

¿Quo vadis, neurofarmacología?

A. Villarejo Galende¹ y E. Gómez Ontañón²

Kranion: Con excepción de las terapias biológicas, se tiene la impresión de que, desde hace años, la neurofarmacología ha encallado en un arrecife de coral que le impide avanzar. ¿Es que ya no hay ideas? ¿Se han agotado los receptores y enzimas donde actuar? ¿Se trata, tal vez, de la barrera hematoencefálica? ¿De la membrana celular, acaso? ¿De arrecifes celulares más íntimos? O, por el contrario, ¿se espera un resurgir de viejos fármacos con nuevas indicaciones? ¿La neurofarmacología se reinventará según parámetros farmacogenómicos? ¿Existen fármacos *blockbuster* de los que aún no sabemos nada?

Así pues, ¿estamos varados o no? ¿Los esteroisómeros y los fármacos *me too* suponen ventajas reales o son simple continuismo? ¿Qué hay de verdad en la neuroprotección, el neurorescate, el *neuro-scavenging* y otros neuro...? ¿Son fatuas quimeras diseñadas para fascinar al común de los neurólogos o presente y futuro?

¿Cómo afectará a la investigación en neurofarmacología la política global sobre el uso de fármacos genéricos? ¿Son gemelos o mellizos? ¿La actual presión sobre la industria farmacéutica terminará con la investigación? ¿Cuánto costarán los fármacos del futuro? ¿Quién los sacará adelante? ¿Quién los pagará? ¿Qué sentido tiene soñar con la nanofarmacología y las «vacunas» de enfermedades neurodegenerativas cuando nos cuestionamos el precio de un triptán?

Se ha solicitado a E. Gómez Ontañón y A. Villarejo –neurólogo y farmacólogo clínico el primero, neurólogo y humanista el segundo– que debatan sobre estas y otras cuestiones. Se recuerda a los lectores que la revista *Kranion* es quien propone a los autores el tema a discutir y les sugiere qué postura adoptar. En consecuencia, los argumentos de los expertos pueden ser retóricos y no reflejar necesariamente lo que en realidad piensan.

E. Gómez Ontañón: La neurofarmacología está varada, desgraciadamente.

Para poder llevar a cabo una valoración objetiva de dónde se encuentra hoy en día la neurofarmacología y hacia dónde se dirige debemos, indefectiblemente, ponerla en relación con otras áreas de la terapéutica farmacológica. No hace ni 20 años, el único arsenal terapéutico de que disponían los reumatólogos para el tratamiento de las enfermedades de su competencia eran las sales de oro, los antiinflamatorios no esteroideos y poco más. Hoy en día el tratamiento de estas enfermedades ha experimentado una auténtica revolución de la mano de las nuevas terapias inmunes. La terapéutica del ictus ha sufrido igualmente una «revolución» con la incorporación de la fibrinólisis. Sin embargo, si comparamos con lo que vienen realizando los cardiólogos a lo largo de las últimas dos décadas en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, nuestro estado actual es desalentador. De la aspirina a la heparina, de aquí a los trombolíticos, a los anticuerpos monoclonales, los péptidos naturales que impiden la fijación de proteínas como las desintegrinas, los péptidos sintéticos que contienen la secuencia GRD y los inhibidores no peptídicos como tirofiban y eptifibatida y, finalmente, los ensayos clínicos que intentan comparar asociaciones de diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción. Y nosotros anclados en el paleolítico de la terapéutica vascular antitrombótica.

Resulta frustrante observar cómo los tratados clásicos de farmacología y terapéutica se amplían con capítulos de nueva edición hasta hace pocos años inimaginables, mientras que los capítulos dedicados a la terapéutica del sistema nervioso central (SNC) apenas incorporan nuevas moléculas, muchas de ellas químicamente relacionadas con otras ya muy conocidas. Al margen de lo que el futuro nos pueda deparar,

¹Servicio de Neurología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

²Servicio de Neurología
Hospital Nuestra Señora de Candelaria
Tenerife

Dirección para correspondencia:

Alberto Villarejo Galende
E-mail: avgalende@yahoo.es

Eugenio Gómez Ontañón
E-mail: eugeniogomezontanon@msn.com

la terapéutica actual de la enfermedad de Parkinson no difiere en esencia de lo que yo aprendí cuando era estudiante de medicina. La levodopa, los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO); casi 50 años después de que G.C. Cotzias descubriera en 1967 el efecto antiparkinsoniano de la levodopa por vía oral, ésta continúa siendo el fármaco más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, al menos a día de hoy. Una prueba del escaso papel innovador de la neurofarmacología actual es que, según el *Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*¹, en 2009 se registraron un total de 23 nuevos principios activos contenidos en 29 medicamentos. Al analizar las novedades por grupos terapéuticos ATC, los más numerosos fueron los grupos terapéuticos B (sangre y órganos hematopoyéticos) con cinco, C (sistema cardiovascular) con cuatro, y L (antineoplásicos) con tres principios activos nuevos cada uno. Agomelatina y tetrabenazina fueron los únicos «nuevos principios activos» pertenecientes al grupo terapéutico N (SNC) autorizados en dicho año. Tampoco el año 2010 resultó mucho más esperanzador en el campo de las novedades terapéuticas dentro del área neurofarmacológica. En dicho año se registraron 19 nuevos principios activos². Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos ATC los más numerosos fueron los grupos terapéuticos L (antineoplásicos) con ocho, G (genitourinario) con tres, A (tracto alimentario y metabolismo) y C (sistema cardiovascular) con dos principios activos nuevos cada uno. El estiripentol fue el único fármaco perteneciente al área del SNC autorizado ese año; eso sí, como tratamiento huérfano autorizado en combinación con clobazam y valproato como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato. En definitiva, el papel actual de la neurofarmacología y de la terapéutica de las enfermedades del SNC, tal y como lo concebimos hoy en día, resulta decepcionante. Necesitamos dar un salto de gigante hacia delante similar al que dieron en su momento otras especialidades como la reumatología.

A. Villarejo: Estimado Eugenio, creo que con la neurofarmacología sucede como con la crisis económica que padecemos: el pesimismo actual no se debe a la situación real, sino al recuerdo de años de crecimiento exponencial y optimismo injustificado. Parte del problema viene del propio concepto de neurofarmacología, término que agruparía a todos los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, pero que, en la práctica, suele limitarse a la farmacología de los neurotransmisores. Es indudable que este abordaje ha proporcionado éxitos destacados en los últimos 60 años, ofreciendo tratamientos para la mayoría de las enfermedades neurológicas más frecuentes. También es cierto que suelen ser tratamientos sintomáticos que no modifican el curso natural de la enfermedad que tratan. Estoy de acuerdo contigo en que esta fuente de fármacos tan generosa da síntomas de agotamiento, pero no comparto el pesimismo respecto a la posibilidad de explorar nuevas vías terapéuticas en las enfermedades neurológicas. Pones el ejemplo de la reumatología, pero los neurólogos tenemos una revolución similar en el campo de las enfermedades desmielinizantes,

con propuestas de nuevos fármacos cada año que tienen nuevos mecanismos de acción³ y resultados prometedores⁴. Incluso en enfermedades raras se proponen ensayos originales, como la posibilidad de bloquear los anticuerpos anti-NMO en la enfermedad de Devic⁵. Además de intentar incorporar las terapias biológicas que tan buenos resultados dan en otras ramas de la medicina, se están realizando ensayos con células madre en enfermedades degenerativas⁶, con terapia génica en la enfermedad de Duchenne⁷ o con sustitución enzimática en diferentes enfermedades metabólicas^{8,9}. Por tanto, la neurología no es ajena a los avances de la biología molecular, y si se mantiene o aumenta la inversión en investigación, los resultados tarde o temprano llegarán. Otra cosa, y volvemos a la crisis, es si los sistemas públicos de salud están preparados para asumir sus costes.

E. Gómez Ontañón: Valoro en su justa medida tus argumentos, pero me es francamente difícil estar de acuerdo en el fondo: en mi opinión, son más un canto de cisne al futuro que el reflejo de la realidad actual a la que todos nos enfrentamos cada día. Y me explico. Si bien es cierto que en los últimos años se han hecho esfuerzos loables en la investigación de la etiopatogenia y tratamiento de las enfermedades neurológicas, nuestros avances distan mucho de los obtenidos en otros campos de la medicina y provienen de áreas como la genética y la inmunología más que de la neurofarmacología propiamente dicha. A esto hay que añadir que, hoy por hoy, la terapéutica neurológica es más «sintomática» que «nosológica». Nuestra especialidad continúa siendo una «especialidad huérfana», llena de enfermedades huérfanas, para las cuales, o no existe tratamiento, o no existen remedios que hayan demostrado eficacia con un mínimo nivel de evidencia según los requerimientos básicos de la medicina basada en pruebas. Este hecho mereció especial atención en el transcurso de la reunión del Grupo de Estudio de Neuroquímica y Neurofarmacología de la Sociedad Española de Neurología (SEN), que se llevó a cabo en su LXI Reunión Anual (2009). En la mesa I, titulada «Uso compasivo e indicación *off-label* de fármacos en neurología», se aportaron datos que señalaban que, tras la oncología y la oftalmología, la neurología era, con un 9,6%, la tercera especialidad en la que más se demandaba lo que antiguamente se conocía como «uso compasivo» de fármacos, y que hoy en día se correspondería con el término *off-label*, es decir, uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas o, lo que es lo mismo, uso de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en la ficha técnica autorizada. Y ¿qué decir de las indicaciones espurias todavía hoy vigentes en las fichas técnicas de muchos fármacos de amplia difusión en la práctica clínica habitual? Pongamos por ejemplo una conocida presentación de dihidroergotoxina que mi abuela tomaba «para el riego», indicada en el «tratamiento del deterioro mental relacionado con la edad como inestabilidad, vértigos, cefaleas, dificultad de concentración, desorientación, pérdida de memoria, falta de iniciativa, humor depresivo, insociabilidad, dificultades para la vida diaria y cuidado personal». Tales dislates, y muchos más, no hacen sino poner de manifiesto las profundas lagunas que tiene la neurofarmacología actual y los caminos erróneos por los que se ha estado moviendo en las últimas décadas, probablemente, eso sí, debido a conceptos básicos igualmente erróneos

y al limitado conocimiento que se ha tenido hasta tiempos recientes del funcionamiento del cerebro.

Finalmente, me gustaría señalar que muy a menudo hablamos de eficacia y de seguridad cuando nos referimos a los fármacos en general, pero ¿qué decir del coste económico? Hasta no hace mucho tiempo, los ensayos clínicos estaban diseñados únicamente para demostrar la eficacia de un fármaco. Si consideramos la «utilidad terapéutica» de un fármaco como una variable compuesta a partir de cuatro variables básicas: eficacia, seguridad, calidad de vida y coste, ¿son todos los nuevos neurofármacos «útiles» desde el punto de vista terapéutico? Ahí queda mi pregunta.

A. Villarejo: Tus argumentos son contundentes, pero no conmueven mi optimismo. Comparto el rechazo por tantos fármacos que llenan estanterías de las farmacias sin haber demostrado nunca su eficacia, y es evidente que en nuestra especialidad abundan las enfermedades raras sin tratamientos aprobados. No obstante, creo que debemos ser comprensivos con el uso de fármacos en condiciones diferentes de las autorizadas. Su prescripción reconoce una carencia, pero también el esfuerzo por parte del médico de intentar buscar un tratamiento para pacientes «huérfanos de evidencia». Es cierto que el abuso de estas situaciones viene a confirmar el dicho de que «primero se diseñan los fármacos y luego se buscan las enfermedades que pueden tratar», una de las críticas populares a la medicina en general y a la farmacología y la industria farmacéutica en particular. Sin embargo, en la historia de la medicina abundan los ejemplos de medicamentos desarrollados para una indicación que terminan siendo utilizados en otra (p. ej. amantadina), o en un número insospechado en el momento de su desarrollo, como ha sucedido con las inmunoglobulinas endovenosas.

Respecto a que en la actualidad las novedades terapéuticas en neurología provengan más de la genética y la inmunología que de la farmacología clásica, creo que es momento de ampliar nuestras miras y entender que la neurofarmacología debe aprovecharse de todos los avances que se produzcan en otros campos para poder convertirse en una disciplina integradora. Esto le permitiría sacudirse el tóxico de especialidad ensimismada, sólo preocupada por desarrollar el próximo enantiómero o el enésimo agonista dopaminérgico.

Lo cierto es que campos de investigación no faltan. En su bombardeo de preguntas inicial, nuestro moderador sugería alguno, como la farmacogenómica, que, aun estando en pañales, ya plantea la posibilidad de poder diseñar o elegir fármacos y sus dosis en función de las características genéticas del paciente¹⁰. El camino por recorrer es muy largo, pero si la farmacogenómica cumple con las expectativas que le auguran sus defensores, y ya hay ejemplos reales de su aplicación, no sólo en especialidades como la oncología sino también en neurología, evaluar la utilidad terapéutica de un fármaco en función de las cuatro variables básicas que comentabas (eficacia, seguridad, calidad de vida y coste) será mucho más complejo y costoso –no lo olvidemos– de lo que es ahora.

E. Gómez Ontañón: Retomando la pregunta que dejaba en el aire en mi última intervención, ¿son todos los nuevos fármacos útiles desde el punto de vista terapéutico?, y, teniendo en cuenta la última aseveración de mi colega A. Villarejo referente a la complejidad y el coste que podría

suponer en el futuro evaluar la eficacia terapéutica de los nuevos neurofármacos, me gustaría incidir en la importancia que la variable «coste» nos merece en el momento actual. Algunas agencias estatales –y en esto fue pionera la agencia australiana– exigen a los promotores de ensayos clínicos, además de demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos, que lleven a cabo estudios farmacoeconómicos. A fuer de ser reincidente en el tema, quiero recalcar la importancia de considerar el coste económico a la hora de desarrollar estos nuevos fármacos, pues se presupone que demostrar que son eficaces y seguros es consustancial a la hora de aprobar un medicamento. Y, para ello, basta con aportar algunos datos sin marear con cifras: el ABC del consumo de un Servicio de Farmacia Hospitalaria en un centro terciario, como mi lugar de trabajo, nos indica que más del 50% del gasto de la farmacia del hospital se emplea en fármacos biológicos de dispensación hospitalaria seguido de fármacos anti-SIDA y, a distancia, de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y antineoplásicos. Es decir, que la inmensa mayoría del gasto anual de nuestra farmacia hospitalaria se dedica a fármacos que luego se administran ambulatoriamente, interferones y otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple incluidos. Muchos de nosotros ya hemos recibido misivas para «racionalizar» el uso de estos fármacos al objeto de reducir el gran coste económico que representan para el sistema de salud. Y qué decir de la nueva ley que nos obliga a prescribir especialidades farmacéuticas genéricas o por principio activo... Teniendo en cuenta la actual coyuntura económica, engranada en un mundo globalizado, ¿podemos confiar en que las compañías farmacéuticas vayan a invertir en innovación, investigación y desarrollo de nuevos fármacos o nuevas dianas terapéuticas sin la seguridad de poder rentabilizar económicamente la enorme inversión que les supone alumbrar un nuevo medicamento? Sinceramente, mi opinión es que no. ¿Pagaría alguien el peaje de una autopista sabiendo que, pocos kilómetros después, tiene que tomar la primera salida y continuar por una pista forestal? Yo no. Es mi sentir que los nuevos desafíos de la neurofarmacología actual circulan por una autopista en construcción que nos dejará a cientos de kilómetros de nuestro punto de destino.

A. Villarejo: Llegados al tema del coste de los nuevos medicamentos, comparto todas tus preocupaciones, y creo que será uno de los principales asuntos de debate social en los próximos años. Estamos ante un equilibrio precario: por un lado, sostener sistemas sanitarios de calidad y equitativos para toda la población; por otro, mantener la investigación y el desarrollo en biomedicina. Si se recorta el gasto, se ponen trabas para la aprobación de nuevos medicamentos, se exigen criterios farmacoeconómicos más estrictos o se limitan los precios, existe el riesgo de desincentivar la inversión en el desarrollo de nuevos fármacos, y no olvidemos que el coste estimado de desarrollo de un nuevo medicamento ronda los 800 millones de dólares que alguien tiene que estar dispuesto a pagar. Un ejemplo de un sistema que rechazó la posibilidad de negocio en la sanidad fue la Rusia comunista, una gran potencia que apenas produjo patentes farmacéuticas en sus 70 años de existencia. En el otro extremo tendríamos un sistema de libre mercado donde el único límite para los precios se rige por la ley de oferta y

demanda, planteamiento que arrasaría los sistemas públicos de salud y produciría acusados desequilibrios en la atención sanitaria de ricos y pobres. Ambos panoramas me parecen rechazables, y encontrar una solución intermedia será tarea de todos. De los pacientes, evitando abusos del sistema (los antibióticos son un buen ejemplo); de los médicos, siendo conscientes de los costes que acarrea cada una de sus decisiones; de la industria farmacéutica, cuidando a su mejor cliente; de los políticos, fijando unos planes para la sanidad que vayan más allá de las próximas elecciones; y en último término de las administraciones, implicándose directamente en la investigación farmacológica. Además, como apuntabas al mencionar la globalización, es difícil que medidas exclusivamente nacionales solucionen por completo el problema. Si la locomotora de la investigación biomédica es EE.UU., un país con un sistema sanitario de predominio privado y que invierte en sanidad el 15,3% del producto interior bruto (PIB), ¿cómo puede mantener la financiación de las novedades médicas un país como España, con un sistema sanitario público y que sólo invierte en sanidad el 8,4% de su PIB?¹¹.

E. Gómez Ontañón: En este punto del debate, creo que muchas de las preguntas planteadas por nuestro moderador en la introducción han recibido cumplida contestación por ambas partes. Sin embargo, todavía quedan algunas cuestiones por tratar. Por ejemplo, ¿qué hay de verdad en la neuroprotección? De nuevo, me referiré a una de las ponencias que se desarrolló dentro de la reunión del Grupo de Estudio de Neuroquímica y Neurofarmacología de la SEN durante su LXII Reunión Anual (2010) y que, provocativamente, titulé «Grandes fiascos en la historia reciente de la terapéutica en neurología». En concreto, me referí al tema de la neuroprotección. Porque, Alberto, la neuroprotección es a la neurología lo que la alquimia a la búsqueda de la piedra filosofal y el elixir de la inmortalidad, en nuestro caso de la neurona. En este sentido, cabe destacar que todos los esfuerzos realizados hasta el momento por trasladar los resultados de los modelos experimentales al ser humano han fracasado, empezando por selegilina y terminando donde el lector quiera aceptar. Sin embargo, no creo que la neuroprotección sea una fatua quimera diseñada para fascinar al común de los neurólogos, aunque a mi juicio, al menos hoy en día, no es presente, y, en el mejor de los casos, un futuro con mucho por demostrar. La pelota sigue en el tejado.

Avanzado ya el debate, pienso que hemos encontrado puntos de convergencia a partir de caminos inicialmente separados, aunque sigo siendo pesimista en lo que respecta a la neurofarmacología y la terapéutica neurológica, tal como actualmente están diseñadas. Esto es especialmente manifiesto cuando veo hasta qué punto los nuevos fármacos han cambiado las expectativas de otras especialidades como, por ejemplo, reumatología y oncología. Entiendo, no obstante, que la neurofarmacología tiene numerosas particularidades propias, como la barrera hematoencefálica, un muro que con frecuencia parece imposible de superar. También es justo, pertinente y necesario reconocer que la investigación neurofarmacológica nos ha aportado impagables contribuciones al conocimiento de la fisiología del SNC y la fisiopatología de numerosas enfermedades y trastornos neurológicos. En este sentido, ni la migraña ni la enfermedad de Parkinson, por poner dos ejemplos, se entenderían a día de hoy sin las

innumerables contribuciones a su conocimiento que ha supuesto el desarrollo de los triptanes y los agonistas dopaminérgicos, respectivamente.

Dado que las sendas de la neurofarmacología clásica se me antojan colapsadas o, en el mejor de los casos, desencaminadas, no es fantaciencia aventurar que las nuevas vías de investigación, como las células madre y las terapias génicas, guiarán nuestros intentos en avanzar no sólo en la terapéutica, sino también en la fisiología y la fisiopatología de las enfermedades del SNC. Sin embargo, habrá que dilucidar, si algún día tales modalidades terapéuticas demuestran ser eficaces y factibles, infinidad de cuestiones como, por ejemplo, cuál será su coste y quién, cuándo, cómo y dónde podrá beneficiarse de ellas, implicaciones bioéticas aparte. Emplazo al director de *Kranion* a que no tarde en abrir un nuevo diálogo al respecto.

A. Villarejo: Como el debate se acaba y quedan varios temas en el tintero, me sumo a tu petición de reabrirlo cuando *Kranion* lo estime oportuno, con otros participantes que lo enriquezcan con nuevos y diferentes puntos de vista. En este sentido, sería del máximo interés escuchar las voces de la industria y la administración.

Siguiendo con los argumentos que planteas, Eugenio, tampoco yo tengo en gran estima el concepto de neuroprotección. Más allá de su posible utilización fascinadora, siempre albergo sospechas hacia cualquier concepto que sirva para todo, desde el ictus hasta la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica o el traumatismo craneoencefálico. Detrás de la idea de neuroprotección hay mucha investigación seria, pero la mayoría de las veces se persigue atajar y modificar la evolución de unas enfermedades cuyas causas sólo se conocen parcialmente. Éste es un abordaje lícito, y todos nos felicitaríamos si diera sus frutos, pero la lógica nos dice que será más probable obtener fármacos realmente «protectores» si actúan sobre las causas, y no las consecuencias, de cada enfermedad. Se trata de un riesgo que corre también la terapia con células madre, postulada por los medios de comunicación como remedio de todos los males, pero que en el campo de la neurología se enfrenta a múltiples problemas. Tenemos el ejemplo de los trasplantes de células dopaminérgicas fetales en la enfermedad de Parkinson, que años después de su implantación desarrollan las mismas alteraciones anatomopatológicas que sus vecinas¹². Este mismo ejemplo, lejos de desanimarnos, nos devuelve motivos para el optimismo y la confianza en la ciencia. El ensayo fue negativo, pero el seguimiento de los pacientes y su estudio *post mortem* han proporcionando nuevas pistas sobre el origen de la enfermedad de Parkinson, planteándose incluso un comportamiento de la α -sinucleína similar al de la proteína priónica¹³. En suma, este tipo de trabajos nos señalan varios de los caminos a seguir por la neurofarmacología en los próximos años: insistir en la ciencia básica, aprovechar las nuevas herramientas de la biotecnología, plantear ensayos clínicos originales, aprender de los resultados negativos, y no perder nunca de vista las causas de la enfermedad cuando lo que se persigue es su curación.

E. Gómez Ontañón: Para concluir mi intervención, y a modo de resumen, creo que los capítulos de los grandes tratados de

farmacología dedicados a la «nueva neurofarmacología» están aún por escribir. Es posible que algunos de ellos se estén redactando ahora mismo, pero no es menos cierto que pasarán muchos años antes de que podamos estudiarlos a la par que los dedicados a la transmisión colinérgica, los antidepresivos o los triptanes.

Agradezco a la revista la oportunidad que me ha dado de reflexionar sobre el estado actual de la neurofarmacología, y felicito a mi colega, A. Villarejo, por sus brillantes y aleccionadoras intervenciones.

A. Villarejo: Ha sido un placer participar en este debate y comprobar cómo, a medida que avanzaba, han ido surgiendo puntos de encuentro. Celebro haber intercambiado ideas y argumentos con alguien como E. Ontañón, a quien no le ha temblado el pulso a la hora de poner sobre la mesa cuestiones que muchos no quieren escuchar.

Diríase que nuestro oculto moderador es seguidor de Hegel y utiliza la oposición de tesis y antítesis para que surja la síntesis. Acerca de la situación actual de la neurofarmacología, pienso que la humilde síntesis que hemos alcanzado tiene tantas luces, reunidas en los avances de la investigación, como sombras, marcadas por las pocas novedades terapéuticas recientes y los problemas de costes pasados, presentes y futuros.

Kranion: Gracias a ambos por esta lección de dialéctica. El presente es el futuro del pasado; el presente es el pasado del futuro: que comience este debate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inf. Terapéutica del SNS. 2010;34(1).
2. Inf. Terapéutica del SNS. 2011;35(1).
3. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011. Epub ahead of print.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-15.
5. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2011. Epub ahead of print.
6. Lunn JS, Sakowski SA, Hur J, Feldman EL. Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 2011;70:353-61.
7. Cirak S, Arechavala-Gomeza V, Guglieri M, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*. 2011;378:595-605.
8. Angelini C, Semplicini C. Enzyme replacement therapy for pompe disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011. Epub ahead of print.
9. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*. 2007;6:765-72.
10. Limdi NA, Veenstra DL. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:960-9.
11. Gasto sanitario público. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. En: <http://www.msc.es/organizacion/sns/docs/gasto08.pdf>. Con acceso el 4 de diciembre de 2011.
12. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*. 2008;14:504-6.
13. Olanow CW, Prusiner SB. Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:12571-2.