 mg a la semana. La duración del tratamiento no debe prolongarse más de 6 meses.

Los efectos secundarios son leves y transitorios. Se ha descrito aumento de peso, acné, disminución del tamaño de la mama, calambres musculares, hirsutismo, náuseas, edema, prurito vaginal y sofocos.

Al tener un mecanismo de acción similar al danazol, pueden aparecer anomalías en los fetos femeninos en caso de embarazo durante el tratamiento. Por ello se recomienda adoptar medidas anticonceptivas eficaces durante el mismo y es prudente también adoptarlas durante algunos meses después.

Los barbitúricos, la rifampicina y la fenitoína pueden reducir el efecto de la gestrinona. Por otra parte, la gestrinona puede interferir en la analítica de creatinina, triglicéridos y colesterol.

c.- Progestágenos

Los progestágenos como la noretisterona, la medroxiprogesterona y el megestrol inducen cambios en el tejido endometrial ectópico y reducen la sintomatología de la enfermedad. El acetato de medroxiprogesterona es el fármaco con más experiencia clínica. El mecanismo de acción se debe a que crea un estado hipoestrogénico e hipergestágeno con lo que el tejido endometrial se descama y se atrofia. El tratamiento con progestágenos es tan efectivo como el tratamiento con danazol en la regresión de la enfermedad, pero no presenta los efectos secundarios androgénicos del danazol.

Las dosis orales se sitúan entre 10-50 mg al día, pero la dosis de 30 mg al día es la más común. También se comercializa una presentación depot de 150 mg que se administra cada 3 meses por vía intramuscular.

Uno de los efectos secundarios observados con la administración depot o con dosis altas por vía oral, es la pérdida de masa ósea lumbar. Al finalizar el tratamiento la densidad de masa ósea se recupera rápidamente, pero ello es motivo para que el tratamiento no sea a largo plazo; de hecho en la mayoría de ensayos clínicos el tratamiento con medroxiprogesterona no supera los 6 meses. Otro de los efectos secundarios observados con la formulación depot es el retraso en volver a tener ciclos menstruales normales; en cambio, al suspender la medicación oral, en el plazo de unas 4 semanas se recupera el ciclo menstrual.

Según la FDA la medroxiprogesterona pertenece a la categoría X de teratogenicidad. La administración durante el primer trimestre de embarazo se ha asociado a malformaciones genitales en fetos machos y hembras.

Los inductores enzimáticos como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital o la rifampicina pueden reducir el efecto del progestágeno. Los anticoagulantes pueden ver reducida su eficacia ya que los progestágenos afectan a la síntesis de los factores de coagulación. La medroxiprogesterona puede disminuir la eficacia de los antidiabéticos orales.

d.- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

Los agonistas de la GnRH se pueden administrar por vía intramuscular, subcutánea o intranasal. Su mecanismo de acción consiste en incrementar inicialmente la liberación de LH y de la hormona estimulante del foliculo. Esta estimulación constante produce una disminución de la secreción de las hormonas del ovario y suprime la menstruación. La supresión de la secreción de GnRH no se produce hasta dos semanas después de iniciar el tratamiento.

Uno de los principales problemas que presenta la administración de análogos de la GnRH es la disminución de la densidad de la masa ósea con el desarrollo subsiguiente de osteoporosis. Para todos ellos está limitada la duración del tratamiento a seis meses.

El *acetato de leuprorelina* se presenta en viales de 3,75 mg para su administración intramuscular.

La *triptorelina* es otro análogo de la GnRH y se presenta en viales de 3,75 mg para la administración mensual por vía intramuscular.

La *goserelina* también está indicada en el tratamiento de la endometriosis. Existe una presentación mensual de 3,6 mg que se administra por vía subcutánea en forma de implante. La colocación del implante en la pared abdominal requiere anestesia local para reducir las molestias.

La *nafarelina* es el análogo de la GnRH para administración intranasal. La dosis habituales son 400 mcg al día administrados cada 12 horas (200 mcg equivalen a una pulsación) en una fosa nasal, alternando en cada aplicación la fosa nasal. La dosis máxima es de 800 mcg al día en dos dosis. La forma de administración puede causar irritación nasal. En caso de necesitarse un descongestionante, éste se deberá administrar al menos 2 horas después de la nafarelina, para no interferir en su absorción.

Dentro de los efectos secundarios comunes para todos los análogos de la GnRH cabe destacar su influencia sobre las lipoproteínas plasmáticas: se produce un aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y una disminución de la de alta densidad (HDL) con lo cual la relación LDL:HDL aumenta y se reduce el efecto protector cardiovascular.

Por otra parte, los análogos también producen reducción de la masa ósea, por lo que es necesario recomendar suplementos de calcio (1500 mg/día). Este efecto secundario es muy importante tenerlo en cuenta cuando se tratan de mujeres jóvenes, especialmente adolescentes. Posiblemente necesitarán regímenes terapéuticos muy agresivos, con ciclos de tratamiento múltiples a lo largo de su edad fértil. En las adolescentes los estrógenos favorecen la mineralización ósea. El estado hipoestrogénico provocado por la administración de los análogos de la GnRH disminuye la secreción de calcitonina, lo cual aumenta la actividad de la parathormona y la resorción ósea y reduce el paso de vitamina D a la forma dihidroxilada que es la activa, por lo que la absorción de calcio a nivel intestinal estará reducida. Por tanto, se debe valorar meticulosamente la administración de análogos de GnRH en adolescentes porque se incrementa el riesgo de osteoporosis en el futuro.

La goserelina, la leuprorelina y la nafarelina se consideran de la categoría X de teratogenicidad según la FDA. La triptorelina, en cambio, sólo aumenta ligeramente la proporción de malformaciones fetales respecto a la población general, cuando se ha administrado inadvertidamente durante el embarazo.

e.- Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales combinados (que contienen un estrógeno y un progestágeno) inhiben el eje hipotálamo-pituitario-ovárico y suprimen la actividad ovárica. En la práctica se han utilizado todas las combinaciones de anticonceptivos y ninguna de ellas ha mostrado ser superior.

f.- Otros tratamientos

La cirugía es una opción de tratamiento para aliviar el dolor producido por la endometriosis. Durante la fase de diagnóstico por laparoscopia se pueden ir retirando las lesiones visibles; las lesiones a nivel microscópico son imposibles de erradicar. En las pacientes jóvenes que deseen alcanzar la fertilidad, el objetivo es eliminar la enfermedad conservando todo el tejido sano que sea posible.

Otros procedimientos quirúrgicos que se han utilizado son la ablación del nervio uterino y la neurectomía presacral.

El tratamiento definitivo de la endometriosis es la histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral, que estaría indicada principalmente en mujeres de edad superior a los 45 años. En esta situación se debe valorar la terapia hormonal sustitutiva.

La tabla 1 resume los fármacos indicados en el tratamiento de la endometriosis, las dosis, la vía de administración y la duración recomendada de tratamiento.

Tabla 1. Fármacos indicados en la endometriosis

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Duración del tratamiento
Anticonceptivos orales combinados	1 gragea	Oral	Sin límite
Danazol	400mg/día, máx. 800 mg/día	Oral	6 meses, máximo 9 meses
Goserelina	3,6 mg/mes	Subcutánea	6 meses
Leuprolida depot	3,75 mg/mes	Intramuscular	6 meses
Medroxiprogesterona	20-30 mg/día 150 mg/3 meses	Oral	
Intramuscular	90 días pero puede prolongarse		
Nafarelina	400-800 mcg/día	Intranasal	6 meses
Triptorelina	3,75 mg/mes	Intramuscular	6 meses

Como conclusión, el tratamiento de una mujer con endometriosis debe tener en cuenta la edad, los síntomas y el deseo de fertilidad. En algunos casos el tratamiento farmacológico será suficiente para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. En otros deberá combinarse el tratamiento farmacológico y quirúrgico.

Bibliografía

1. American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 32: 633-45.
2. Anon. Many hormonal treatments to choose from for endometriosis. *Drug Ther Perspect* 2000; 16 (3): 5-8.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Einsa, 2005.
4. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved?. *Semin Reprod Med* 2003; 21 (2): 243-53.
5. Fotini K, Hatzopoulos, Rosalie Sagraves, Jennifer L. Hardman. Obstetrics. En: Mary Anne Koda-Kimble, Lloyd Yee Young, editores. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs 7ª. Ed.* 2001. p. 44-1 a 44-43.
6. Frackiewicz EJ. Endometriosis: An overview of the disease and its treatment. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40 (5): 645-57.
7. Gibbons WE. Management of endometriosis in fertility patients. *Fertil Steril* 2004; 81: 1204-5.
8. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-99.
9. Goodman Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9ª ed. International edition. Mc Graw-Hill, 1996.
10. Hacker NF, Moore JG. Essentials of obstetrics and gynecology. 3a ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998.
11. Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
12. Pitkin J, Peattie AB, Magowan BA. Obstetrics and Gynecology. London: Churchill Livingstone; 2003.
13. Rivlin ME, Martin RW. Manual of clinical problems in obstetrics and gynecology. 4 ed. Boston: Little, Brown and Company; 1994.

Información de nuevos medicamentos



Aporta mejoras



Eventualmente útil



No aporta nada nuevo



INSULINA DETEMIR

Insulina detemir es un análogo de insulina de acción prolongada, con indicación en diabetes mellitus, que se emplea como insulina basal en combinación con insulina de acción rápida administrada en relación con las comidas.

Pertenece al grupo de antidiabéticos: insulinas y análogos de acción prolongada y su código ATC es A10AE.

Se obtiene por tecnología ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* y su estructura final es el resultado de eliminar la treonina en posición B30 de la insulina humana y añadir por acilación un residuo de ácido mirístico al grupo amino de la lisina B29.

Los cambios en la molécula tienen como objetivo conseguir una alta afinidad por la albúmina humana y de esta forma una insulina de acción prolongada.

MECANISMO DE ACCIÓN

La acción prolongada de este análogo de insulina está mediada por la autoasociación de las moléculas de insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a la albúmina por la cadena lateral de ácido graso de la molécula. De esta forma se distribuye más lentamente a los tejidos diana.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis deben ajustarse individualmente, con pautas de una o dos administraciones diarias. En el caso de dosificación dos veces al día la dosis de la tarde puede administrarse por la tarde o al acostarse.

El cambio de otras insulinas de acción intermedia o prolongada a insulina detemir requiere un ajuste de la dosis y hora de administración así como un estricto control glucémico durante las primeras semanas después del cambio.

Se deben ajustar las dosis y horas de administración de insulinas de acción rápida en tratamiento concomitante e igualmente la dosis de insulina detemir si el paciente cambia la actividad física o dieta o durante una enfermedad.

Poblaciones especiales: no se han descrito diferencias farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia renal o hepática, pero en estos grupos así como en personas mayores se debe intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Modo de administración: se administra por inyección vía subcutánea, en el muslo, la pared abdominal o la región deltoidea. El paciente se debe pinchar siempre en la misma zona, ya que la velocidad y extensión de la absorción pueden ser menores en el muslo que en las otras regiones. Una vez elegida una zona se debe alternar los puntos de inyección dentro de la misma.

REACCIONES ADVERSAS, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES E INTERACCIONES

- Las principales reacciones adversas que se pueden presentar son hipoglucemia y reacciones en el lugar de inyección. Con menos frecuencia pueden manifestarse reacciones alérgicas, urticaria o trastornos oculares (de refracción). Por último se ha descrito como reacción adversa rara la neuropatía periférica.
- Deben tomarse precauciones a la hora de dosificar la insulina porque una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento pueden dar lugar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Por otro lado, si la dosis es mayor que el requerimiento de insulina y en situaciones de ejercicio físico intenso u omisión de una comida, se puede producir hipoglucemia. También debe tenerse especial cuidado en situaciones con enfermedades concomitantes como infecciones y síndromes febriles que aumentan los requerimientos insulínicos.

Información de nuevos medicamentos

- No debe administrarse por vía intravenosa (riesgo de hipoglucemia grave) y debe evitarse la vía intramuscular. En el caso de cambio a otro tipo o marca de insulina, este se debe realizar siempre con supervisión médica. También hay que tener en cuenta que, al mezclar insulina detemir con otros preparados de insulina, puede cambiar el perfil de acción individual de uno o ambos preparados. No se aconseja por tanto la mezcla con insulina de acción rápida.
- No debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina y se recomienda monitorizar a los pacientes con hipoalbuminemia grave. No existe experiencia clínica en embarazo y lactancia.
- Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a insulina detemir o a alguno de los excipientes. Contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.
- Al considerar las posibles interacciones hay que tener en cuenta que hay medicamentos que pueden reducir o aumentar los requerimientos de insulina, intensificar su efecto o enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

FARMACOCINÉTICA

Tras la administración subcutánea se observa una relación lineal entre la dosis y la concentración en suero.

- Absorción: la biodisponibilidad absoluta por vía subcutánea es del 60%, con baja variabilidad intraindividual (menor que con NPH) y concentración máxima en suero entre 6-8 horas después de la administración.
- Distribución: en el espacio extracelular. La unión del fármaco a la albúmina se produce a través del residuo graso de la molécula de insulina en un punto que no afecta a la unión de otros fármacos a la albúmina.
- Metabolismo: similar al de la insulina humana. Todos los metabolitos son inactivos. No se han realizado estudios de inhibición/inducción enzimática puesto que las proteínas no suelen afectar al citocromo P450.
- Eliminación: la semivida de eliminación es de 4-6 horas. Se alcanza el estado estacionario tras 2-3 días de tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

Hay varios estudios multicéntricos, randomizados, de grupos paralelos y abiertos, comparando insulina detemir con insulina NPH. El régimen de insulina basal sigue una posología con administraciones una o dos veces al día y en el segundo caso con la segunda dosis antes de la cena o a la hora de acostarse. En los ensayos en diabetes tipo I los pacientes recibían además bolus de insulina rápida. La variable principal es la HbA1c (se compara el efecto de ambas insulinas en el control de la glucemia medido por la no-inferioridad en la HbA1c) y como variables secundarias se han estudiado: perfiles de glucemia con 9-10 puntos, glucemia en ayunas, variación intraindividual, riesgo de hipoglucemia (general y nocturna) y cambios de peso.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la HbA1c, con lo que se le atribuye a la insulina detemir un efecto hipoglucemiante similar al de la NPH. Las ventajas que parece aportar el nuevo análogo son una menor variabilidad intraindividual, menor riesgo de hipoglucemias nocturnas y menor aumento de peso en los pacientes, variables para las que sí que se han visto diferencias significativas en algunos estudios.

En cualquier caso se trata de una alternativa terapéutica a la insulina glargina (ambas son análogos de insulina de acción prolongada y se emplean como insulina basal) pero no se ha comparado directamente con ésta en un número considerable de pacientes. Hay un estudio monocéntrico, de grupos paralelos y doble ciego con 54 pacientes en el que se compara la variabilidad intraindividual en pacientes con insulina detemir vs glargina vs NPH (Heise, 2004), resultando menor para la primera.

En cuanto a la seguridad, en todos los estudios se refleja una incidencia similar de reacciones adversas. Por otro lado, el riesgo general de hipoglucemias no presenta diferencias significativas en los distintos grupos de tratamiento. Sí que parece ser menor el riesgo de hipoglucemias nocturnas para la insulina detemir.

Información de nuevos medicamentos

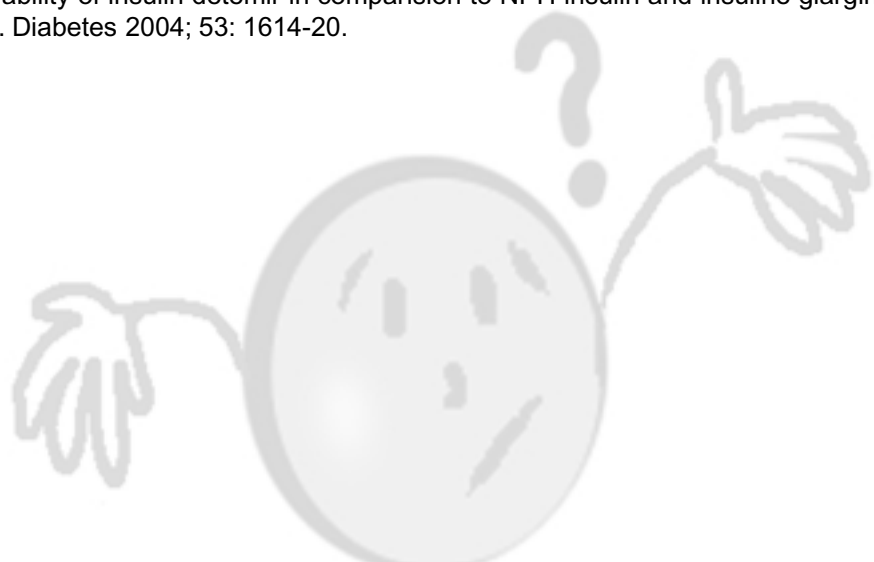
PRESENTACIONES COMERCIALES:

Principio activo	Nombre Comercial (Laboratorio)	P.V.P.
Insulina Detemir	Levemir Flexpen ^o (NovoNordisk) Pluma prec 100U/mL 3mL 5 plumas	79,38 €

- Fecha de alta: octubre de 2004
- Datos farmacéuticos nacionales: caducidad inferior a 5 años, refrigeración (2-8°C) y proteger de la luz, receta médica, tratamiento de larga duración, aportación reducida (cicero)

BIBLIOGRAFIA

- 1- Ficha técnica Levemirâ
- 2- MICROMEDEX (Healthcare Series Integrated Index): Insulin detemir-Drug Evaluation.
- 3- Scientific Discussion. EPAR. EMEA 2004.
- 4- Goldman-Levine D, Lee KW. Insulin detemir: a new basal insulin analog. Ann Pharmacother 2005; 39: 502-7.
- 5- Heise T, Nosek L, Biilmann Ronn B, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subjectvariability of insulin detemir in comparision to NPH insulin and insuline glargine in people with tipe 1 diabetes. Diabetes 2004; 53: 1614-20.



Comité De Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Miguel Aguiló (FCC) · Glòria Alba (FCH) · Joan Altimiras (FCH) · Manel Ballester (Cardiòlogo) · Josep Barrio (Infectòlogo) · Salvador Benito (Intensivista) · Xavier Bonafont (FCH) · Joaquim Bonal (FCH) · Patricia Bravo (FCH) · Neus Caelles (FCC) · Daniel Cardonal (FCH) · Federico Castillo (FCH) · Isabel Castro(FCH) · Anna Clopés(FCH) · Alfonso Dominguez-Gil(Catedràtic Universidad Salamanca) · Jose Angel Expòrito (FCH) · Rosa Farré (FCH) · M^a José Faus (Prof. Titular Universidad Granada) · Benet Fité (FCC) · Jordi Foncuberta (Hematòlogo) · Miquel Franco (Internista) · Pilar Gascón (FCC) · M^a Rosa Güell (Neumòlogo) · Gemma Guinovart · Eduard Idalgo (FCH) · Cristina de Irala Indart(FCH) · Francesc Jané(Farmatòlogo Clínic) · Rosa Jordana (FCC) · Fernando Fernandez-Llimos(FCC) · Milagros Garcia(FCH) · M^a Antonia Mangués(FCH) · Francisco Martínez(FCC) · Lluis Mendarte(FCH) · Josep Monterde(FCH) · Rita Moreira(FCH) · M^a Estela Morèno Martínez(FCH) · Margarita Ramoneda (FCC) · Gemma Rodriguez Trigo(Neumòloga) · M^a Luisa Sala(FCH) · Joaquim Sanchis(Neumòlogo) · Amparo Santamaria (Hematòloga) · Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomia) · Pablo Torreadella(Medicina y Cirugia) · Laura Tuneu(FCH) · Guillermo Vazquez(Internista e Intensivista) (FCH) Farmatèutic Clínic Hospitalario. (FCC) Farmacèutic Clínic Comunitario.



DICAF, S.L.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/ Muntaner, 560, pral. 1^a - 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/Muntaner, 560 pral.1^a - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gràfiques Gispert, S.A. - Depòsit legal: GI-557/1999