MEDICINA Y PERSONA

El médico visto por los literatos

L. Mª Gonzalo

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Los escritores en sus obras suelen reflejar con bastante fidelidad los personajes y ambientes de la sociedad y como el médico, en todos los tiempos, ha sido una figura relevante es natural que se hayan ocupado de él con frecuencia.

Hay que reconocer que la Medicina que podían practicar nuestros colegas, hasta el pasado siglo, basada la mayor parte de las veces en el clister y la sangría, se prestaba a la mofa.

Algunas burlas hacían referencia al corto saber de ciertos médicos. Un dicho popular del siglo XV y XVI era: Médicos de Valencia halda larga y corta ciencia, aludiendo al vestido elegante que solían llevar los médicos, más largo que su ciencia. Molière en "El enfermo imaginario" refiere de forma cómica el examen para obtener el grado de bachiller en Medicina. El candidato, ante cualquier pregunta del tribunal, sobre el tratamiento de distintas enfermedades, siempre contestaba:

- Clysterium donare
- postea seignare
- ensuite purgare,

lo cual no sólo mostraba su nula instrucción médica sino también su corto conocimiento del latín, pues junto a los latinos introducía términos franceses.

Pero el tribunal al parecer era indulgente y a coro decían:

Bene, bene respondere
dignus, dignus est intrare
in nostro docto corpore.

Lo normal, hasta comienzos del pasado siglo, es que los médicos hubieran "oído" Medicina 4 años en los que se leía la Anatomía de Galeno (Anatomía y Fisiología), Vesalio (De humani corporis fabrica), y los libros de Patología de Hipócrates (Aforismos), Avicena (Canon de Medicina) y Rhazes (Liber de Medicina ad Almansorem), y tras los 4 años de teoría, dos años de prácticas con médicos probados.

Con estas lecturas y con el arsenal terapéutico de que disponían no podían hacer grandes milagros. De hecho, como respondía el candidato a bachiller médico de Molière, casi todas las intervenciones se reducían a la lavativa y a la purga, por un lado, y a la sangría, por otro. Procedimientos todos ellos basados en la teoría humoral de Hipócrates. Por eso no es de extrañar que Cirano de Bergerac aconsejara a un enfermo: "en cuanto entren en tu habitación muestra la lengua al médico, el trasero al del clister y tiéndele el brazo al barbero».

Los resultados del afán de purificar el cuerpo de los malos humores, la mayor parte de las veces, eran funestos como lo atestigua Diego de Torres Villarroel, a mediados del siglo XVII. Cuando se recuperó del colapso que lo produjo una sangría dice: "Vi a una de mis hermanas a mi cabecera y le rogué encarecidamente que no permitiera que médico alguno volviera a pisar mi cuarto ... y que no me dejara tomar medicina alguna... y así, desde ese momento, comencé a mejorar".

Quevedo, en su obra: "Sueños y discursos" describe varias escenas del juicio final y en una de ellas refiere que, a un lado, estaban juntas desgracias, peste y pesadumbres, dando voces contra los médicos. Decía la peste que ella los había herido pero que ellos los habían rematado; las pesadumbres atestiguaban que no habían matado a ninguno sin ayuda de los doctores, y las desgracias, que todos los que habían enterrado fue con la cooperación de entrambos.

De forma todavía más humorística escribió Antonio Enrique Gómez, en 1560: "Mi padre fue doctor en Medicina y mi madre partera. Ella ponía su oficio en traer gente al mundo y mi padre en sacarlos de él".

NUEVOS MEDICAMENTOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Naber K, Adam D. Mitwirkung einer uxpertengupe der Paul Ehrlich Gesellshaft Chemotherapie. V. Münch Med Wochenschr, 1988; 140: 248-250.

2. Andriole V. The Quinolones. Academic Press Ltd. London, 1998.

3. Lesher GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bayley JH, Brundage RP. 1.8 naphtyridine derivates: A new class of chemotherapy agents. J Med Pharm Chem, 1962; 5: 1063-1065.

4. Brighty A; Chantot JF. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. Drugs, 1995; 49(Supl 2): 16-28.

5. Rosentiel N, Adam D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. Drug, 1994; 47(6): 872-901.

6. Sefton AM, Maskell JP, Seymour AC, Minassian M, Williams JD. Comparative in vitro activity of CP-99,219, a new quinolone, against respiratory pathogens. J Antimicrob Chemother, 1996; 37: 803-808.

7. Neu HC, Chin NX. In vitro activity of the new fluoroquinolone CP-99,219. Antimicrob Agents Chemother, 1994; 38: 2615-2622.

8. Pfizer Inc. Group. Data on file, 1996.

9. Liñares J y cols. Pfizer Inc, 1998.

10. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of CP-99.219 compared with those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, cefoxitin, piperacillin and piperacillin-tazobactam against 489 anaerobies. Antimicrob Agents Chemother, 1994; 38: 2471-2476.

11. Jones JN. In vitro antimicrobial activity of CP-99.219, a new 7-aza bicyclonaphtyridone. Drugs, 1995; 49(Suppl. 2): 205-207.

12. García de Lomas, Rodríguez B, Delgado MA, Millás E, Gimeno C, Sánchez S. Actividad in vitro de trovafloxacino (CP-99,219), frente a Legionella pneumophila y otros pató-genos respiratorios. Abstr 29/19 VII Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1996. Torremolinos (España).

13. Van der Pol B, Jones RB. In vitro activity of CP-99,219 against Chlamydia trachomatis. En: Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimi-crobial Agents and Chemotherapy 1995. Abstr. F237: 154. American Society for Microbiology, Washintong D.C.

14. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of Mycoplasma pneu-moniae, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum to a new quinolone: CP-99.219. En: Abstracts if the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995. Abstr. F236: 154. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

15. Teng R, Harris SC, Nix DE y cols. Pharmacokinetics and safety of trovafloxacin (CP-99,219), a new quinolone antibiotic following administration of single oral dosis to healthy male volunteers. J Antimicrob Chemother, 1995; 36: 385-394.

16. Cutler NR, Teng R, Dogolo LC y cols. Penetration of trovafloxacin into CSF in healthy subjects following intravenous administration of alatrovafloxacin. Proceedings of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Nueva Orleans, 1996; Abstr.

17. Vincent J, Teng R, Dogolo LC y cols. Trovafloxacin and ofloxacin profiles in ambulatory subjects matched for age and gender. Proceedings of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Nueva Orleans, 1996; Abnstr.

18. Golper TA, Horfstein Ai, Morthland VH, Christensen JM. Effects of antacids and dialysate dwell times on multiple dose pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in patients on continuos ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother, 1987; 31: 1787-1790.

19. Teng R, Dogolo LC, Willavize SA y cols. Effects of Maalox and omeprazole on the bioavailability of CP-94,219, a new quinolone antibiotic in healthy male volunteers. Proceedings of the 19th International Congress of Chemotherapy, Montreal, 1995; Abstr.

20. Patterson BE, Pukins L, Oliver SJ y cols. An open, placebo-controlled two-way cross-over study to investigate the effects of cimetidine on the steady-state pharmacokinetics of trovafloxacin. Proceedings of the 7th International Congress of Infectious Diseases, 1996; Abstr.

21. Patterson BE, Pukins L, Oliver SJ y cols. An open, placebo.controlled two-way cross-over study to investigate the effects of cimetidine on the steady-sate pharmacokinetics of trovafloxacin. Proceedings of the 7th International Congress of Infectious Diseases, 1996; Abstr.

22. Mc Carty JM, Gooch WM, Gilderman L, Pancorbo S et al personal communication.

23. Martin DH, Jones RB, and Johnson RB, personal communication.

24. Kim YS, Liu QX, Chow LL, Chambers HF, Tauber MG. Trovafloxacin is effective in experimental endocarditis caused by methicillin resistant S. aureus (MRSA). En: Abstracts of the 36th ICAAC, New Orleans, 1996; Abstract B68.

25. Kim YS, Liu QX, Chow LL, Tauber MG. Trovafloxacin is effective in penicillin (PCN) resistant S. pneumoniae (SP) meningitis in rabbits. En: Abstracs of the 36th ICAAC, New Orleans; Abstract B37.

26. Guay DRP. The role of the fluoroquinolones. Pharmacotherapy, 1992; 12: 71S-85S.

Tabla 4

Posología e indicaciones

TIPO DE INFECCIÓN	POSOLOGÍA	DURACIÓN (días)
Neumonía adquirida en la comunidad		
- infección leve o moderada	200 mg po o iv*	7-14
- infección grave	300 mg iv**/200 mg po	7-14
Neumonía nosocomial	300 mg iv**/200 mg po	7-14
Exacerbación de bronquitis crónica	200 mg po	5
Infección intraabdominal	300 mg iv**/200 mg po	7-14
Infección pélvica aguda	300 mg iv**/200 mg po	7-14
Infección complicada de piel y tejidos blandos	200 mg iv/po**	7-14
Enfermedad inflamatoria pélvica	200 mg po	7-14

* el fármaco puede administrarse por vía oral o intravenosa, dependiendo de la situación clínica del paciente.
** si el paciente experimenta mejoría tras la administsración por vía iv, esta puede sustituirse por la administración oral (terapia secuencial).

suero fisiológico (suero salino o cloruro sódico al 0,9%). Resulta muy importante que la solución preparada sea administrada por vía intravenosa al menos durante 1 hora.

En la tabla 4 se describe la posología recomendada en cada una de las indicaciones.

Como ya se ha comentado, no es necesario un ajuste de la posología en aquellos pacientes que presenten una insuficiencia renal. Por el contrario, es conveniente la modificación de las dosis en casos de deterioro hepático grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis o DPAC que utilicen antiácidos como ligandos de fosfatos. Aún no se dispone de datos suficientes para establecer la posología óptima de trovafloxacino en estas situaciones. Al igual que las restantes quinolonas se desaconseja la administración de este fármaco en niños.

Presentaciones comerciales y precios

Trovafloxacino y alatrofloxacino, han sido investigados y comercializados por Pfizer. La denominación comercial en España es Trovan. Se presenta en envases que contienen 5 y 7 comprimidos de 200 mg. Conviene recordar que el primero de los envases está indicado en el tratamiento de la exacerbación del EPOC. Además, y para uso hospitalario existe un envase clínico con 100 comprimidos de 200 mg. Los precios de venta de estos envases son, respectivamente: 4.325, 6.055 y 44.448, ptas. Para la administración intravenosa Trovan se presenta en dos tipos de viales de 40 y 60 ml de solución concentrada que contienen 5 mg/ml de alatrofloxacino. El precio de venta de cada uno de estos viales es de: 5.181 y 6.580.- ptas, respectivamente.

Conclusiones

Trovafloxacino presenta un perfil farmacológico realmente interesante, que básicamente consiste en actividad antibacteriana amplia, la mayor de las disponibles entre las quinolonas, y la posibilidad de utilización en dosis única diaria, siendo la vía intravenosa y la oral sustituibles. La experiencia acumulada es muy importante y ella ratifica su utilidad en el tratamiento de: cualquier tipo de neumonía bacteriana (adquirida en la comunidad o nosocomial), exacerbación de la bronquitis crónica (tratamiento de cinco días de duración), sinusitis aguda, infección intraabdominal o intrapélvica, salpingitis, uretritis y cervicitis gonocócicas no complicadas, cervicitis por *Chlamydia* o infecciones de la piel y tejidos blandos. En cualquiera de las citadas trovafloxacino, y en su caso alatrofloxacino, puede ser considerado como un antibiótico elección. No obstante, conviene recordar que se trata de una quinolona y que hasta el momento el uso masivo de cualquiera de los fármacos de este grupo comporta un importante riesgo de selección de mutantes resistentes. Aunque en el caso del fármaco que nos ocupa este riesgo puede ser incluso inferior al de otros fármacos del mismo grupo, al ser su actividad antimicrobiana superior, sigue siendo necesario recomendar sensatez en la prescripción de este fármaco. Este será el único modo de intentar evitar que resulte necesario continuar investigando nuevos fármacos para combatir el previsible desarrollo de resistencias.

Tabla 3

Incidencia de efectos adversos

	TROVAFLOXACINO (%) (nº: 5.275)	CONTROLES (%) (nº: 4.825)
Mareos	6,6	1,5
Náuseas	6,4	5,8
Cefalea	4,6	2
Vahídos	2,6	0,7
Vómitos	2	2,2
Vaginitis	1,9	2,6
Diarrea	1,7	4,6
Alteraciones del lugar de administración iv	5	4
Ezcema	1	0,5

ción de ligera inestabilidad pasajera, desprovista de matices desagradables para el paciente. Aparentemente parece ser más frecuente en mujeres jóvenes y su incidencia se reduce si el fármaco se ingiere conjuntamente con alimentos.

También se han descrito de forma esporádica elevación asintomática de transaminasas y más raramente aún, hepatitis. Este cuadro puede resultar más frecuente en tratamiento de duración superior a 3-4 semanas.

Contraindicaciones y precauciones

En la actualidad se consideran las siguientes contraindicaciones: gestación, niños, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, insuficiencia hepática severa, antecedentes de hipersensibilidad a cualquier quinolona o de alteraciones tendinosas producidas por cualquier fármaco de este grupo.

La prescripción debe realizarse con precauciones en pacientes con alteraciones psiquiátricas o del sistema nervioso central, especialmente si existen antecedentes epilépticos o de convulsiones, así mismo iniciado el tratamiento con este fármaco debe recomendarse al paciente que evita la exposición prolongada a luz solar intensa o a cualquier otra fuente de radiación ultravioleta.

No parece recomendable la utilización de este fármaco en tratamiento de duración superior a las 4 semanas. Aunque es posible que no exista ningún problema, se ha comunicado la presencia de elevación de transaminasas en tratamientos de duración superior a la señalada. Puesto que este cuadro puede también presentarse en tratamiento de duración más corta, parece recomendable vigilar con frecuencia las transaminasas en pacientes con alteraciones de la función hepática.

Posología y administración

Trovafloxacino puede administrarse por vía intravenosa u oral, siendo esta última de elección cuando no existan contraindicaciones. Puesto que el fármaco se diluye de forma deficiente en agua, para la administración intravenosa se emplea el alatrovafloxacino (L-ala-L-ala trovafloxacino), profármaco que hidroliza rápidamente a trovafloxacino en suero. Aunque presente una biodisponibilidad independiente de la vía de administración, se recomiendan dosis orales de 100-200 mg/24 h, y de 300 mg/24 h cuando se emplee la vía parenteral. Para la administración intravenosa debe realizarse una dilución previa del fármaco contenido en el vial. La solución final debe presentar una concentración de alatrofloxacino de 1-2 mg/ml, considerando que los viales contienen 40 ml (vial con 200 mg) o 60 ml (vial con 300 mg) estos volúmenes deben mezclarse con cualquiera de las soluciones compatibles (dextrosa 5%, cloruro sódico 0,45%) hasta obtener un volumen total de 100-200 ml en el caso de los 200 mg y 150-300 ml en el caso de los 300 mg). Conviene recordar que existe incompatibilidad con el denominado

oral de 5-7 días, y 543 que fueron evaluables al final de los estudios (aproximadamente 2-3 semanas después de finalizar el tratamiento). Las cifras respectivas para los fármacos comparados fueron 409 y 389 pacientes. En estos ensayos el 90,6% de los pacientes tratados con trovafloxacino estaban curados o habían mejorado al final del tratamiento, y un 81,9% al final de los estudios. Los valores respectivos para los pacientes que recibieron los fármacos comparados fueron del 89,7% y del 76,6%. En las evaluaciones al final del estudio, el trovafloxacino erradicó un 89,6% de los patógenos habitualmente observados *(H. influenzae, M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*) frente a tasas del 89,4% y del 79,4% para los fármacos comparados.

Neumonía nosocomial

El trovafloxacino incluye en su espectro a *S. pneumoniae* (también las cepas resistentes a penicilina), *S. viridans, S. aureus* y especies de coagulasa negativos, *Enterobacteriacea, P. aeruginosa, Acinetobacter, Legionella, Chlamydia* y anaerobios (de gran importancia en las neumonías de origen aspirativo). Modelos de experimentación animal han demostrado su utilidad en el tratamiento de infecciones respiratorias nosocomiales. Los ensayos clínicos en humanos, aún no publicados parecen reafirmar estas cualidades.

Infecciones abdominales

Trovafloxacino, a diferencia de otras fluoroquinolonas, tiene gran eficacia in vitro sobre los aerobios y anaerobios más frecuentemente implicados en las infecciones intraabdominales de etiología mixta. En estas situaciones podría administrarse en monoterapia, sin ser necesario asociar clindamicina o metronidazol, como sucede cuando se emplea una quinolona de segunda generación. Se ha constatado su eficacia en estudios con modelos de experimentación animal y en ensayos clínicos, no publicados.

Infecciones urinarias

La concentración que alcanza trovafloxacino en la orina entre las dos primeras horas tras su administración, supera la CMI_{90} de la mayoría de los patógenos urinarios. Una concentración urinaria de 2 mg/l a las 12-24 h de administrar 100 mg de trovafloxacino, lo hacen potencialmente eficaz para el tratamiento de infecciones urinarias.

Un estudio comparativo en pacientes con infección urinaria baja no complicada, ha puesto de manifiesto que dosis orales diarias de 100 y 200 mg de trovafloxacino durante siete días resultan igual de eficaces que dosis de 500 mg de ciprofloxacino oral, con una erradicación aproximada del 93% de microorganismos (22).

Otras infecciones

Debido a su gran actividad frente a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, es probable que trovafloxacino desempeñe un papel importante en el tratamiento de enfermedades como la gonococia, la enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, y epididimitis. Dosis orales de 50-200 mg/día de trovafloxacino durante una semana, o de 200 mg diarios durante cinco días han demostrado ser eficaces en la erradicación de *C. trachomatis* según los resultados de un estudio de fase II (23).

Por las características microbiológicas antes citadas, es necesario determinar el papel de trovafloxacino al igual que el de otras quinolonas de tercera generación, en infecciones osteoarticulares, de piel y de tejidos blandos.

Todos los datos indican que trovafloxacino podría resultar eficaz en el tratamiento de cuadros diarréicos bacterianos, salmonelosis, endocarditis, meningitis, bacteriemias e infecciones causadas por anaerobios. En este sentido, ha de destacarse que trovafloxacino ha demostrado ser eficaz en la endocarditis experimental por *S. aureus* (24) y en meningitis por *S. pneumoniae* (25).

Tolerancia

Las fluoroquinolonas son en general, bien toleradas. Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a su uso son los síntomas gastrointestinales, como náuseas y dispepsia y reacciones del SNC como el mareo, el insomnio y la cefalea. También se ha comunicado la aparición de fototoxicidad (26). En su mayoría son manifestaciones de carácter leve que desaparecen al suspender el tratamiento.

Trovofloxacino ha demostrado ser muy bien tolerado en pacientes con diversas infecciones (8) (Tabla 3). Un 15,2% de los 620 pacientes evaluables en términos de seguridad que recibieron trovafloxacino, experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento, pero sólo un 1,8% de estos pacientes interrumpió el tratamiento a consecuencia de ello.

Resulta destacable que se haya descrito una incidencia moderada de efectos adversos denominado en lengua inglesa «dizzines». Este síntoma que acostumbra a ser traducido como mareo parece no corresponder exactamente con la sensación habitual de mareos y las descripciones realizadas encajan más con una sensa-

Antagonistas H_2

Cimetidina incrementa significativamente el AUC de algunas fluoroquinolonas. Con trovafloxacino no se han objetivado efectos clínicos significativos, probablemente porque éste se elimina por conjugación y la depuración renal es escasa (20).

Metilxantinas

Los estudios realizados en voluntarios sanos ponen de manifiesto que trovafloxacino no altera significativamente las concentraciones plasmáticas de teofilina ya que no coinciden las vías metabólicas de ambos fármacos.

En algunos estudios demuestra tener cierta influencia sobre determinados parámetros farmacocinéticos de la cafeína, posiblemente sin trascendencia clínica, ya que no se han objetivado modificaciones de la frecuencia cardíaca ni de la presión arterial (21).

Interacciones con los alimentos

Tras diversos ensayos se ha llegado a la conclusión de que la presencia de comida no afecta a la cantidad total de fármaco absorbida y no retrasa, o lo hace sólo ligeramente, la aparición del pico máximo de absorción.

Eficacia terapéutica

El desarrollo clínico del fármaco se ha realizado con gran minuciosidad, intentando verificar, en la práctica de los ensayos clínicos, si el perfil de actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas coincidían con la eficacia y tolerancia. El esfuerzo realizado ha sido muy importante tanto en el número de pacientes incluídos en estos estudios, como en el tipo de enfermedades infecciosas y en las comparaciones con la práctica totalidad de los fármacos de interés actual en la terapéutica de las infecciones. Desgraciadamente la mayor parte de los ensayos realizados están actualmente en fase de publicación por lo que no se puede hacer aún referencia directa a muchos de los resultados obtenidos. A continuación se realizará una breve descripción de parte de la experiencia acumulada en la fase de investigación clínica en las principales indicaciones.

Infecciones respiratorias

La utilidad de trovafloxacino para el tratamiento de las infecciones respiratorias, tanto adquiridas en la comunidad como hospitalarias, tiene una base sólida: su eficacia in vitro frente a los patógenos más importantes en las infecciones respiratorias, y las concentraciones que se alcanzan en mucosa bronquial, líquido intersticial, macrófagos alveolares y tejido pulmonar, más altas que las CMI_{90} para la práctica totalidad de los patógenos respiratorios.

Neumonías de la comunidad

La experiencia clínica mundial iniciada para el conocimiento exacto de la eficacia del trovafloxacino en las infecciones respiratorias, incluye actualmente más de 5.000 pacientes de los que 1.655 padecían una neumonía adquirida en la comunidad. En éstos, se han realizado cinco ensayos comparativos a doble ciego y los datos, próximos a publicarse, indican unos porcentajes de éxito con trovafloxacino similares e incluso significativamente mejores que los alcanzados con otras pautas convencionales examinadas.

En un estudio comparativo que incluyó a 972 pacientes ambulatorios evaluables con neumonía adquirida en la comunidad, se comparó el tratamiento con una dosis oral de 200 mg/día durante 7-10 días de trovafloxacino con otras pautas convencionales (500 mg/12 h de claritromicina; 500 mg/8h de cefaclor; y amoxicilina a dosis de 1g/8 h o de 500 mg/8h más eritromicina opcional). El 95% de los 476 pacientes tratados con trovafloxacino se habían curado o habían mostrado alguna mejoría al finalizar el tratamiento, frente a un 92% de los 496 pacientes tratados con las otras pautas. Los valores al final del estudio fueron del 90% para el trovafloxacino y del 85% para los agentes comparativos (8).

Asimismo, los resultados de otros estudios comparativos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada a grave, hospitalizados y con tratamiento inicial intravenoso, manifestaron una mortalidad significativamente inferior del trovafloxacino (2,5%) frente a otras pautas con ceftriaxona con o sin eritromicina, ciprofloxacino o amoxicilina a dosis terapéuticas durante 7-14 días. La mortalidad asociada a los tratamientos comparativos fue del 5,5% (8).

Exacerbaciones de bronquitis crónica

La eficacia del trovafloxacino por vía oral ha sido evaluada en tres estudios a gran escala, que compararon el tratamiento una vez al día con 100 o 200 mg de trovafloxacino, frente a múltiples dosis diarias de claritromicina, ciprofloxacino o amoxicilina (8).

Estos estudios, aleatorizados y a doble ciego, incluyeron 565 pacientes tratados con trovafloxacino, que fueron evaluables al final del período de tratamiento