

Actualidad en *Farmacología* *y* *Terapéutica*

AFT VOL.2 Nº2

JUNIO 2004

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Ensayos clínicos comentados

*Nuevas herramientas farmacogenéticas
contra el cáncer*

Nuevos medicamentos

Nuevos medicamentos en España

Casos farmacoterápicos

Fronteras en Terapéutica

Historia de la farmacología española

El profesor Gabriel Sánchez de la Cuesta

Farmacoterapia

*Fármacos en la edad
pediátrica*



Nuevos horizontes terapéuticos en la artrosis de rodilla

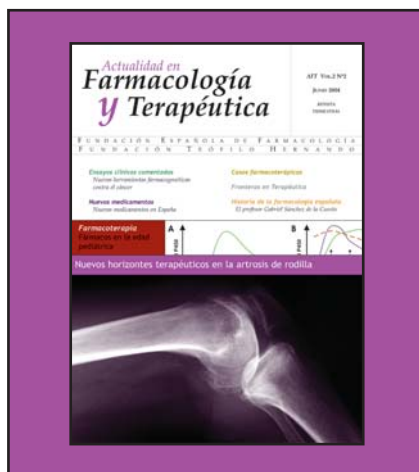


Integramos la investigación básica y aplicada
al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 Madrid
T. 914 973 121
F. 914 973 120
c.e. ith@uam.es

ith Instituto
Teófilo Hernando
I+D+i de fármacos



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR
Antonio García García (Madrid)

REDACTOR JEFE
Luis Gandía Juan (Madrid)

SUBDIRECTORES
Francisco Abad Santos (Madrid)
Manuela García López (Madrid)

CONSEJO DE REDACCIÓN
José Aznar López (Barcelona)
Rosario Calvo Dúo (Bilbao)
Alfonso Carvajal García-Pando (Valladolid)
Julio Cortijo Gimeno (Valencia)
Santiago Cuéllar Rodríguez (Madrid)
José Pedro de la Cruz Cortés (Málaga)
Jesús Frías Iniesta (Madrid)
Amadeu Gavaldà Monedero (Barcelona)
Jesús Honorato Pérez (Pamplona)
Francesc Jané Carrencá (Barcelona)
Francisco Orallo Cambeiro (Santiago de Compostela)

PRODUCCIÓN
Arturo García de Diego

DISEÑO, MAQUETACIÓN Y EDICIÓN
Infarmex, S.L.

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN
Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES
Patricia Gómez Torres
Teléfono: 914 973 121
Fax: 914 973 120
Correo-e.: patricia.gomez@uam.es

AFT se distribuye a los socios de la SEF, a los profesionales del medicamento y, preferentemente, a los médicos de atención primaria.
AFT es una revista independiente y abierta a todas las opiniones, pero no se identifica necesariamente con todas las opiniones publicadas.
La suscripción a AFT es de 25 euros/año.
Dep. Legal: M-22693-2004
Frecuencia: trimestral
Tirada: 5.000 ejemplares

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª
Barcelona 08009
Telf./Fax: 93 487 41 15
correo-e: socesfar@socesfar.com
http://www.socesfar.com
Secretaría: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Depto. de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina, UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4.
Madrid 28029
Telf./Fax: 91 497 31 21/20
correo-e: ith@uam.es
http://www.uam.es/ith

Consulte la revista en formato electrónico en: www.socesfar.com

Junta Directiva de la SEF

Presidente:
Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Vicepresidente:
Francisco Zaragoza García
Secretario:
Amadeu Gavaldà Monedero

Tesorero:

Antoni Farré Gomis
Vocales:
Carlos Félix Sánchez Ferrer
María Isabel Loza García
Antonio Quintana Loyola
Juan José Ballesta Paya

FTH

(Fundación Teófilo Hernando)
Consejo de Patronato
Presidente:
Pedro Sánchez García
Vicepresidente:
Antonio García García
Secretario:
Manuela García López
Vocales:
José María Arnaiz Poza
Luis Gandía Juan
Luis Hernando Avendaño
María Hernando Avendaño
Paloma Hernando Helguero

FEF

(Fundación Española de Farmacología)
Consejo de Patronato
Presidente:
Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Vicepresidente:
Francisco Zaragoza García
Secretario:
Amadeu Gavaldà Monedero
Tesorero:
Antoni Farré Gomis
Vocales:
Esteban Morcillo Sánchez
José Aznar López
Pedro Sánchez García

Luis Gómez Casajus
Francesc Taxonera Roca

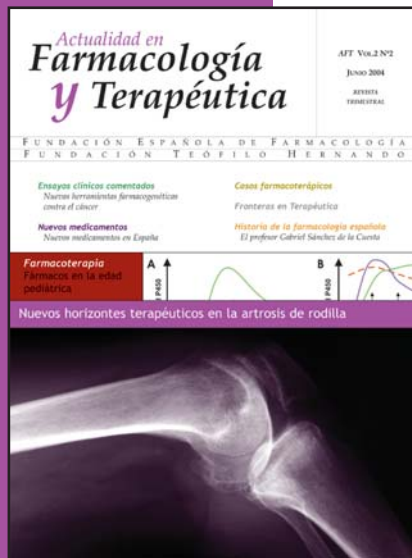
COMITÉ DE FARMACÓLOGOS

Almudena Albillos Martínez (Madrid), Mª Jesús Ayuso González (Sevilla), José Manuel Baeyens Cabrera (Granada), Juan José Ballesta Payá (Alicante), Máximo Bartolomé Rodríguez (Zaragoza), Julio Benítez Rodríguez (Badajoz), José Nicolás Boada Juárez (Tenerife), Ricardo Borges Jurado (Tenerife), Mª Isabel Cadavid Torres (Santiago), José Mª Calleja Suárez (Santiago), Ana Cárdenas (Chile), Eduardo Cuenca, Raimundo Carlos García (Granada), Juan Ramón Castillo Ferrando (Sevilla), Valentín Ceña Callejo (Albacete), Diego M. Cortés Martínez (Valencia), Asunción Cremades Campos (Murcia), Luigi Cubeddu (Venezuela), Isidoro del Río Lozano (Las Palmas), Joaquín del Río Zambrana (Pamplona), José Antonio Durán Quintana (Sevilla), Juan Esplugues Requena (Valencia), Juan Vicente Esplugues Mota (Valencia), Enrique Esquerro Gómez (Salamanca), Clara Faura Giner (Alicante), Manuel Fera Rodríguez (La Laguna), Jesús Flórez Beledo (Santander), Javier Forn Dalmau (Barcelona), Javier Galiana Martínez (Cádiz), Manuel García Morillas (Granada), Juan Gibert Rahola (Cádiz), Carmen González García (Albacete), Agustín Hidalgo Balseira (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín, Aron Jurkiewicz (Brasil), Baldomero Lara Romero (Córdoba), Jordi Mallol Mirón (Reus), Elisa Marhuenda Requena (Sevilla), Rafael Martínez Sierra (Córdoba), Juan Antonio Micó Segura (Cádiz), Francisco Javier Miñano Sánchez (Sevilla), Carmen Montiel López (Madrid), Julio Moratinos Areces (Salamanca), Esteban Morcillo Sánchez (Valencia), Alfonso Moreno González (Madrid), Concepción Navarro Moll (Granada), Ángel Pazos Carro (Santander), Antonio Quintana Loyola (Vizcaya), Antonio Rodríguez Artalejo (Madrid), Francisco Sala Merchán (Alicante), Mercedes Salaices Sánchez (Madrid), Mª Adela Sánchez García (Córdoba), Luis SanRomán (Salamanca), José Serrano Molina (Sevilla), Mª Isabel Serrano Molina (Sevilla), Juan Tamargo Menéndez (Madrid), Andrés Torres Castillo (Córdoba), Alfonso Velasco Martín (Valladolid), Ángel Mª Villar del Fresno (Madrid), Mercedes Villarroya Sánchez (Madrid), Ieda Verreschi (Brasil), Pedro Zapater Hernández (Alicante), Antonio Zarzuelo Zurita (Granada).

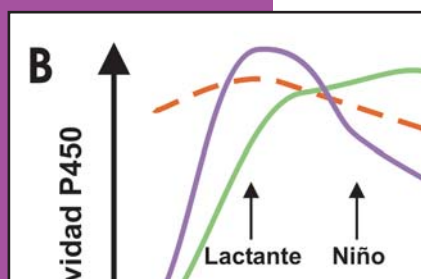
COMITÉ DE ESPECIALISTAS MÉDICOS

Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael Carmona Rodríguez (Valencia); Rafaele Carraro (Madrid). **Geriatría y Gerontología:** José Manuel Ribera Casado (Madrid); Leocadio Rodríguez Mañas (Madrid); Antonio Ruíz Torres (Madrid). **Hematología:** José María Fernández (Madrid), Manuel Fernández (Madrid). **Hepatología:** Raul Andrade (Málaga); Ricardo Moreno (Madrid). **Medicina Interna:** José Luis Aranda Arcas (Madrid); Juan Martínez López de Letona (Madrid); Ciril Rozman Borstnar (Barcelona); Vicente Campillo Rodríguez (Murcia); José María Segovia de Arana (Madrid). **Microbiología, enfermedades infecciosas y antibiología:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid); José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

SEF Fundaciones Comités médicos



87



89

VOL. 2 Nº2

ÍNDICE

83 *Editorial del Presidente de la SEF*
Premio de Farmacología.

85 *Editorial del Director*
Canales iónicos.

87 *Editorial invitado*
Un entrenador para los cardiopatas.

89 *Farmacoterapia*
Características farmacocinéticas de los fármacos en la edad pediátrica.

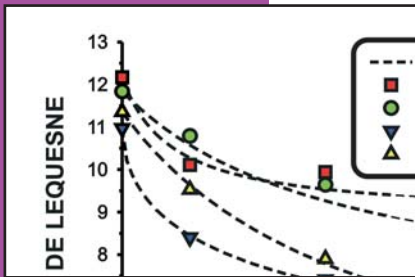
99 *Énfasis en el fármaco*
El Condroitín Sulfato cumple los criterios de respuesta OARSI para el tratamiento de la ARO.

104 *Casos farmacoterápicos*
Dos nuevos e interesantes casos nos llegan desde Málaga.

106 *Ensayos clínicos comentados*
Nuevas herramientas farmacogenéticas contra el cáncer.

109 *Nuevos medicamentos*
Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medicamentos aprobados en España recientemente.

116 *Farmacovigilancia*
Recogemos aquí tres notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS.



99



131



149

118 *I+D+i de fármacos*
PPAR, dianas versátiles para nuevas perspectivas terapéuticas.

128 *Fronteras en terapéutica*
En esta sección recogemos noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, es plausible que beneficien a los enfermos.

131 *Historia de la farmacología española*
Somos lo que la historia ha hecho de nosotros. Por eso recordamos en esta nueva sección a los farmacólogos que nos precedieron, en este caso al profesor Gabriel Sánchez de la Cuesta.

139 *El Fármaco y la palabra*
Los lectores nos dan su opinión sobre el correcto uso del lenguaje científico.

143 *Cultura y fármacos*
Las estatinas: ¿la nueva aspirina del futuro?.

145 *La SEF informa*
Congresos. 147
Listado de socios corporativos. 148
Cursos y másters. 148
Programa del XXVI Congreso de la SEF. 149

151 *Normas para los autores de colaboraciones*

Envíenos sus datos y recibirá completamente **GRATIS** durante un año (4 números), y donde usted nos indique, la



Revista
**Actualidad en
 Farmacología
 y Terapéutica**

Recorte o fotocopie este cupón y envíe a: Revista AFT, Fundación Teófilo Hernando, Facultad de Medicina, UAM. Avda. Arzobispo Morcillo 4. 28029 Madrid.



SUSCRIPCIÓN GRATUITA A LA REVISTA AFT	
Apellidos	Nombre
Domicilio	C.P.
Localidad	Provincia
N.I.F.	Teléfono
Correo-e	Teléfono trabajo
Hospital/Universidad	Servicio/Departamento
Especialidad	
Sus datos son de carácter personal y serán tratados de acuerdo con lo que dispone la normativa en vigor sobre Protección de Datos. Puede hacer uso de su derecho de oposición, acceso, rectificación, cancelación y revocación de sus datos enviando un correo-e a: ith@uam.es	



Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón es Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Málaga. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico Universitario de Málaga. Presidente del Comité de Evaluación de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Presidente de la Sociedad Española de Farmacología.

Premio de Farmacología

Como viene siendo habitual me dirijo a todos los miembros de nuestra sociedad, para informarles de las actividades más importantes que se han desarrollado es este último trimestre.

Tal vez el aspecto más destacado haya sido la realización en Barcelona entre los días 3-7 de Mayo, del curso sobre "Buenas prácticas de laboratorio" bajo la coordinación de la Dra. Caturla, dentro del grupo de trabajo que dirige el Dr. Aznar. El desarrollo ha sido intensivo con 6 horas diarias hasta completar las 30 horas previstas. El curso respondió con creces a las expectativas creadas a la valoración que del mismo hicieron los participantes fue de excelente, obteniendo una puntuación de 8'4 sobre 10.

Teniendo en cuenta al gran acogida que tuvo el primer curso sobre "Preparación de monitores para ensayos clínicos", realizado el año pasado en Barcelona, tenemos la intención de repetirlo en Madrid entre los días 4 y 8 de Octubre aunque lógicamente la mayor parte del profesorado provendrá de Madrid y zona Sur y cuya coordinación correrá a cargo de la Dra. Montserrat Abadía. Próximamente recibirán una amplia información sobre el mismo.

Por último y en cuanto a colaboración de la Sociedad con cursos de especialización, hemos concedido 2 becas para miembros jóvenes de la SEF, en el curso de "Farmacocinética poblacional" que dirigen los Drs. Doménech y Peiró en Barcelona.

Próximamente celebramos una reunión de la junta directiva de la Sociedad para proceder (tal y como se anunció oportunamente) a la concesión de 10 becas de 600 Euros cada una como bolsa de viaje para aquellos que presenten y hayan sido aceptadas, comunicaciones al próximo congreso de la EPHAR, que se celebrará en Oporto

entre los días 14 y 17 del mes de Julio.

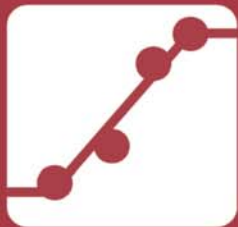
En esta misma reunión se adjudicarán 40 becas de 300 euros cada una a los jóvenes socios que participen en el XXVI Congreso de nuestra Sociedad que se desarrollará en Salamanca entre los días 26 y 29 de Septiembre y cuyo presidente el Prof. San Román ha conseguido aunar un extraordinario programa científico - que podrán contemplarlo en la sección "La Sociedad Informa" - con unas agradabilísimas jornadas de convivencia a través de diversas actividades culturales y recreativas. Estamos completamente seguros, conociendo la enorme personalidad del Presidente, que el congreso de Salamanca será un éxito completo.

También quisiera resaltar el incremento de candidatos que optan al Premio de Jóvenes Investigadores de la SEF. Sin duda alguna cada vez resulta más difícil la elección al concurrir jóvenes farmacólogos con una trayectoria brillantísima que nos hacen sentirnos felices al comprobar que el relevo generacional se realizará exitosamente.

Igualmente se procederá en este último mes de junio a la concesión del Premio de Farmacología patrocinado por laboratorios Almirall, dotado con 9.000 Euros y para el que se han presentado numerosos proyectos.

Con el deseo de que podáis disfrutar de un merecido descanso veraniego y esperándoos en Salamanca, os saluda muy afectuosamente.

Felipe Sánchez de la Cuesta
Presidente de la SEF



Madrid (4 a 8 Octubre de 2004)

OBJETIVO

Capacitar a los asistentes de una formación, que les permita posteriormente poder desarrollar su futuro profesional como monitores de ensayos clínicos, adaptando este curso a las necesidades reales del sector, donde están representados la industria farmacéutica, empresas de servicio e instituciones publicas o privadas especializadas en la investigación clínica.

DIRIGIDO A

Este curso va dirigido a licenciados y profesionales del área de salud, que deseen orientar su actividad profesional en el campo de la investigación clínica.

PROGRAMA DEFINITIVO

INTRODUCCIÓN GENERAL AL ENSAYO CLÍNICO

- Bases pre-clínicas del ensayo clínico y fases de desarrollo.
- El ensayo clínico como culminación del proyecto de desarrollo de I+D de un nuevo medicamento

LEGISLACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO - MARCO LEGAL DEL ENSAYO CLÍNICO

- Real decreto sobre EC en medicamentos - adaptación a las Directivas Europeas. Dictamen único.
- Requisitos para la realización de un EC (PEI, etc.)
- Ensayos clínicos en poblaciones especiales
- Farmacovigilancia:
 - Objetivos generales
 - Marco legislativo de la farmacovigilancia
 - Sistema Español de farmacovigilancia
 - Farmacovigilancia en el ensayo clínico
- Ensayos clínicos en atención primaria
- Buenas Prácticas Clínicas - aspectos más relevantes
- Marco legislativo en la Unión Europea para el registro de medicamentos - aspectos más relevantes
- Ley de protección de datos. Su influencia en la investigación clínica

GESTIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

- Preparación y desarrollo del ensayo clínico
 - Protocolo del estudio
 - Cuaderno de recogida de datos
 - Archivo del Investigador. Preparación práctica de un modelo de archivo
 - Entrenamiento previo al estudio y reunión de investigadores. Caso práctico
 - Costes y presupuesto del ensayo clínico
- Monitorización del ensayo clínico:
 - Designación del monitor
 - Responsabilidades y obligaciones del monitor
 - Visitas pre-estudio, inicio, seguimiento y cierre del estudio. Preparación práctica de una visita de monitorización
 - Laboratorio centralizado
 - Manejo de reacciones adversas
 - Gestión del fraude en el ensayo clínico
- Aspectos logísticos del ensayo clínico
 - Inspecciones y auditorías
 - Gestión de datos: base, recogida y transmisión de los datos mediante un sistema común y/o electrónico
 - Análisis de los datos e informes intermedios y finales
 - CROs en el ensayo clínico

ANÁLISIS DE CASOS PRÁCTICOS

- Constituir un CEIC y evaluar un protocolo + anexos
- Valorar y evaluar el cumplimiento de un protocolo + cuaderno de recogida de datos

COORDINADORES DEL CURSO

Dr. José Aznar
Dra. Montserrat Abadía
Dr. José Antonio Matilla

ORGANIZACIÓN

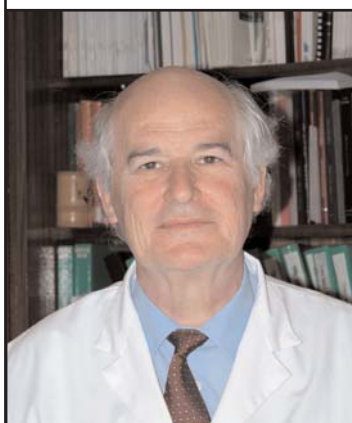
Fechas: 4 a 8 octubre de 2004
Horario: de 16:00 a 18:00 horas
Lugar: Madrid (a definir)

PRECIO

No socios SEF: 500 Euros
Socios SEF: 100 Euros

INSCRIPCIONES

Sociedad Española de Farmacología
C/ Aragón 312, 4º, 5ª. 08009 Barcelona
Tel./Fax: 034-93-4874115. **correo-e:** socesfar@socesfar.com



Antonio García García
 es Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando. UAM.

Canales iónicos

Existen pocos fármacos de utilidad clínica cuya diana terapéutica sea un canal iónico de la membrana plasmática. Los anestésicos locales y ciertos antiarrítmicos, los calcio-antagonistas, las benzodiazepinas y el canal GABA_A, los antieméticos 5-HT₃, la memantina y el canal NMDA para glutamato, los bloqueantes y agonistas nicotínicos ganglionares, los bloqueantes de la placa motora, las sulfonilureas. ¿Parecen muchos?

Pues son poquísimos, dada la pléyade de subtipos de canales iónicos que se han descrito; sin ir más lejos, los de calcio cuentan con una docena de genes que expresan otros tantos canales de calcio y solo para los del subtipo L cardíaco y vascular se han encontrado fármacos útiles en clínica (verapamilo, nifedipino, diltiazem).

Hoy disponemos de quimiotecas con miles de compuestos y de máquinas de cribado farmacológico que los examinan en pocos días. Para una enzima, una determinada proteína u otros compuestos o mensajeros intracelulares, existen diversas microtécnicas que hacen fácil, con sistemas de fluorescencia obtener y analizar miles de datos. Sin embargo, esta metodología da muchos falsos positivos en el caso de los canales iónicos ya que un ligando que se una al canal no quiere decir que luego modifique su actividad en la célula intacta. De ahí la necesidad de desarrollar máquinas automatizadas de la técnica de "patch-clamp".

Esta técnica consiste en la delicada aplicación de un fino electrodo de vidrio sobre la superficie de una célula valiéndose, obviamente de un fino micromanipulador. Cuando la punta, pulida al

fuego, de la micropipeta toca la superficie celular se establece un sello de altísima resistencia eléctrica entre el parchecito de membrana pinzado y la punta de la micropipeta. La siguiente y delicada fase consiste en romper ese parchecito succionando con la boca por un tubito de goma conectado a la pipeta. El investigador debe chupar ese tubito y aspirar con delicadeza y el grado de fuerza que debe hacer varía con cada célula y pipeta; parece una manipulación artística, casi como cuando Narciso Yepes quería sacar un buen sonido a la quinta cuerda de su guitarra. Recuerdo a Erwin Neher, que hizo el primer sello de alta resistencia de la historia electrofisiológica e inventó el "patch-clamp", haciendo esfuerzos denodados por conseguir un buen sello en mi laboratorio, en mi primer equipo de "patch-clamp" que montó él mismo en 1989.

En esencia, lo que se trata con el electrodo es microinyectar en la célula una solución salina y nutriente adecuada para registrar la actividad de un solo canal iónico en ausencia de todas las decenas de canales que tiene la membrana plasmática, y que se bloquean por distintos procedimientos farmacológicos o biológicos. O lo que es más fácil, se transfecta un gen que expresa en su plasmalema canales iónicos.

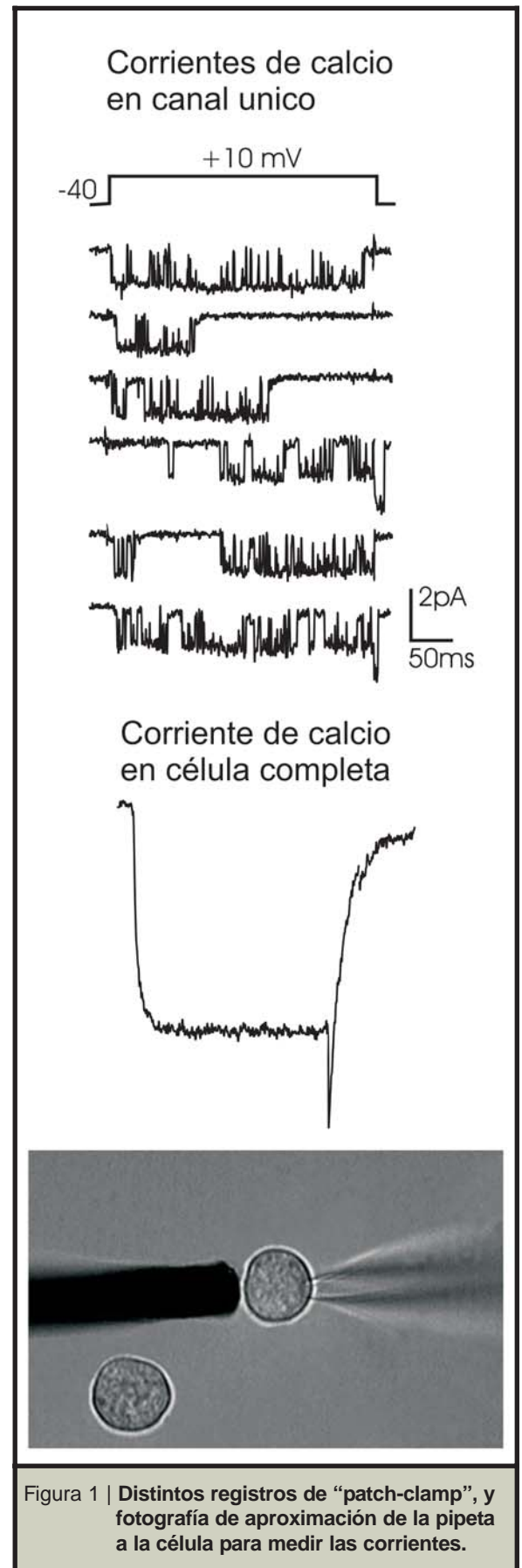
La robótica está llegando a las complejas técnicas electrofisiológicas de "patch-clamp". Ello facilitará la búsqueda de nuevos fármacos para las decenas de canales iónicos que todavía esperan su farmacología

Se utilizan con frecuencia las células HEK ("Human Embryonic Kidney"). Un amplificador se encarga de aplicar un determinado estímulo despolarizante o hiperpolarizante a través del electrodo, y con ese mismo electrodo se recoge la respuesta del canal problema. Esta respuesta puede repetirse varias veces en la misma célula y así, podemos comprobar si varias concentraciones de un determinado compuesto (habitualmente tres) aumentan o disminuyen la actividad del citado canal. Un técnico o becario dedicado 8 horas a este tipo de ensayo podría estudiar 3 moléculas al día como mucho; si todo va bien y las células "se dejan sellar", podría obtener entre 0 y 100 puntos de información.

Parecía impensable que la técnica pudiera automatizarse para que pudiera sellar, adquirir datos, y analizar decenas de células a la vez. En el simposio internacional celebrando el pasado septiembre en La Palma, ya se habló del tema de los robots de "patch-clamp". Ricardo Borges, su organizador, hizo un resumen estupendo del simposio en el número de AFT del pasado diciembre.

Acabo de leer un artículo que recomiendo a los curiosos por su interés, en la revista DDT ("Drug Discovery Today", Mayo 2004) sobre la automatización de las técnicas de "patch-clamp". La célula se coloca en una especie de cono cuyo fondo posee un orificio de 1 micra que hace a modo de punta de pipeta. La succión y la rotura del sello están perfectamente controladas y como las células pertenecen a un cultivo bastante uniforme, en principio los fallos son pocos. ¿Cuántas celdillas de éstas pueden ponerse y estudiarse al mismo tiempo? ¿Cuántos nuevos compuestos pueden ensayarse? No creo que tantos como en los modernos robots de cribado de alto rendimiento. Se habla de que una de estas máquinas de "patch-clamp planar" podría obtener al día entre 100 y 1000 puntos de información, 10 a 100 veces más que un investigador. No es mucho pero por algo se comienza. Docenas de canales iónicos esperan un fármaco que pueda ser útil en clínica.

Antonio G. García
Director





Fernando Rodríguez Artalejo
es Catedrático del
Departamento de
Medicina Preventiva y
Salud Pública.
Universidad
Autónoma de Madrid

Un entrenador personal para los cardiópatas

*Hace unas semanas vi a Madonna en la televisión corriendo por los alrededores de su casa. Le acompañaba, unos metros más atrás, un hombre en ropa deportiva. Al principio pensé que sería un guardaespaldas, pero en seguida lo descarté porque los suele llevar al menos en tríos o cuartetos y, además, se disponen alrededor de la estrella. Luego caí en la cuenta de que probablemente sería su entrenador personal ("personal coach" en inglés). Tengo algún amigo americano **con posibles** que puede permitírselo. Cada mañana, el entrenador llega a su casa y los dos juntos se marchan a correr y practicar todo tipo de ejercicios.*

No es que mi amigo no sepa correr solo. Lo que ocurre es que así se asegura de hacer ejercicio cada día, porque el entrenador viene a buscarle. Además, el entrenador establece objetivos (e.g., tiempo en recorrer un kilómetro, número de flexiones en cinco minutos...), y verifica que mi amigo, poco a poco, se acerca a ellos hasta conseguirlos. Los objetivos alcanzados son el punto de partida para establecer objetivos más ambiciosos, si procede.

Dándole vueltas al tema me di cuenta de que mis hijos, que actualmente cursan primero de ESO, tienen profesores que también realizan funciones de preparador personal. Los profesores les transmiten información y además les capacitan para resolver ciertas tareas o problemas (los americanos llaman a esto "empowerment", y algún compatriota del mundo de la gestión "empoderamiento"). Los niños vuelven a casa todos los días con un conjunto de deberes apuntados en una agenda que les ha proporcionado el

centro escolar (público, por cierto). Según van realizando los deberes, puntean el deber cumplido hasta que los terminan. Al día siguiente, el profesor revisa que cada niño ha realizado sus deberes y en general les manda otros nuevos, que son otra vez anotados en la agenda. Si un niño no lleva los deberes realizados, el profesor toma nota y le pide que al día siguiente los entregue junto a los nuevos encargados ese día. Si algún niño deja de realizar los deberes tres veces, el profesor entra en contacto con su familia para intentar remediar el problema. Es imprescindible entregar los deberes para recibir una evaluación positiva (alcanzar los objetivos docentes) cada trimestre. Yo noto que mis hijos se muestran satisfechos y contentos (aunque quizás sólo sea un sentimiento de alivio) al acabar los deberes de cada día, y además que progresan notoriamente a lo largo del curso en su aprendizaje y en su capacidad para organizarse el trabajo y acabar antes los deberes. Nadie en mi familia en los dos

Correspondencia:

Dr. Fernando Rodríguez Artalejo
Departamento de medicina
Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de
Madrid. Avda. Arzobispo
Morcillo, 4.
28029 MADRID

últimos años ha tenido que recordarles que han de ponerse a trabajar.

Todo lo anterior viene a cuento de un trabajo reciente (Arch Intern Med 2003; 163: 2775-83) titulado "Coaching patients on Achieving Cardiovascular Health (COACH)". Es bien conocido que un alto porcentaje de los pacientes con cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, angina de pecho, revascularización coronaria) no tiene bien controlados sus factores de riesgo cardiovascular a los seis meses de salir del hospital, a pesar de que numerosos ensayos clínicos han mostrado que ello es posible y que salva vidas. Existe por tanto una brecha terapéutica (los americanos hablan de "treatment-gap") entre los resultados de la investigación y la práctica clínica habitual. Para reducirla se han intentado bastantes cosas. Entre ellas, actividades dirigidas a los médicos, como el desarrollo de guías de práctica clínica, que han mostrado éxitos relativamente modestos. También actividades dirigidas a los enfermos en las que enfermeras, dietistas y otros profesionales no médicos, establecían contacto frecuente con el paciente después del alta hospitalaria. Entre estas actividades, las de mayor eficacia hasta ahora son las que han incluido a profesionales no médicos que podían modificar el tratamiento farmacológico de los pacientes según protocolos previamente establecidos.

Según sus autores, el trabajo que acaba de publicarse es el primer ensayo clínico en el que profesionales no médicos sin capacidad de prescripción farmacológica han demostrado mejorar el control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica. Además, los pacientes también declaraban mejoras en su calidad de vida. La intervención consiste precisamente en lo que ellos llaman "coaching", es decir, asignar un profesional sanitario a cada paciente que, de forma personal, le informa sobre el nivel de sus factores de riesgo, establece objetivos terapéuticos para cada uno de ellos, le capacita para modificar sus hábitos de vida, y le insta a

acudir al médico para que modifique su medicación y lograr ciertos objetivos terapéuticos (en particular sobre el perfil lipémico y la presión arterial). Los contactos entre el entrenador personal ubicado en el hospital y el paciente se producen por teléfono y por correo electrónico. Se realizan aproximadamente 5 contactos telefónicos a lo largo de 6 meses, y cada llamada dura de 20 a 30 minutos, como media.

Este tipo de actividad está especialmente indicada en aquellos sistemas sanitarios en los que sólo el médico puede prescribir medicamentos. La investigadora principal del estudio es la Dra. Margerite Vale, del Hospital St. Vincent en Melbourne (Australia). Antes de dedicarse a la investigación, trabajó durante bastantes años como profesora de enseñanza secundaria, y ha trasladado su experiencia docente al diseño del programa que ahora evalúa. Para la Dra. Vale el éxito del mismo no reside tanto en la información y la capacitación de los pacientes para mejorar sus hábitos de vida, sino sobre todo y a diferencia de otros programas anteriores, en el establecimiento de objetivos terapéuticos y en vigilar su consecución. Por ello, no bastaría con educar o formar a los pacientes, es necesario monitorizar sus progresos y actuar en consecuencia. A propósito, a quien no le guste mucho la palabra monitorizar, quizás deba saber que el monitor era un esclavo romano que acompañaba a los patricios para recordarles el nombre de las personas que les visitaban y los asuntos que tenía pendientes con ellas.

Es necesario replicar este estudio en otros lugares, en otros tipos de enfermos crónicos, y analizar su relación coste-efectividad. Cuanto tengamos estos datos podremos valorar si tiene sentido llevar a cabo estas actividades también con nuestros pacientes.

Según sus autores, el trabajo que acaba de publicarse es el primer ensayo clínico en el que profesionales no médicos sin capacidad de prescripción farmacológica han demostrado mejorar el control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica

Características farmacocinéticas de los fármacos en la edad pediátrica

F. Balboa de Paz, Dr. S. Rueda Esteban

La edad, como expresión del estadio madurativo, afecta a la farmacocinética de los fármacos y sus efectos en lactantes y niños pueden diferir a los producidos en adultos, incluso cuando se hacen ajustes basados en el peso o la superficie corporal. Estas diferencias en el proceso de comportamiento farmacológico infantil pueden ser consecuencia, bien de una sensibilidad diferente en los receptores, o debidas al estadio en la maduración de los enzimas que intervienen en los procesos de biotransformación. Como estos cambios madurativos afectan a las respuestas a los medicamentos es preciso conocerlos para poder ajustar las dosis correctamente.

INTRODUCCIÓN

La prescripción de los fármacos se debe basar en el conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La **edad**, como expresión del estadio madurativo, afecta a la farmacocinética de los fármacos y sus efectos en lactantes y niños pueden diferir a los producidos en adultos, incluso cuando se hacen ajustes basados en el peso o la superficie corporal. Estas diferencias en el proceso de comportamiento farmacológico infantil pueden ser consecuencia, bien de una sensibilidad diferente en los receptores, o debidas al estadio en la maduración de los enzimas que intervienen en los procesos de biotransformación. Como estos cambios madurativos afectan a las respuestas a los medicamentos es preciso conocerlos para poder ajustar las dosis correctamente.

Las estrategias para determinar las dosis de los fármacos en pediatría usan puntos de corte según la edad o principios alométricos, como tamaño corporal relativo, asumiendo que son predecibles relaciones lineales entre masa celular (peso corporal) y superficie corporal. Este enfoque olvida que el crecimiento humano no es un proceso lineal; los cambios asociados con la edad en la composición cor-

poral y la función/maduración de los órganos son dinámicos y pueden ser discordantes durante la primera época de la vida¹. A pesar de ello, la dosificación habitual en pediatría se basa en el peso o la superficie corporal, pero si queremos proporcionar seguridad y eficacia es preciso conocer dos hechos: 1º.- el papel de la ontogenia en el comportamiento farmacocinético y 2º.- la fármacoepidemiología poblacional, que implica no sólo el análisis causal en diversos grupos de edad pediátrica de la relación dosis- respuesta observada, y el análisis de la efectividad versus toxicidad con diferentes patrones de tratamiento, sino también la farmacovigilancia de estas poblaciones. Estos dos hechos pueden evitar las sorpresas que con frecuencia han aparecido con numerosos fármacos en niños (cloranfenicol, vitamina E, ácido valpróico...) y es el objetivo de esta revisión.

FARMACOCINÉTICA DE LOS FÁRMACOS A.- ABSORCIÓN

El método más habitual para administrar un fármaco suele ser la vía extravascular. Los cambios madurativos en las superficies de absorción como el tracto gastrointestinal, la piel y el árbol pulmonar, pueden influenciar la velocidad y extensión de su biodisponibilidad.

**F. Balboa de Paz,
S. Rueda Esteban.**
Servicio de Pediatría
Unidad de Neumología
Infantil. Hospital Clínico
"San Carlos". Madrid.

Correspondencia:
Florencio Balboa
Servicio de Pediatría
Unidad de Neumología
Infantil. Hospital Clínico
"San Carlos". Madrid.

Tabla 1 | Factores fisiológicos que influyen en la absorción oral de medicamentos

Parámetro	Neonato	Lactante	Niño
Secreción gástrica ácida	Reducida	Normal	Normal
Tiempo de vaciado gástrico	Disminuido	Aumentado	Aumentado
Motilidad intestinal	Reducida	Normal	Normal
Función biliar	Disminuida	Normal	Normal
Flora bacteriana	Adquiriéndola	Patrón adulto	Patrón adulto

La edad, como expresión del estadio madurativo, afecta a la farmacocinética de los fármacos y sus efectos en lactantes y niños pueden diferir a los producidos en adultos, incluso cuando se hacen ajustes basados en el peso o la superficie corporal

La mayoría de los fármacos se administran a los niños por **vía oral** y se absorben en el tracto gastrointestinal, casi siempre, por difusión pasiva. Un número importante de variables pueden afectar a la velocidad y cuantía de la absorción. Cambios en el pH intraluminal en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal afectan de modo directo a su estabilidad y grado de ionización, influenciando a la cantidad relativa disponible para su absorción. Durante el periodo neonatal, el pH gástrico es relativamente elevado (mayor de 4) debido a disminución en la producción ácido-base y al volumen de las secreciones gástricas. Los fármacos que son ácidos débiles, como el fenobarbital, pueden requerir dosis orales más elevadas en niños pequeños para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos. La capacidad para solubilizar y subsiguientemente absorber fármacos lipofílicos puede estar influenciada por cambios dependientes de la edad en la función biliar. La conjugación inmadura y el transporte de sales biliares en la luz intestinal originan niveles intraduodenales bajos a pesar de que sus niveles en sangre son más elevados que en los adultos.

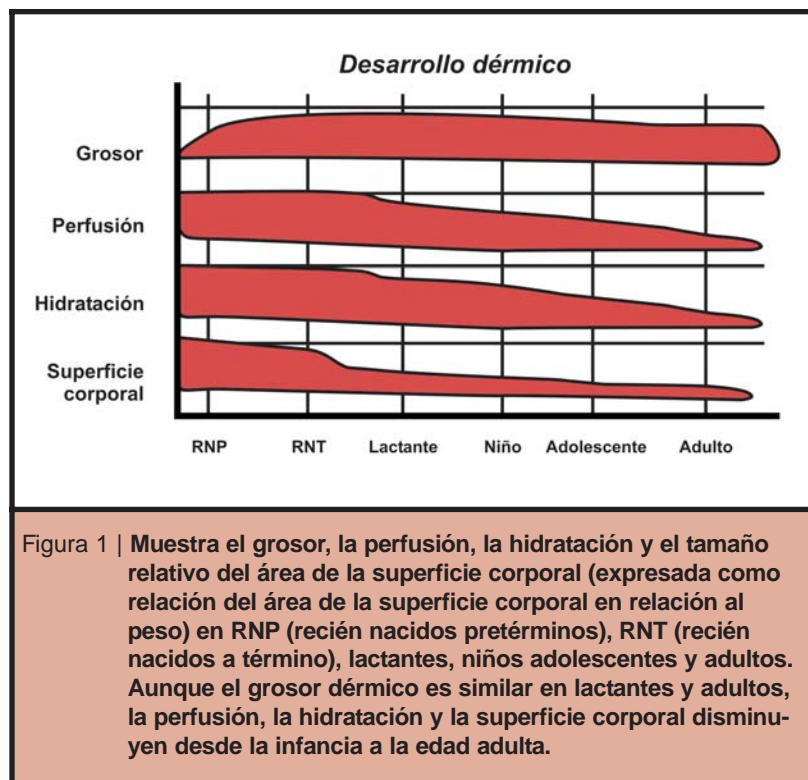
El vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal son los determinantes principales del ritmo al que los fármacos se dispersan a lo largo de la superficie mucosa del intestino delgado. La coordinación de las contracciones antrales mejora al nacimiento, lo que origina un aumento marcado en el vaciado gástrico durante la primera semana de vida. De modo similar, la actividad motora intestinal madura a través de la primera infancia con el consiguiente incremento en la frecuencia, amplitud y duración de las ondas peristálticas. Los estudios disponibles sugieren que los procesos de transporte activo y pasivo están maduros hacia los cuatro meses de edad. La velocidad a la que son absorbidos los fármacos es más lenta en recién nacidos y lactantes que en niños mayores; por ello, el tiempo requerido para alcanzar niveles plasmáticos máximos

está prolongado en los niños pequeños (*tabla 1*).

Aunque se asume generalmente que el área de superficie intestinal está reducida en la vida precoz, el promedio de longitud intestinal es alto, comparado con otras medidas antropométricas del adulto a lo largo del desarrollo. La formación de las vellosidades intestinales se inicia a las 8 semanas de gestación y madura a las 20 semanas, haciendo improbable que reducciones en el área de superficie del intestino delgado contribuyan a una absorción disminuida. Además, los cambios asociados a la edad en el flujo esplácnico durante las primeras dos a tres semanas de vida pueden influenciar la velocidad de absorción alterando el gradiente de concentración a través de la mucosa intestinal².

La extensión a la que los cambios madurativos influyen en la absorción gastrointestinal depende también de la formulación específica del fármaco. Las formas en presentación sólidas (tabletas, cápsulas) deben disolverse antes de que el fármaco pueda pasar las membranas celulares. La mayoría de las preparaciones para niños vienen en formulación líquida, incluyendo algunas como suspensión. La velocidad de absorción suele ser más rápida en la forma líquida (líquida > suspensión) comparada con las formas sólidas (cápsula > tableta > tableta de liberación retardada). A pesar de estos cambios madurativos claros en la capacidad funcional absorptiva y su importancia en la absorción intestinal, la biodisponibilidad en conjunto de la mayoría de los medicamentos administrados oralmente en recién nacidos y niños en general es adecuada. Siempre que sea posible, la vía oral debe ser la preferida para la administración de los medicamentos.

La piel es otra vía importante, a menudo pasada por alto, para la absorción de numerosos agentes terapéuticos. La absorción percutánea de un compuesto está directamente relacionada al grado de hidratación e inversamente al grosor del estrato córneo. La absorción percutánea está aumentada durante la infan-



La velocidad a la que son absorbidos los fármacos es más lenta en recién nacidos y lactantes que en niños mayores; por ello, el tiempo requerido para alcanzar niveles plasmáticos máximos está prolongado en los niños pequeños

cia y en parte puede estar justificada por la presencia de un estrato corneo más fino en el recién nacido y por la mayor extensión de la perfusión cutánea e hidratación de la epidermis a través de la infancia (en relación a los adultos). La relación de la superficie corporal total al peso en el recién nacido es 3 veces mayor que en el adulto. Por esto, la cantidad absorbida de fármaco en la circulación sistémica (biodisponibilidad) para idéntica cantidad de dosis percutánea de un fármaco es tres veces mayor en el lactante que en el adulto. Estas características de la piel hacen a las cremas tópicas y a las formulaciones en parche medios importantes de suministrar fármacos a niños con perfusión adecuada. Pero también, la exposición sistémica relativa de lactantes y niños a fármacos aplicados tópicamente (corticosteroides, antihistamínicos, antisépticos) puede exceder a la de los adultos, con efectos tóxicos consiguientes en algunas ocasiones (Figura 1). Y no debe olvidarse de los peligros de los lactantes expuestos a tóxicos medio-ambientales adquiridos por esta vía (hexaclorofeno, soluciones desinfectantes conteniendo anilinas, pudiendo producir metahemoglobinemias en niños pequeños.)

La **vía intramuscular** es otra ruta habitual de administración de fármacos, no exenta de riesgos. Los fármacos así administrados deben ser solubles en agua a pH fisiológico para impedir su precipitación y la resultante absorción disminuida, retrasada o errática desde el

lugar de la inyección. La solubilidad lipídica de los fármacos favorece su difusión a los capilares. El flujo sanguíneo desde el lugar de la inyección debe ser adecuado para asegurar la absorción a la circulación sistémica. Este requerimiento fisiológico está comprometido en niños si hay mala perfusión periférica, en cuyo caso debe utilizarse la vía intravenosa. El flujo sanguíneo reducido del músculo esquelético y las contracciones musculares ineficaces (responsables de la dispersión del fármaco) pueden reducir la velocidad de la absorción intramuscular en el recién nacido. No obstante, la influencia de estos factores sobre la biodisponibilidad puede ser compensada por la mayor densidad relativa de capilares en lactantes que en niños mayorcitos. En consecuencia, la absorción intramuscular de agentes específicos como cefalotina, amikacina, aminoglucósidos... es más eficiente en recién nacidos y lactantes que en niños mayorcitos.

La **vía rectal** como medio de administración de fármacos es poco recomendable, si exceptuamos algún caso concreto, como la administración de benzodiazepinas en el marco domiciliario (convulsiones febriles). La biodisponibilidad de los compuestos administrados por vía rectal puede estar aumentada en recién nacidos y lactantes, más probablemente debido a la inmadurez del desarrollo del metabolismo hepático que a un transporte aumentado de la mucosa. Sin embargo, los lactantes tienen un número mayor de contracciones pulsátiles de alta amplitud en el recto que los adultos, lo que puede aumentar la expulsión de formas sólidas de fármacos³, disminuyendo su absorción, como ocurre con la eritromicina y el acetaminofeno^{4,5}.

La administración **intrapulmonar** de fármacos (inhalación) se usa extensamente en lactantes y niños. Aunque el objetivo principal de esta ruta de administración es alcanzar un efecto principalmente local, también ocurre exposición sistémica, como se pone de manifiesto por la supresión del cortisol con la terapia corticosteroidea inhalada. Los cambios en el desarrollo en la arquitectura del pulmón y sus capacidades ventilatorias (ventilación minuto, capacidad vital y la frecuencia respiratoria) probablemente alteran los patrones de deposición del fármaco y consiguiente absorción sistémica tras la administración intrapulmonar del fármaco. Desafortunadamente, la investigación habitual está enfocada más a valorar los efectos que el aparato (cámaras de inhalación) o la formulación (aerosol, polvo seco) tienen sobre el suministro y deposición de los fármacos inhalados que al ritmo y extensión de su absorción pulmonar.

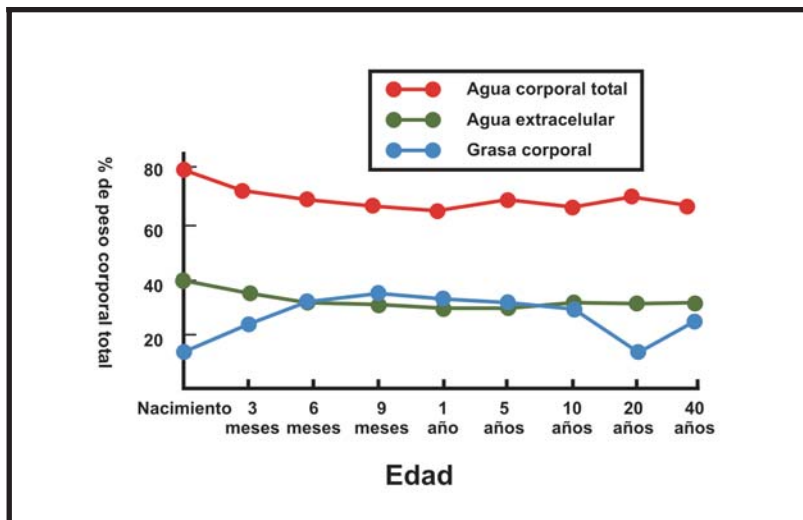


Figura 2 | Cambios dependientes de la edad en la composición corporal, que influyen el volumen aparente de distribución para los fármacos. Los lactantes en los 6 primeros meses de vida tienen un volumen del agua corporal total y del agua extracelular marcadamente expandido, expresado como porcentaje del peso corporal total, si se compara con niños y adultos.

El valor de Vd para numerosos fármacos difiere marcadamente entre recién nacidos (prematuros versus a término), lactantes y niños comparados con los adultos. Los espacios fisiológicos en que los fármacos pueden distribuirse cambian con la edad

B.- DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Las características de distribución de un fármaco en el cuerpo son importantes para seleccionar la dosis. Aunque el volumen de distribución (Vd) de un fármaco no denota ningún volumen real fisiológico, la estimación de este parámetro farmacocinético proporciona luz sobre su cantidad total presente en el cuerpo en relación a su concentración en sangre y la distribución tisular. El Vd se expresa por la ecuación $Vd = D/C$, donde C es el pico de concentración del fármaco tras la administración de la dosis, D. El conocimiento del Vd de un fármaco permite calcular la dosis inicial o de carga (LD) necesaria para alcanzar una concentración sérica deseada, Cp. Si se selecciona la Cp deseada y se conoce el Vd promedio apropiado para la edad (datos de la literatura), la dosis necesaria para alcanzar la concentración puede calcularse: $LD = Cp \text{ (mg/L)} \times Vd \text{ (L/kg)} \times \text{peso del niño}$. Es aparente, así, que la eliminación del fármaco o el aclaramiento no influencia la dosis inicial o de carga. Si el fármaco, por ejemplo, se elimina por vía renal es independiente que la función renal sea normal o esté reducida. La primera dosis del fármaco alcanza una concentración de equilibrio entre los fluidos corporales y los tejidos.

El valor de Vd para numerosos fármacos difiere marcadamente entre recién nacidos (prematuros versus a término), lactantes y niños comparados con los adultos. Estas diferencias son el resultado de las diferencias de variables dependientes de la edad, como la composición y tamaño de los compartimentos

o espacios del agua corporal, las características de la unión a proteínas y factores hemodinámicos, como el gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional y permeabilidad de las membranas. Las cantidades absolutas y la distribución del agua corporal y de la grasa dependen de la edad del niño y son muy características. Cambios en el tamaño de los compartimentos del agua corporal y en su distribución justifican las diferencias observadas en el Vd en los lactantes y niños.

Los espacios fisiológicos en que los fármacos pueden distribuirse cambian con la edad. Los espacios del agua corporal total y del espacio extracelular son mayores en el recién nacido y niños pequeños que en el adulto y esto unido a depósitos grasos mayores, que tienen una relación mayor de agua a lípidos, originan niveles más bajos de los fármacos en estos compartimentos (y en el plasma), cuando se administran basándose en el peso. (Figura 2)¹. La influencia de la edad sobre el volumen aparente de distribución no es realmente tan aparente para los fármacos lipofílicos que se distribuyen principalmente en los tejidos.

La intensidad con la que un fármaco se une a las proteínas circulantes plasmáticas influencia directamente sus características de distribución. Sólo la fracción libre, el fármaco no unido, puede distribuirse desde el espacio vascular a otros fluidos corporales y tejidos, donde se unirá a sus receptores y estimulará una respuesta. La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas depende de variables, como la cantidad absoluta de proteínas, el número de sitios de unión disponibles, la constante de afinidad del fármaco a la proteína y la presencia de sustancias endógenas, que pueden competir para la unión a la proteína (interacciones de desplazamiento proteico). Estas y otras variables importantes clínicamente pueden afectar a la unión fármaco-proteína en relación a la edad. La fuerza de unión fármaco-proteína influencia marcadamente su Vd y el aclaramiento plasmático, tanto como los efectos farmacológicos.

La albúmina, la alfa-1-glicoproteína ácida y las lipoproteínas son las más importantes proteínas circulantes responsables de la unión del fármaco en el plasma. La concentración absoluta de estas proteínas está influenciada por la edad, la nutrición y la enfermedad. La albúmina sérica, la alfa-1-glicoproteína ácida y las proteínas totales están muy disminuidas durante los primeros meses de vida y tienen un patrón de maduración similar, alcanzando valores semejantes a los adultos hacia los 12 meses de edad. Además de los fármacos,

numerosas sustancias endógenas presentes en el plasma pueden unirse a proteínas plasmáticas y competir por los sitios disponibles ya unidos (saturados) por un fármaco. Durante el período neonatal, los ácidos grasos libres y la bilirrubina compiten por los sitios de unión de la albúmina e influyen en el balance entre concentraciones de fármaco libre y unido. Las reacciones de desplazamiento proteico clínicamente significativas ocurren sólo cuando un fármaco está unido a la proteína más del 80-90 %, el aclaramiento del fármaco es limitado y su Vd aparente es menor de 0,15 L/kg. Es prudente apreciar el potencial de un fármaco para desplazamiento de la bilirrubina de los sitios de unión proteica antes de su administración a niños prematuros y recién nacidos (bilirrubina libre y aparición de kernicterus).

Aunque la mayor parte de la distribución de un fármaco es resultado de una difusión simple pasiva por gradientes de concentración y asociada unión del fármaco a componentes tisulares, también contribuye la expresión por el tejido de transportadores capaces de producir una barrera biológica. Un ejemplo es la glicoproteína-P, miembro de la familia de transportadores de ATP, que funciona como un transportador de salida capaz de sacar toxinas seleccionadas y sustancias xenobióticas de las células. La expresión y localización de la glicoproteína-P en tejidos específicos facilita su capacidad para limitar la captación celular de sustratos xenobióticos a estos lugares (barrera sangre-cerebro, hepatocitos, células tubulares renales y enterocitos)⁶. La expresión de la glicoproteína-P en el sistema nervioso central en tejidos obtenidos post mortem de recién nacidos entre 23 a 42 semanas de edad gestacional sugiere un patrón de localización similar en ellos, aunque su nivel de expresión parece ser más bajo que en adultos. Hay datos en recién nacidos que sugieren que la difusión pasiva de fármacos en el sistema nervioso central es dependiente de la edad, como se refleja por el incremento progresivo en las relaciones fenobarbital cerebral/fenobarbital plasmático de las 28 a las 39 semanas de edad gestacional, demostrando el transporte incrementado del fenobarbital en el cerebro. Si bien estudios en animales sugieren que los cambios observados en el flujo sanguíneo y la densidad de los poros (más que su tamaño) son los responsables para la elevada permeabilidad del sistema nervioso central a los fármacos en los neonatos y lactantes, esta posibilidad no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos.

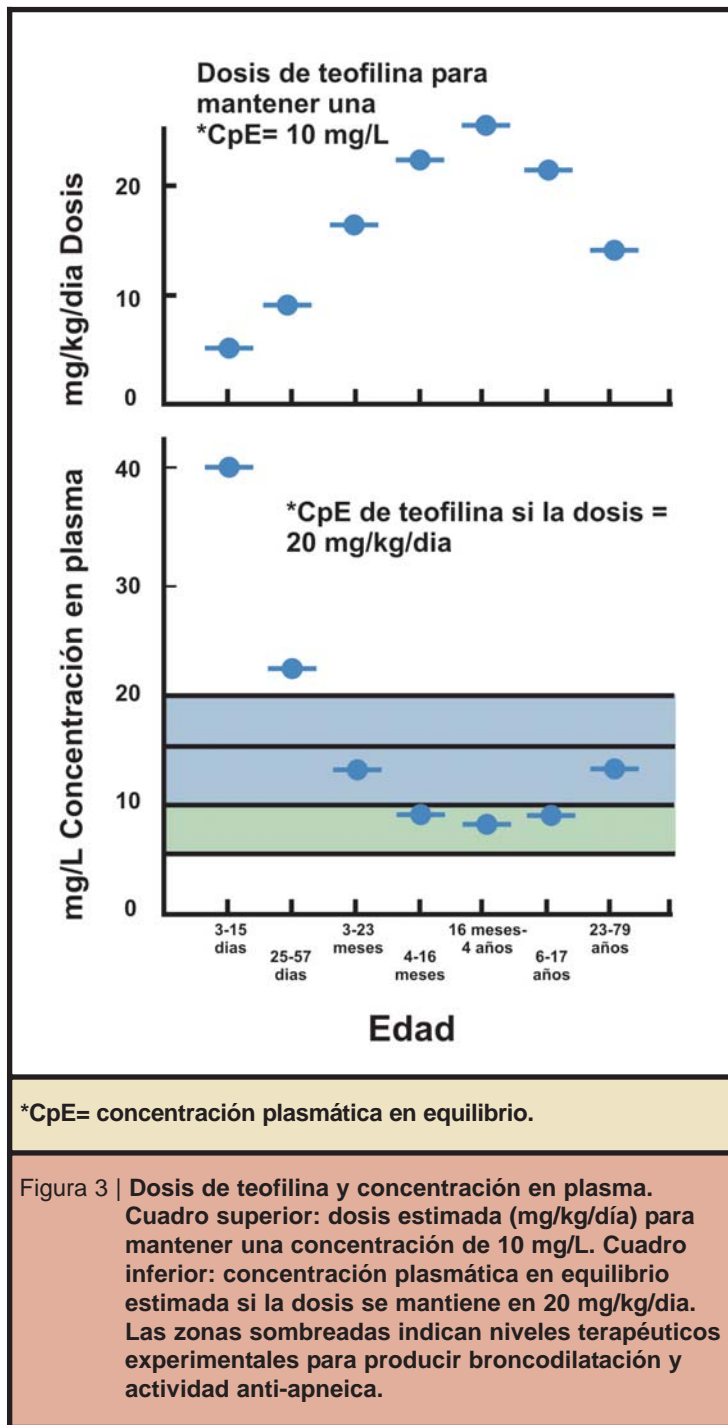
C.- METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

El órgano principal del metabolismo de los fármacos es el hígado, aunque el riñón, intes-

tino, pulmones, adrenales, sangre (fosfatasas, esterasas) y piel pueden biotransformar ciertos compuestos. La biotransformación de los mayoría de los fármacos origina compuestos farmacológicamente más débiles o inactivos, pero, a veces, los componentes primarios pueden ser transformados en metabolitos activos o intermedios (teofilina a cafeína, carbamazepina a 10,11-epoxi-carbamazepina). Al revés, compuestos primarios farmacológicamente inactivos o profármacos pueden convertirse en una molécula activa (succinato de cloranfenicol a cloranfenicol base activo, axetil-cefuroxima a cefuroxima activa) antes de biotransformación subsiguiente y eliminación corporal.

La maduración retrasada de la actividad enzimática de los fármacos en pretérminos y recién nacidos puede ocasionar acúmulo de metabolitos activos, no considerados clínicamente relevantes en niños mayorcitos o adultos. Tal es el caso con la N-metilación de la teofilina a cafeína. La comprensión de la secuencia del proceso de maduración es importante cuando se recomiendan dosis para fármacos que sufren metabolismo hepático extenso (Figura 3). Una consecuencia del fracaso para apreciar este proceso es la tragedia ocurrida con el cloranfenicol en recién nacidos y prematuros, el conocido como Síndrome Gris o colapso cardiovascular, cuando fue utilizado a dosis normales para otros grupos de edad (75-100 mg/kg/24 h) y el uso beneficioso de este fármaco cuando se ajustó en los neonatos la dosis (15-50 mg/kg/24h) para compensar su capacidad disminuida hepática de glucoronidación⁷. Cambios del desarrollo importantes en la biotransformación de los fármacos apuntan a la necesidad de regímenes de dosis apropiadas para muchos fármacos usados con frecuencia en niños pequeños, como las metilxantinas, la cefalosporinas de tercera generación, el captopril, la morfina... Patrones distintos de cambios en el desarrollo de isoformas específicas en la biotransformación de fármacos son aparentes para muchos enzimas que metabolizan los fármacos tanto en la fase I (oxidación primaria) como en la fase II (conjugación).

El metabolismo hepático en el hepatocito implica dos procesos enzimáticos esenciales: fase I y fase II. La fase I incluye reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación, mientras que la fase II incluye principalmente conjugación con glicina, glucurónido o sulfato. La mayoría de enzimas metabolizantes de los fármacos están localizadas en el retículo endoplásmico liso de las células. De los sistemas de oxidasas, el sistema de citocromo



(CYP) P450 ha sido estudiado con gran detalle. El sistema del enzima CYP450 es una familia de supergenes con más de 13 enzimas y un número de isoenzimas de familias de genes específicos, con perfiles madurativos específicos para cada isoforma (Figura 4).

C.1.- DESARROLLO DE ENZIMAS DE LA FASE I

La expresión de enzimas de la fase I como los citocromos P-450 (CYPs) cambia marcadamente durante el desarrollo. El CYP3A7, isoforma CYP predominante expresada en el hígado fetal, puede proteger al feto por bio-

transformación del sulfato de dehidroepiandrosterona y potencialmente de los derivados teratogénicos del ácido retinoico. La expresión de CYP3A7 llega a su actividad máxima cortamente después del nacimiento y declina rápidamente a niveles que son indetectables en la mayoría de los adultos. Distintos patrones de expresión en el desarrollo de isoformas específicas de las CYPs se han observado postnatalmente. Horas después del nacimiento, surge actividad de la CYP2E1 y la CYP2D6 se hace detectable poco después. La CYP3A4 y la CYP2C (CYP2C9 y CYP2C19) aparecen durante la primera semana de vida, mientras la CYP1A2 es la última CYP hepática en aparecer, hacia el mes a los tres meses de vida^{8,9}.

Los estudios farmacocinéticos de los fármacos metabolizados por isoformas específicas CYP pueden ayudar a aclarar el papel de la ontogenia sobre su metabolismo. El aclaramiento plasmático del midazolam, administrado intravenosamente, es principalmente una función de la actividad del CYP3A4 y CYP3A5 y el nivel de actividad se incrementa de 1,2 a 9 ml/minuto/kg durante los tres primeros meses de vida. El aclaramiento plasmático de la carbamazepina, que es también ampliamente dependiente del CYP3A4, es mayor en niños que en adultos, por lo que se necesitan dosis más altas del fármaco ajustadas al peso (mg/kg) para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos¹⁰.

El CYP2C9 es el responsable principal de la biotransformación de la fenitoína. La aparente vida media de la fenitoína está prolongada en pretérminos (aproximadamente 75 horas), y disminuye a 20 horas en recién nacidos a término durante la primera semana de vida y a unas 8 horas tras la segunda semana de vida. El metabolismo dependiente de la concentración (que se justifica por la cinética de la constante de Michaelis) no aparece hasta los 10 días de edad, demostrando la adquisición madurativa de la actividad de la CYP2C9. La máxima velocidad de aclaración de la fenitoína (que refleja la extensión de la actividad de la CYP2C9) declina desde un valor promedio de 14 mg/kg/día en lactantes a 8 mg/kg/día en adolescentes, produciendo una diferencia profunda relacionada con la edad en los esquemas terapéuticos de dosis diarias¹¹.

La cafeína y la teofilina, substratos ambos para la CYP1A2, se prescriben con frecuencia en neonatos y lactantes. En lactantes mayores de 4 meses de edad, el aclaramiento plasmático de la cafeína refleja primariamente la actividad de demetilación mediada por la CYP1A2 y se aproximan a valores de adulto, pero cuando los lactantes tienen 6 meses de

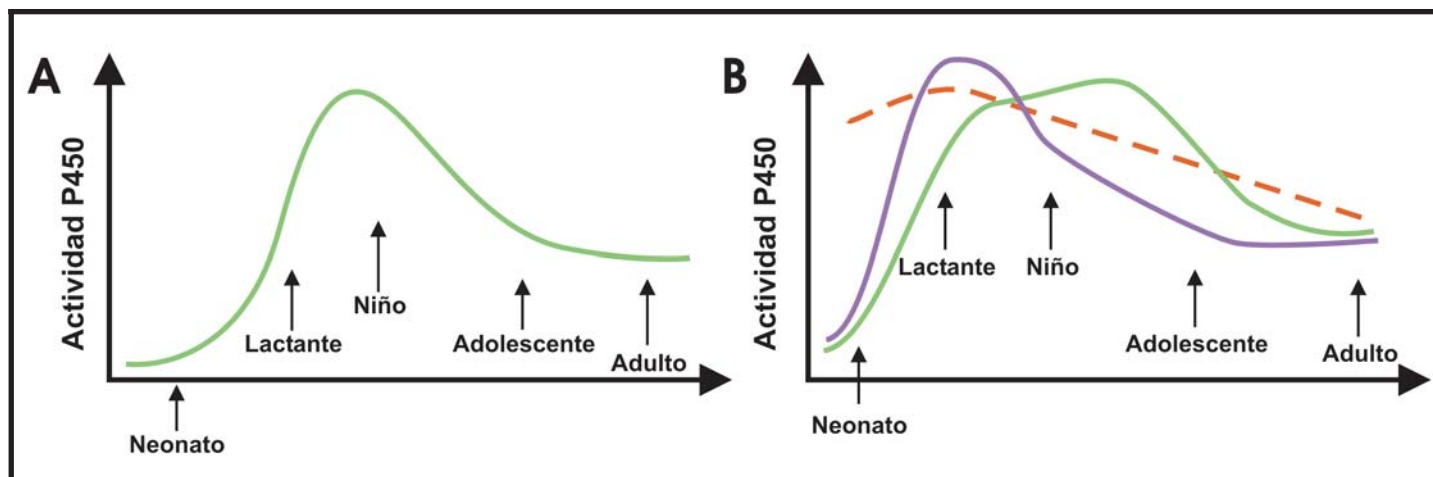


Figura 4 | **A. Visión tradicional del desarrollo del citocromo P450.** La actividad funcional del P450 se ve de modo tradicional como escasa en la edad neonatal, aumentando en primer año de vida y excediendo los valores del adulto durante la niñez. Al inicio puberal, la biotransformación oxidativa comienza a descender a valores de adulto. **B. Perfiles del desarrollo de los citocromos P450 hipotéticos.** No todos los P450 comparten el perfil madurativo "tradicional". Cada uno tiene su propio perfil madurativo. La capacidad de transformación total de un fármaco representa el conjunto de las vías metabólicas individuales y es dependiente de las isoformas y cantidades expresadas de P450 (y otras enzimas que lo metabolizan). Así, para un paciente dado, el fenotipo aparente del metabolismo de un fármaco es una función del conjunto individual de los enzimas que lo metabolizan y de su estado de desarrollo.

edad su velocidad de aclaramiento puede exceder a la de los adultos¹². Además, la velocidad de demetilación de la cafeína en adolescentes hembras parece disminuir a los niveles vistos en adultos una vez que alcanzan el estadio de desarrollo 2 de Tanner, mientras esto mismo ocurre en el estadio 4 ó 5 de Tanner en adolescentes varones, demostrando así una aparente diferencia basada en el sexo en la ontogenia de la CYP1A2. Estas diferencias de comportamiento farmacocinético a diferentes edades pueden verse en la Figura 4. Basados en la conducta farmacocinética de este fármaco al avanzar la edad, la dosis diaria estimada para mantener una concentración plasmática equivalente a varias edades podría variar de 4 a 24 mg/L. La aplicación al recién nacido de la dosis recomendada a los lactantes mayorcitos originaría concentraciones plasmáticas tóxicas. Esto ilustra claramente la necesidad de conocer el comportamiento farmacocinético de los fármacos para evitar estos peligros.

C.2.-DESARROLLO DE LOS ENZIMAS DE LA FASE II

La ontogenia de las reacciones de conjugación (estas que involucran a los enzimas de la fase II) es menos conocida que la ontogenia de las reacciones implicadas con los enzimas de la fase I. Las isoformas individuales de la glucuronyltransferasa (UGT) tienen perfiles madurativos únicos con consecuencias farmacocinéticas. Por ejemplo, la glucuronidación del acetaminofeno (un sustrato para la

UGT1A6 y en menor medida para la UGT1A9) está disminuida en recién nacidos y niños pequeños comparados con adolescentes y adultos¹³. La glucuronidación de la morfina (un sustrato de la UGT2B7) puede detectarse en pretérminos tan jóvenes como de 24 semanas de edad gestacional. El aclaramiento plasmático de la morfina se correlaciona positivamente con la edad postconcepcional y se cuadruplica entre la 27 y la 40 semanas postconcepcionales de edad, necesitando por ello incrementos correspondientes en la dosificación para mantener una analgesia efectiva¹⁴. Una observación interesante en estudios clínicos del metabolismo de los fármacos en el hígado es el incremento dependiente de la edad en el aclaramiento plasmático de niños menores de 10 años de edad, comparados con adultos, que necesitan relativamente dosis más altas en relación al peso. El mecanismo subyacente a este incremento relacionado con la edad en el aclaramiento plasmático es desconocido. Es improbable que el mayor aclaramiento farmacológico en lactantes y niños pequeños pueda atribuirse meramente a un incremento desproporcionado en la masa hepática, dado que el peso del hígado como porcentaje de la masa corporal total alcanza un máximo entre el primer y tercer año de vida y declina luego a valores de adulto en la adolescencia. Esta aseveración parece ser particularmente cierta para fármacos metabolizados por enzimas con expresión substancialmente extrahepática (CYP3A4, CYP3A5 e isoformas de la UGT).

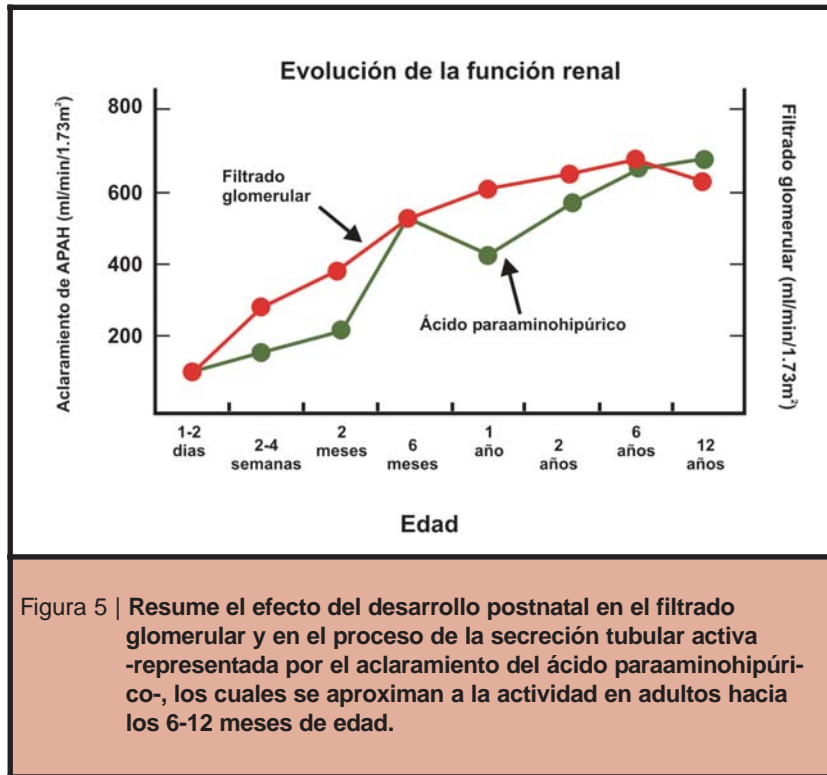


Figura 5 | Resume el efecto del desarrollo postnatal en el filtrado glomerular y en el proceso de la secreción tubular activa -representada por el aclaramiento del ácido paraaminohipúrico-, los cuales se aproximan a la actividad en adultos hacia los 6-12 meses de edad.

La maduración retrasada de la actividad enzimática de los fármacos en pretérminos y recién nacidos puede ocasionar acúmulo de metabolitos activos, no considerados clínicamente relevantes en niños mayores o adultos

D.- ELIMINACIÓN RENAL DE FÁRMACOS

El aclaramiento (Cl) es el parámetro farmacológico que estima el volumen de eliminación de un fármaco por unidad de tiempo. El Cl total corporal es la suma de todos los Cl (Cl renal, Cl hepático, Cl pulmonar) y puede calcularse como $Cl = (0,693)(Vd)/t_{1/2}$. El conocimiento del Cl de un fármaco es fundamental cuando se quiere determinar con qué periodicidad debe administrarse para mantener una concentración sérica determinada. Es el parámetro más importante farmacocinético para determinar la concentración de situación de equilibrio de un fármaco para un ritmo de dosis dada. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de un fármaco es el tiempo requerido para que la mitad del fármaco presente en un fluido sea aclarado y puede expresarse como $t_{1/2} = (0,693)(Vd)/Cl$. La $t_{1/2}$ se usa a menudo clínicamente para ajustar los intervalos de las dosis, principalmente porque puede calcularse con facilidad. La $t_{1/2}$ también puede usarse para determinar el tiempo necesario para alcanzar una concentración de equilibrio, esto es, el punto al que la cantidad de fármaco administrado (la dosis) es equivalente a la cantidad de fármaco aclarado del cuerpo. Tras 3 vidas medias, se alcanza una concentración de equilibrio del 85 %, y del 100 % tras 5 vidas medias. Cuando se integra con la estrategia de concentración planeada (esto es, respuesta clínica con medida simultánea de la concentración del fármaco en plasma o suero), la $t_{1/2}$ de un fármaco se usa con frecuencia para deter-

minar el intervalo de dosificación del fármaco.

La cantidad de fármaco que es filtrado por el glomérulo por unidad de tiempo depende de la capacidad funcional del glomérulo, de la integridad del flujo renal y de la intensidad de la unión proteína-fármaco. La cantidad de fármaco filtrado se relaciona inversamente al grado de unión proteica. Sólo el fármaco libre es filtrado por el glomérulo y excretado.

La maduración de la función renal es un proceso dinámico que se inicia durante la organogénesis fetal y se completa en la primera infancia. El incremento durante el desarrollo en la filtración glomerular depende de la existencia de una nefrogénesis normal, proceso que se inicia a la novena semana de gestación y se completa a las 36 semanas de gestación, seguido de cambios postnatales en el flujo renal e intrarrenal. El filtrado glomerular es de aproximadamente 2 a 4 ml/min/1,73 m² en recién nacidos a término y puede ser tan bajo como 0,6 ml/min/1,73 m² en pretérminos. El filtrado glomerular se incrementa rápidamente durante las dos primeras semanas de vida y alcanza valores de adulto hacia los 8-12 meses de edad. De modo semejante, la secreción tubular es inmadura al nacimiento y alcanza la capacidad del adulto en el primer año de vida (Figura 5).

En conjunto, los cambios del desarrollo en la función renal pueden alterar intensamente el aclaramiento plasmático de compuestos con eliminación renal preferente y por ello constituye el determinante principal de la selección apropiada de un esquema de dosis según la edad. Los estudios farmacocinéticos de fármacos como la ceftazidima¹⁵, que se excreta principalmente por el glomérulo, muestran correlaciones entre el aclaramiento plasmático del fármaco y los cambios madurativos normales en la función renal. La tobramicina y la gentamicina se eliminan de modo preferente por filtración glomerular, necesitando intervalos de dosis de 36 a 48 horas en pretérminos y de 24 horas en recién nacidos a término. El fracaso en considerar la ontogenia de la función renal y ajustar el régimen de dosificación de los aminoglucósidos puede exponer a los niños a niveles potencialmente tóxicos¹⁶. Además, la administración concomitante de medicaciones como la beclometasona y la indometacina pueden alterar el patrón normal de maduración renal en los neonatos¹. Así, para los fármacos que se eliminan principalmente por el riñón, deben individualizarse los esquemas de tratamiento de modo apropiado para la edad, que reflejen tanto la maduración como los cambios asociados al tratamiento en la función renal.

Por otro lado, la asociación de fármacos puede alterar sus aclaramientos respectivos por lo que deben controlarse sus niveles para evitar intoxicaciones, como puede ocurrir con el uso de teofilina y eritromicina o algunas infecciones virales o la vacunación gripal asociada a teofilina¹⁷.

FARMACODINÁMICA

El desarrollo puede alterar la acción y la respuesta a un fármaco, pero existe poca información sobre el efecto de la ontogenia humana sobre las interacciones fármacos-receptores y las consecuencias de estas interacciones. Así, las aparentes diferencias en el desarrollo en la farmacodinámica de la famotidina en los neonatos se asocian directamente con el aclaramiento plasmático reducido del fármaco, debido a la disminución en el filtrado glomerular dependiente del desarrollo. No obstante, los datos sobre otros fármacos parecen apoyar la existencia de diferencias verdaderas dependientes de la edad, bien en la interacción entre el fármaco y su receptor (ciclosporina), bien en la relación entre el nivel plasmático y el efecto farmacológico de un fármaco dado (sedación asociada con midazolam)¹⁸.

Determinantes farmacogenéticos aparentes de la acción de un fármaco pueden contribuir a diferencias dependientes de la edad en la respuesta al tratamiento del niño con ciertas enfermedades (asma y leucemia) y a la probabilidad de reacciones adversas graves (la hepatotoxicidad del ácido valproico está aumentada en lactantes)¹⁹. Existe evidencia de la expresión dependiente de la edad de receptores intestinales de motilina y de la modulación de las contracciones del antro, lo que parece tener implicaciones con respecto a los efectos procinéticos de la eritromicina en pre-*term*inos²⁰ (la eritromicina activa el receptor de la motilina, lo que explica las frecuentes intolerancias en niños, en forma de dolores abdominales). Claramente, cualquier valoración de la farmacodinamia debe tomar en consideración la influencia de la ontogenia sobre la eficacia o seguridad de un fármaco dado con respecto a las diferencias dependientes de la edad.

Otro aspecto interesante con frecuencia olvidado, es el efecto cardiovascular, alargamiento del QT, que ciertos medicamentos originan al bloquear el canal rectificador de K⁺I_{Kr}, con el consiguiente peligro de inducir arritmias ventriculares. Los macrólidos, los antihistamínicos de segunda generación (terfenadina y astemizol), ciertos procinéticos (cisaprida, hoy de uso sólo hospitalario), o algunos antimicóticos (ketoconazol) producen alargamiento del QT

en el ECG, por lo que su uso debe tener en cuenta siempre el estado cardiológico y metabólico (hipopotasemia) del enfermo y su prescripción simultánea debe estar proscrita como norma.

ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN ESPECÍFICOS SEGÚN LA EDAD

Los requerimientos de dosificación más actuales y específicos para la edad se basan en la influencia de la ontogenia sobre el comportamiento farmacocinético de los fármacos. Los cambios en el desarrollo en la fisiología producen muchos cambios asociados a la edad en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos que culminan en una farmacocinética alterada y sirven como determinantes de los requerimientos de dosis específicas para la edad. Las lagunas actuales en nuestro conocimiento (la carencia de perfiles completos del desarrollo de los enzimas hepáticos y extrahepáticos que intervienen en el metabolismo de los fármacos, y cuestiones como la expresión de los transportadores de fármacos que pueden influenciar su aclaramiento o biodisponibilidad) excluyen el uso de fórmulas simples de dosificación y escalas alométricas. Tales métodos pueden tener utilidad clínica potencial en niños mayores de 8 años de edad y en adolescentes, cuya función de órganos y composición corporal se aproximan a los adultos jóvenes, pero tienen un valor limitado en niños menores, que tienen diferencias importantes relacionadas con la edad en la farmacocinética de los fármacos.

Hay diferencias considerables para numerosos fármacos en la dosis y en los intervalos en niños con relación a los adultos. Los esquemas de dosificación específicos para fármacos habituales con diferencias farmacocinéticas dependientes de la edad deben conocerse o consultarse en la bibliografía. En ausencia de datos farmacocinéticos completos o de directrices bien establecidas, un método de aproximación para la dosis inicial de un lactante sobre la base de la dosis establecida en adultos podría ser corrección según tamaño corporal (peso corporal ideal ajustado a la altura o según su superficie corporal). Otro método es utilizar el volumen aparente de distribución. Este método puede ilustrarse por las ecuaciones siguientes:

Si el volumen de distribución es < 0,3 litros por kilo, la dosis del lactante = superficie corporal del niño (en metros cuadrados/1,73 m²) x dosis de adulto y si el volumen de distribución (determinado por la literatura) es > 0,3 litros por kilogramo, la dosis del lactante = peso del niño (en kilogramos/ 1,73 m²) x dosis de adul-

Los cambios del desarrollo en la función renal pueden alterar intensamente el aclaramiento plasmático de compuestos con eliminación renal preferente y por ello constituye el determinante principal de la selección apropiada de un esquema de dosis según la edad

to. Este enfoque es útil sólo para determinar la dosis total pero no el intervalo, pues la ecuación no contiene una variable específica que describa las potenciales diferencias asociadas con la edad en el aclaramiento del fármaco.

RESUMEN

La **edad**, como expresión del estadio madurativo, afecta a la farmacocinética de los fármacos y sus efectos en lactantes y niños pueden diferir a los producidos en adultos, incluso cuando se hacen ajustes basados en el peso o la superficie corporal. El crecimiento humano no es un proceso lineal; los cambios asociados con la edad en la composición y la maduración de los órganos son dinámicos y pueden ser discordantes durante la primera época de la vida, por lo que es preciso conocer el papel de la ontogenia en el comportamiento farmacocinético, así como la farmacoepidemiología poblacional.

La velocidad a la que son absorbidos los fármacos es más lenta en recién nacidos y lactantes que en niños mayores; por ello, el tiempo requerido para alcanzar niveles plasmáticos máximos está prolongado en los niños pequeños. El valor de Vd para numerosos fármacos difiere marcadamente entre recién nacidos, lactantes y niños comparados con los adultos.

Los espacios fisiológicos en que los fármacos pueden distribuirse cambian con la edad. La maduración retrasada de la actividad enzimática de los fármacos en recién nacidos puede ocasionar acúmulo de metabolitos activos, no considerados clínicamente relevantes en niños mayorcitos o adultos. Los cambios durante el desarrollo en la función renal pueden alterar el aclaramiento plasmático de compuestos con eliminación renal preferente y ello obliga a una selección apropiada de un esquema de dosis según la edad.

Si bien los avances en la farmacología clínica pediátrica en los últimos años han aumentado la comprensión de la influencia del crecimiento y la maduración sobre la farmacocinética y las acciones de los fármacos, es necesario una mayor investigación farmacocinética en los diversos grupos de edad pediátrica, campo todavía poco estudiado por razones obvias.

BIBLIOGRAFÍA

- Kearns GL, Abdel-Rahman S, Alander SW, Blowey DL et al: Developmental Pharmacology-Drug disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *N Engl J Med* 2003; 18: 1157-67.
- Grand RJ, Watkins JB, Torti FM. Development of the human gastrointestinal tract: a review. *Gastroenterology* 1976; 70: 790-810.
- Di Lorenzo C, Flores AF, Hyman PE. Age-related changes in colon motility. *J Pediatr* 1995; 127: 593-6.
- Stratchunsky LS, Nazarov AD, Firsov AA, Petrachenkova NA. Age dependence of erythromycin rectal bioavailability in children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 3: 321-3.
- Van Lingen RA, Deinum T, Quak J, et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F59-F63.
- Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 59-98.
- Sack CM, Koup J, Smith AL. Chloramphenicol pharmacokinetics in infants and young children. *Pediatrics* 1980; 10(4): 579-84.
- Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 355-60.
- McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 361-6.
- Rjva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Procaccianti G, Baruzzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults: influence of age and phenobarbitone co-medication. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 524-31.
- Chiba K, Ishizaki T, Miura H, Minigawa K. Michaelis-Menten pharmacokinetics of diphenylhydantoin and application in the pediatric age patient. *J Pediatr* 1980; 96: 479-84.
- Kraus DM, Fischer JH, Reitz S, et al. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 351-9.
- Miller RP, Roberts RJ, Fischer IJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 284-94.
- Scott CS, Rjggs KW, IIngEW, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999; 135: 423-9.
- Van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, et al. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 650-9.
- Szeffler SJ, Wynn RJ, Clarke DF, Buckwald S, Shen D, Schentag J. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980; 97: 312-5.
- Kraemer MJ, Furukawa CT, Koup JR et al. Altered theophylline clearance during and influenza B outbreak. *Pediatrics* 1982; 13(4): 476-80.
- DeWildt SN, Kearns GL, Sie SD, Hop WC, van den Anker JN. Pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in preterm infants. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 27-38.
- Leeder JS. Ontogeny of drug-metabolizing enzymes and its influence on the pathogenesis of adverse drug reactions in children. *Curr Ther Res* 2001; 62: 900-12.
- Jadcherla SR, Berseth CL. Effect of erythromycin on gastrointestinal contractile activity in developing neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 16-22.

El Condroitín Sulfato cumple los criterios de respuesta OARSI para el tratamiento de la artrosis de rodilla (ARO): evidencias obtenidas a través del modelo E_{max}

J. Vergés, G. Martínez, E. Montell, C. Coronas, E. Tomàs, M. Herrero

El condroitín sulfato (CS) es un fármaco de acción sintomática lenta (SYSADOA) efectivo en el tratamiento de la artrosis de rodilla (ARO) que aporta como ventajas adicionales su seguridad y efecto persistente. El objetivo del presente estudio es verificar que el CS, aún perteneciendo a dicho grupo terapéutico cumple los criterios de respuesta terapéutica propuestos por la OARSI "Osteoarthritis Research Society International" para los AINEs en el tratamiento sintomático de la ARO.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la terapéutica farmacológica de la artrosis (A) incluye fármacos de dos tipos según su rapidez de acción sobre la sintomatología de la enfermedad: los de acción rápida, dentro de los cuales se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y los de acción lenta o SYSADOA ("symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis") (1), entre los que se encuentra el CS.

El CS es un fármaco de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis, cuyo efecto se manifiesta al cabo de 2 ó 3 semanas de administración. Su efecto máximo se alcanza tras varios meses y se mantiene alrededor de 3 meses más después de la supresión del tratamiento (2).

Recientemente, la OARSI ha publicado unos criterios de respuesta terapéutica que postulan que para que un fármaco de acción sintomática rápida (AINE) sea considerado eficaz en el tratamiento sintomático de la ARO por vía oral, debe reducir el dolor inicial al menos un 45% y disminuir la escala analógica visual

(EAV) en 20 unidades. Además, la reducción del dolor debe ser un 20% superior a la producida por el placebo (3).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es verificar que el CS (Condro-san®, Bioibérica Farma), aún perteneciendo al grupo terapéutico de los SYSADOA, cumple igualmente los criterios de respuesta terapéutica propuestos por la OARSI para los AINEs en el tratamiento sintomático de la ARO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para tal fin, en el presente trabajo hemos evaluado y cuantificado el efecto de CS sobre el índice de Lequesne y cols. (4) (que mide la capacidad funcional), la EAV de Huskisson y cols. (5) (que mide la valoración del dolor por parte del paciente) y una escala de dolor a la carga (escala ordinal de 4 puntos que mide el dolor experimentado por el paciente al realizar movimiento), utilizando una modificación del modelo E_{max} (6).

J. Vergés, G. Martínez, E. Montell, C. Coronas, E. Tomàs, M. Herrero.

Departamento Médico y Científico, Bioibérica Farma, Barcelona.

Correspondencia:

Josep Vergés
Departamento Médico y Científico, Bioibérica Farma, Barcelona.
correo-e: jverges@bioiberica.com

En pacientes con artrosis de rodilla (ARO) de gravedad moderada podría predecirse que el condroitín sulfato (CS) reducirá los valores algofuncionales y de dolor iniciales en un porcentaje mayor al 80% (E_{max})

El modelo E_{max} (7) permite calcular el efecto máximo producido por un fármaco cuando la relación entre concentración plasmática y efecto es directa.

No obstante, este modelo no permite un análisis de la relación entre el efecto y la concentración de todos los fármacos, ya que hay fármacos que no se absorben; o bien generan concentraciones plasmáticas bajas o indetectables; o se degradan rápidamente en compuestos de menor peso molecular (como el ácido hialurónico, el CS y la glucosamina); u originan varios metabolitos activos como los agentes antipsicóticos; o bien presentan un efecto únicamente medible tras un largo período de exposición (como las hormonas, los antidepresivos, el alendronato, el CS). En estas circunstancias, el análisis de la relación concentración plasmática-efecto con el modelo E_{max} sería difícil o imposible.

Así pues, el enfoque aquí propuesto para calcular la E_{max} de CS se basa en el hecho de que en ausencia de tolerancia, la respuesta farmacológica aumentará en función del tiempo hasta que alcance el efecto máximo. La representación gráfica de los cambios de la respuesta farmacológica en función del tiempo produce una hipérbola definida por la siguiente ecuación de Hill (8) modificada:

$$E = E_0 \pm \frac{E_{\max} \cdot T^{\gamma}}{T_{50}^{\gamma} + T^{\gamma}}$$

en la que E₀ es el valor inicial del efecto medido el día del inicio del ensayo clínico; E_{max} es el efecto máximo predicho tras una dosis única o múltiple de un fármaco y refleja la diferencia entre la puntuación E₀ y la puntuación predicha al alcanzar el efecto máximo; T es el tiempo en el que se mide el efecto; γ es un exponencial de los efectos sigmoideos, y T₅₀ es el tiempo requerido para alcanzar el 50% de la E_{max}. Cuando se mide el efecto farmacológico tras dosis múltiples, el requisito previo para este enfoque es la utilización de una dosis fija.

Los datos registrados por Morreale y cols. (9) y Pavelka y cols. (10) en sendos ensayos clínicos en los que se valoraba la respuesta farmacológica de CS en pacientes afectados de ARO en comparación con un AINE de referencia (diclofenaco sódico) y con placebo respectivamente, han sido reevaluados con el objetivo de definir las características de la res-

puesta farmacológica de CS, durante y después del tratamiento.

En el ensayo clínico de diseño aleatorio, a doble ciego, con grupos paralelos de Morreale y cols. (9) 74 pacientes con ARO fueron tratados con 400 mg de CS 3 veces al día durante 90 días y 72 pacientes con 50 mg de diclofenaco sódico (DS) 3 veces al día durante 30 días. Los autores evaluaron la eficacia de los tratamientos con el índice "algofuncional" de Lequesne, la EAV de Huskisson y una escala de dolor a la carga de 4 valores ordinales los días 0, 10, 20, 30, 45, 60 y 90.

Como medida adicional para validar el modelo propuesto, hemos analizado los resultados obtenidos por Pavelka y cols. (10) en un ensayo clínico de búsqueda de dosis, de diseño aleatorio en el que se comparaba el placebo con el efecto de 200, 800 y 1.200 mg/día de CS administrados diariamente en un sobre monodosis durante un período de 3 meses en 140 pacientes con ARO.

Se calcularon los valores E_{max} y T₅₀ del CS y del diclofenaco sódico mediante el uso de una subrutina escrita en FORTRAN para el pro-

Tabla 1 Parámetros farmacodinámicos predichos para el CS administrado a 1200 mg/día durante 90 días (n=74) y el diclofenaco sódico a 150 mg/día durante 30 días (n=72) en pacientes con ARO		
	Condroitín sulfato	Diclofenaco sódico
Índice de Lequesne		
E ₀ (puntuación)	7,8 ± 0,4	7,9 ± 0,4
E _{max} (puntuación)	6,4	5,7
E _{max} /E ₀ (x100)	82 %	72%
T ₅₀ (días)	33	16
EAV de Huskisson		
E ₀ (mm)	56,4 ± 1,9	56,7 ± 2,2
E _{max} (mm)	56	43
E _{max} /E ₀ (x100)	99%	76%
T ₅₀ (días)	35	22
Dolor a la carga		
E ₀ (puntuación)	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1
E _{max} (puntuación)	2,5	1,9
E _{max} /E ₀ (x100)	100%	74%
T ₅₀ (días)	36	18
Datos originales de Morreale y cols. (9)		

En pacientes con artrosis más acusada, la E_{max} predicha para el CS sugiere que los valores iniciales de los parámetros algofuncionales y del dolor pueden reducirse hasta un 70%

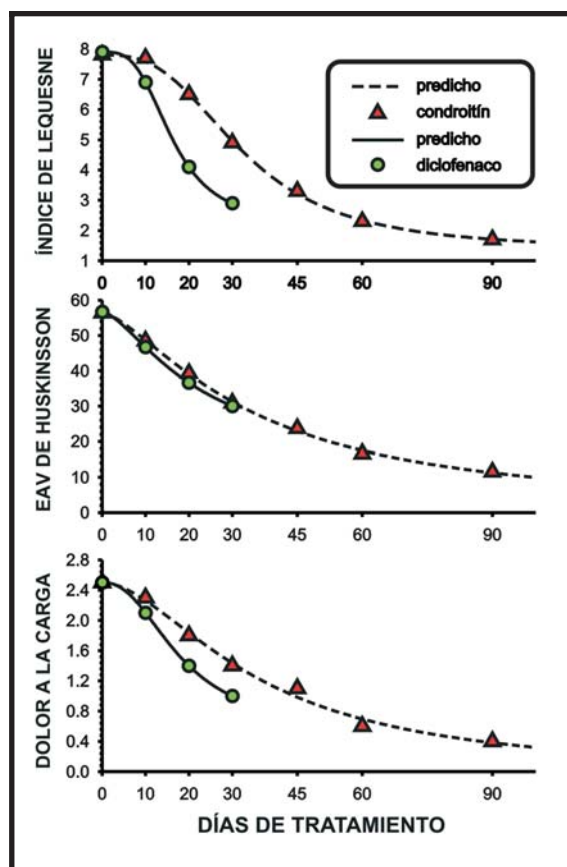


Figura 1 | Media observada y predicción de la puntuación en los parámetros algofuncionales (índice de Lequesne) y de dolor (EAV de Huskisson; dolor a la carga) en respuesta a la administración de 1200 mg/día del CS oral durante 90 días (n=74) y de diclofenaco sódico 150 mg/día durante 30 días (n=72) en pacientes con ARO. Datos de Morreale y cols. (9)

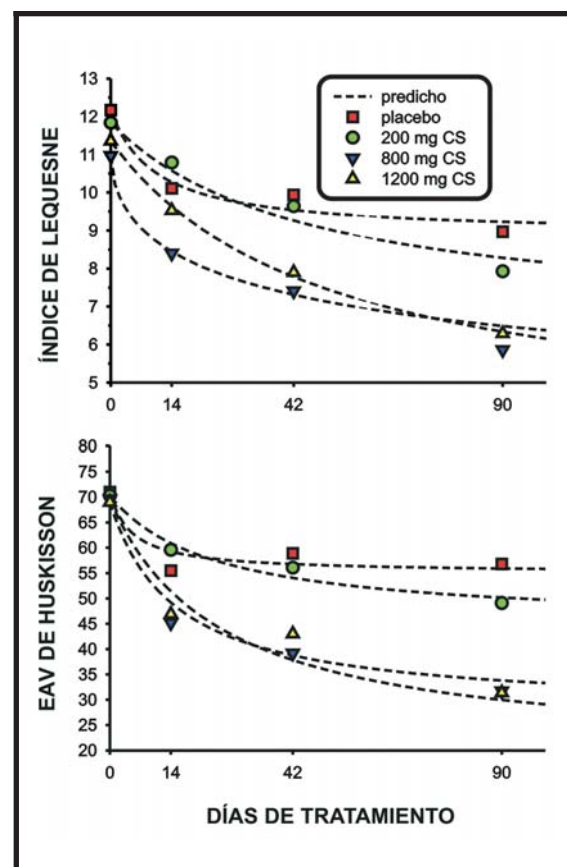


Figura 2 | Efecto observado y predicho de 200, 800 y 1200 mg diarios del CS en comparación con el placebo sobre la media de las respuestas algofuncionales (índice de Lequesne) y del dolor (EAV de Huskisson) en pacientes con ARO tratados durante 90 días. Datos de Pavelka y cols. (10)

grama informático WinNolin (Scientific Consulting Inc, Apex, NC, EE.UU.).

RESULTADOS

En los pacientes con ARO tratados con el CS y el diclofenaco sódico, la puntuación inicial del índice de Lequesne, la EAV de Huskisson y el dolor a la carga disminuyeron progresivamente en función del tiempo (Figura 1). Los cambios en las puntuaciones medidas en función del tiempo fueron bien descritos por el modelo sigmoideo E_{max} modificado. El coeficiente de correlación (r^2) entre el efecto medido y el efecto predicho fue $> 0,99$, el error estándar estimado fue $< 15\%$, y el coeficiente de variación para las puntuaciones predichas iba del 0% al 16,4%, lo que confirmaba la exactitud del método.

La E_{max} predicha sugiere que el CS puede disminuir los valores iniciales de los parámetros

evaluados (índice de Lequesne, EAV de Huskisson y dolor a la carga) en un 82 y 100%.

El valor de T_{50} fue de aproximadamente 35 días para los 3 parámetros evaluados (Tabla 1). La eficacia del CS fue similar a la predicha para el diclofenaco sódico, pero la T_{50} fue el doble de larga.

El efecto provocado por varias dosis del CS y el placebo sobre la capacidad funcional y el dolor, evaluados mediante el índice de Lequesne y la EAV de Huskisson se muestra en la Figura 2. El efecto funcional y antiálgico máximo predicho para 1200 mg diarios del CS no fue superior a la respuesta provocada por 800 mg diarios (Tabla 2). Cabe destacar que la T_{50} para el índice de Lequesne fue el doble de larga que la T_{50} estimada para la EAV de Huskisson.

El método propuesto permitió predecir los cambios en los efectos funcionales y antiálgicos

El CS reduce la EAV de Huskisson de 70 unidades a 30 (40 unidades de reducción) en los pacientes con artrosis más avanzada y de 56 unidades a 11 (45 unidades de reducción, en los pacientes con artrosis menos acusada). Además, el CS produce una respuesta 50% superior a la del placebo

Tabla 2 Efecto de la dosis sobre el efecto funcional y antiálgico del CS administrado durante 90 días en 35 pacientes por grupo con ARO				
Condroitín sulfato				
	Placebo	200 mg	800 mg	1200 mg
Índice de Lequesne				
E ₀ (puntuación)*	12,2 ± 0,4	11,8 ± 0,4	11,0 ± 0,4	11,4 ± 0,4
E _{max} (puntuación)	3,3	5,3	7,7	7,1
E _{max} /E ₀ (x100)	27 %	45 %	70 %	62 %
T ₅₀ (días)	10	45	50	40
EAV de Huskisson				
E ₀ (mm)*	71 ± 2	70 ± 2	70 ± 2	69 ± 2
E _{max} (mm)	16	25	51	45
E _{max} /E ₀ (x100)	23 %	36 %	73 %	65 %
T ₅₀ (días)	5	24	25	20
Datos originales de Pavelka y cols. (10) * Los valores son medias ± error estándar de la media				

cos del CS en función del tiempo y aportó valores para la E_{max} y la T₅₀.

En pacientes con ARO de gravedad moderada (9), podría predecirse que el CS reducirá los valores algofuncionales y de dolor iniciales en un porcentaje > 80% (E_{max}). Además, estos pacientes tardarán 35 días en alcanzar el 50% de la E_{max} para cualquiera de los parámetros evaluados. En pacientes con las mismas características, los efectos algofuncionales y antiálgicos del CS son similares a los predichos para el diclofenaco sódico, aunque el tiempo para producir el efecto (T₅₀) es más largo con el CS que con el diclofenaco sódico.

En pacientes con artrosis más severa (10), la E_{max} predicha para el CS sugiere que los valores iniciales de los parámetros algofuncionales y del dolor pueden reducirse hasta un 70%; en estos pacientes, la reducción del dolor hasta el 50% de la E_{max} se alcanzará antes que la mejora funcional. Cabe destacar que dosis mayores de las necesarias para obtener la E_{max} no redujeron la T₅₀.

La utilización del modelo E_{max} modificado confirma que en pacientes con ARO, la E_{max} predicha es mayor con una dosis diaria de 800 mg.

En resumen podemos decir que a dosis terapéuticas de CS durante 90 días, la E_{max} predicha indica que los valores iniciales del índice de Lequesne, EAV de Huskisson y dolor a la carga podrían reducirse de un 70 a un 100%, dependiendo de la gravedad del paciente. El CS reduce la EAV de Huskisson de 70 unidades a 30 (40 unidades de reducción) en los pacientes con artrosis más avanzada (10) y de 56 unidades a 11 (45 unidades de reducción) en los pacientes con artrosis menos grave (9). Además, el CS produce una respuesta 50% superior a la del placebo, que se aproxima a un 25%.

CONCLUSIÓN

Sobre la base de estos resultados, podemos afirmar que CS cumple y sobrepasa ampliamente los criterios de respuesta terapéutica propuestos por la OARSI para AINE en el tratamiento sintomático de la ARO, ya que produce una reducción del dolor superior al 70%, reduce la EAV de Huskisson en al menos 40 unidades y presenta un efecto 50% superior al del placebo.

El CS cumple y sobrepasa ampliamente los criterios de respuesta terapéutica propuestos por la OARSI para AINEs en el tratamiento sintomático de la ARO

RESUMEN

Objetivo:

El CS es un fármaco de acción sintomática lenta efectivo en el tratamiento de la ARO que aporta como ventajas adicionales su seguridad y efecto persistente. El objetivo del presente estudio es verificar que el CS cumple los criterios de respuesta terapéutica propuestos por la OARSI para los AINEs en el tratamiento sintomático de la ARO.

Material y Métodos:

Se ha realizado un estudio que ha evaluado la eficacia de CS en varios ensayos clínicos de diseño aleatorio, a doble ciego, controlados con placebo que incluyen pacientes con ARO. El efecto de CS sobre el índice de Lequesne, la EAV de Huskisson y el dolor a la carga han sido evaluados con una curva no lineal realizada por ordenador utilizando el modelo E_{max} . Esta metodología permite predecir el efecto máximo obtenible (E_{max}).

Resultados:

Con dosis diarias de 800 mg de CS durante 90 días, la E_{max} predicha indica que los valores iniciales del índice de Lequesne, EAV de Huskisson y dolor a la carga podrían reducirse de un 70 a un 100%. Así, el CS causa una reducción del dolor muy superior al 70% y reduce la EAV de Huskisson en al menos 45 unidades. Además, el CS causa una respuesta 50% superior a la del placebo.

Conclusión:

El CS cumple ampliamente los criterios de respuesta terapéutica propuestos por la OARSI para AINE en el tratamiento sintomático de la ARO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lequesne, M. G.: Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept?. *Revue du Rhumatisme*, 1994; 61:69-73.
2. Uebelhart, D.; Thonar, E.J.M.A.; Delmas, P.D.; Chantaine, A.; Vignon, E: Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 1998;6:39-46.
3. Dougados, M.; Leclaire, P.; Van der Heijde, D.; Bloch, D.A.; Bellamy, N.; Altman, R.D.: A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2000; 8: 395-403.
4. Lequesne, M.G.; Mery, C.; Samson, M.; Gerard, P.: Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement*, 1987;65:85-89.
5. Huskisson, E.C.; Jones, J.; Scott, P.J.: Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatology and Rehabilitation*, 1976;15:185-187.
6. Du Souich, P.; Vergés, J.: Simple approach to predict the maximal effect elicited by a drug when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001; 70:5-9
7. Holford, N.H.G.; Sheiner, L.B.: Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clinical Pharmacokinetics*, 1981;6:429-453.
8. Wagner, J.G.: Kinetics of pharmacologic response; I: proposed relationship between response and drug concentration in the intact animal and man. *Journal of Theoretical Biology*, 1968;20:173-201.
9. Morreale, P.; Manopulo, R.; Galati, M.; Boccanera, L.; Saponati, G.; Bocchi, L.: Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*, 1996;23:1385-1391.
10. Pavelka, K.; Manopulo, R.; Bucsi, L.: Double-blind, dose-effect study of oral chondroitin 4&6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Literatur Rheumatologica*, 1998; 24:21-30.

El efecto menos deseable del metamizol

Carmen Verge González, Enrique López-Torres, Inmaculada Pérez Fernández, M.I Lucena González.

Mujer de 70 años sin alergias medicamentosas conocidas, hipertensa de larga evolución y con síndrome ansioso-depresivo, que desde hacía años recibía tratamiento con enalapril para control de su presión arterial y zolpidem por problemas de insomnio.

Tras caída accidental y lesión en región lumbar, inicia tratamiento con metamizol magnésico (era la primera vez que lo tomaba) e ibuprofeno. A los 5 días acude a Urgencias por fiebre de varios días de evolución (hasta 39°C), sin otra semiología asociada. Entre las pruebas complementarias destacaba un hemograma con 1200 leucocitos (6% neutrófilos, 86% linfocitos y 4.1% monocitos), sin afectación de hematíes ni plaquetas.

La paciente fue ingresada, recibiendo antibioterapia de amplio espectro y factor estimulante de colonias. Durante su estancia se realizó una ECO de abdomen que mostró esplenomegalia homogénea, y una punción de médula ósea con serie granulocítica hipocelular como único hallazgo significativo. Tras normalización de hemograma y mejoría clínica fue dada de alta con el diagnóstico de neutropenia secundaria a metamizol.

Las cifras de neutrófilos deben ser inferiores a 500/mm³, y los valores de hemoglobina y plaquetas normales. En Europa su incidencia anual es de 3.4 casos por millón de habitantes. Los fármacos implicados pueden haber sido tomados durante meses o años antes de producir agranulocitosis.

En nuestro caso la paciente recibía tratamiento crónico con enalapril y zolpidem, sin referir ninguna reacción adversa asociada. Se descartó proceso infeccioso o enfermedad hematológica, existiendo una relación temporal entre la ingesta de metamizol y la aparición del episodio de agranulocitosis. La aplicación de la escala de Naranjo para establecer la relación de causalidad de un fármaco a una determinada reacción adversa arrojó una puntuación de 7, que se corresponde con la categoría diagnóstica de probable.

Carmen Verge González,
Enrique López-Torres,
Inmaculada Pérez
Fernández, M.I Lucena
González.
Servicio de Farmacología
Clínica, *Servicio de
Hematología. Hospital
Universitario "Virgen de la
Victoria" de Málaga.

REFLEXIONES

La agranulocitosis inducida por fármacos es una desaparición selectiva y prácticamente ausencia de los neutrófilos de sangre periférica, como consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco administrado a dosis convencionales que, con frecuencia se acompaña de episodios infecciosos, fenómenos necróticos en mucosas y mal estado general.

Correspondencia:
José Antonio González
Correa
Depto. de Farmacología,
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.
Correo-e.: correa@uma.es

Reexposición positiva a alopurinol con desenlace fatal

Enrique López Torres, Carmen Verge González, M.I Lucena González.

Mujer de 67 años de nacionalidad sueca, alérgica a betalactámicos, sin enfermedades prevalentes de interés. Acude a su Médico de familia por episodio de monoartritis aguda en 1ª articulación metatarsofalángica del pie izquierdo.

Una vez tratado el episodio agudo y tras detectarse en analítica realizada un ácido úrico de 11.5 mg/dL, se inició tratamiento con alopurinol 100 mg/24h.

Trascurridas 24 horas de la primera dosis del fármaco, la paciente presenta exantema maculo-papuloso generalizado con afectación de mucosas que precisó de ingreso y tratamiento hospitalario. Tras retirada de alopurinol desaparecieron prácticamente todas las lesiones cutáneas, siendo alta a los 5 días con el diagnóstico de necrolisis epidérmica tóxica de probable origen farmacológico.

Siete años después de este episodio, la paciente acudió a Urgencias con cuadro compatible con neumonía con criterios de ingreso hospitalario. Durante el ingreso, en analítica de control se detectaron unas cifras de ácido úrico de 10.8 mg/dL, motivo por el cual se prescribió alopurinol 100 mg/24h. Pocas horas después comenzó con cuadro brusco de exantema morfiliforme generalizado con afectación de mucosas, fiebre alta y deterioro del estado general. En estas circunstancias, fue ingresada en UCI. Progresivamente desarrolló insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico, falleciendo transcurridos 5 días del ingreso en esta unidad.

Revisada la Historia Clínica de ingreso hospitalario, se constata que había sido recogido el antecedente de alergia a beta-lactámicos, pero no la posible hipersensibilidad en relación con alopurinol.

REFLEXIONES

- Este caso clínico pone de manifiesto la necesidad de recoger de forma explícita cualquier sospecha sobre una posible reacción adversa relacionada con la administración de algún fármaco, así como realizar la oportuna notificación a través de los canales habituales en la Farmacovigilancia. Si tenemos en cuenta que en el primer episodio dermatológico que presentó la paciente el fármaco sospechoso de producir el cuadro fue alopurinol, parece oportuno además de obligatorio la notificación de la probable reacción adversa mediante la tarjeta amarilla. Así como, haber constatado este hecho en el informe clínico de la paciente.
- La infranotificación de reacciones adversas es un problema acuciante, siendo necesario que todos los profesionales sanitarios se impliquen en esta tarea, fundamental para un adecuado conocimiento de los efectos indeseables relacionados con los fármacos
- Otro aspecto a destacar en este caso es el escaso rigor que en ocasiones se produce al recoger los antecedentes de reacciones adversas farmacológicas en las historias clínicas de los pacientes.
- Finalmente, con una mayor preocupación sobre un aspecto tan importante en farmacovigilancia como es la notificación de las reacciones alérgicas a medicamentos y con una historia clínica más minuciosa en cuanto a antecedentes de alergias a fármacos, es probable que el curso de los acontecimientos que aparecen en este caso clínico hubieran sido diferentes.

Enrique López Torres,
Carmen Verge González,
M.I Lucena González.
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario "Virgen de la
Victoria" de Málaga.

Nuevas herramientas farmacogenéticas contra el cáncer

Francisco Abad Santos, Jesús Novalbos, Rosario López Rodríguez, Esther Martínez Sancho

El descubrimiento de tratamientos eficaces contra el cáncer es uno de los principales avances de la segunda mitad del siglo XX. La quimioterapia es curativa en algunas neoplasias, como la leucemia linfoblástica aguda infantil y algunos tipos de linfoma. No obstante, en otros tipos de tumores muy frecuentes, como el cáncer de colon o el cáncer de pulmón, actualmente la quimioterapia simplemente consigue prolongar unos meses la supervivencia. En muchos de estos casos sólo se alcanzan respuestas parciales, impredecibles y, a menudo de corta duración, a costa de sufrir efectos adversos muy graves. Estas circunstancias resaltan las limitaciones de los fármacos antineoplásicos tradicionales.

Por estos motivos, en los últimos años se están desarrollando nuevos tratamientos dirigidos específicamente hacia dianas moleculares críticas de los procesos tumorales. Como ejemplos destacados debemos citar dos fármacos que se han comercializado en los últimos años, el imatinib (*Glivec®*) y el trastuzumab (*Herceptin®*). El imatinib es un inhibidor de la tirosin-quinasa relacionada con el gen bcr-abl del cromosoma Philadelphia, típico de la leucemia mieloide crónica; actuando de forma selectiva sobre este marcador específico de células tumorales induce una respuesta clínica dramática y prolongada en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad con un perfil de efectos adversos mucho mejor que el de los antineoplásicos tradicionales (1). El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al dominio extracelular del receptor de superficie HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano) que se sobreexpresa en un 25-30% de pacientes con cáncer de mama avanzado, siendo un indicador de mal pronóstico; en este tipo de pacientes el tratamiento con trastuzumab mejora la supervivencia, tanto solo como asociado a la quimioterapia clásica (2-3). Estos fármacos son fruto del gran desarrollo que está alcanzando la investigación genómica y farmacogenómica que permite un mejor conocimiento de las bases genéticas y fisiopatológicas de las enfermedades y

el hallazgo de nuevas dianas terapéuticas específicas sobre las que actuar para interferir en estos procesos fisiopatológicos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, también conocido como ErbB1 o HER1) es otra tirosin-quinasa transmembrana de la familia HER que desempeña funciones importantes en el desarrollo y progresión del cáncer porque está implicada en procesos como: proliferación celular, apoptosis, angiogénesis, invasión y metástasis (4). Su expresión suele estar aumentada en muchos tipos de tumores sólidos, por lo que constituye una nueva diana terapéutica antitumoral contra la que se están desarrollando tanto anticuerpos monoclonales para administración intravenosa (cetuximab) como pequeñas moléculas que se pueden administrar por vía oral (erlotinib o gefitinib) (5). Estas pequeñas moléculas inhiben la actividad enzimática tirosin-quinasa con lo que impiden la autofosforilación del receptor EGFR y su activación.

El **gefitinib** (*Iressa®*, de laboratorios Astra-Zeneca) fue aprobado por la FDA en mayo de 2003 como tratamiento de tercera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, debido a las respuestas rápidas e impresionantes conseguidas en un subgrupo de pacientes con cáncer refractario al tratamiento (6). En los ensayos clínicos de fase II las tasas de respuesta fueron de un 9-19% y se alcanzó enfermedad estable

Correspondencia:

Francisco Abad Santos,
Jesús Novalbos, Rosario
López Rodríguez, Esther
Martínez Sancho
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario de la Princesa.

Correspondencia:

Francisco Abad
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital
Universitario de la Princesa.
c/ Diego de León, 62.
28006 Madrid
correo-e:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

en más del 30%, cifras que son especialmente relevantes si tenemos en cuenta que se trataba de pacientes que no habían respondido a varias pautas de quimioterapia previa (7-8). Además, el 30-50% de los pacientes manifestaban una mejoría sintomática, y algunos pacientes presentaban respuestas dramáticas y de larga duración. No obstante, en estudios posteriores con gefitinib en un grupo más amplio de pacientes con cáncer de pulmón, las tasas de respuesta fueron menores, aunque la actividad antitumoral todavía era evidente. Por desgracia, en ensayos clínicos de fase III doble-ciego y controlados con placebo, la adición de gefitinib a la quimioterapia no mejoró la tasa de respuesta ni la supervivencia con respecto a la quimioterapia sola (9-10). En el primero de estos ensayos (estudio INTACT 1) se incluyeron 1093 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no reseccable, avanzado o con metástasis (estadios III ó IV), que no habían recibido tratamiento previo. Todos fueron tratados con gemcitabina y cisplatino y se les asignó aleatoriamente a recibir gefitinib 500 mg/día o 250 mg/día o placebo de forma continuada hasta la progresión de la enfermedad. No se observaron diferencias en ninguna de las variables de eficacia: el tiempo de supervivencia fue 9.9 meses con gefitinib 500 mg/día, 9.9 meses con 250 mg/día y 10.9 meses con placebo, el tiempo hasta la progresión fue 5.5, 5.8 y 6.0 meses y la tasa de respuesta 49.7%, 50.3% y 44.8%, respectivamente (9). El otro ensayo (estudio INTACT 2) tenía un diseño similar con la diferencia de que eran 1037 pacientes con cáncer avanzado, que fueron tratados con paclitaxel y cisplatino. Tampoco se encontraron diferencias en las variables de eficacia: el tiempo de supervivencia fue de 8.7, 9.8 y 9.9 meses con gefitinib 500 mg/día, 250 mg/día o placebo, respectivamente (10). En este estudio se encontró que el gefitinib prolongaba la supervivencia de forma significativa en los pacientes con adenocarcinoma que recibieron quimioterapia durante más de 90 días.

El **erlotinib** (*Tarceva*®, de laboratorios Roche) es un fármaco similar. Los resultados de los ensayos clínicos en fase II son esperanzadores. En un estudio recientemente publicado se incluyeron 115 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza o cuello con metástasis o recurrencia local y que fueron tratados con erlotinib 150 mg/día (11). La tasa de respuesta objetiva fue del 4.3%, y el 38.3% de los pacientes consiguieron estabilizar la enfermedad durante una mediana de 16 semanas. En estudios que se acaban de terminar pero todavía no se han publicado, el erlotinib no mejora la supervivencia de los pacientes con

cáncer de pulmón cuando se asocia a la quimioterapia, al igual que ocurre con gefitinib. No obstante, en la última reunión de ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica, 5-8 de junio de 2004) se ha comunicado que en otro estudio más reciente el erlotinib prolonga un 40% la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que no han respondido a quimioterapia: la mediana de supervivencia aumenta de 4.7 meses con placebo a 6.7 meses con erlotinib. Además, el erlotinib también mejora la calidad de vida.

El **cetuximab** (*Erbitux*®, de laboratorios ImClone System) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-ratón que bloquea la unión del ligando y la activación del receptor EGFR. En un estudio de fase II con 57 pacientes con cáncer colorrectal que no respondía a quimioterapia y que expresaba EGFR se administró cetuximab una vez a la semana por vía intravenosa (12). Se consiguieron respuestas parciales en 5 pacientes (9%) y enfermedad estable en 21 (37%) y la mediana de supervivencia fue de 6.4 meses. Actualmente se están realizando estudios controlados de fase III en diversos tipos de tumores.

Como hemos visto hasta ahora, los fármacos anti-EGFR han mostrado una actividad antitumoral prometedora en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros tipos de tumores con un perfil de toxicidad leve. Sin embargo, en los estudios a gran escala los resultados son poco relevantes porque todavía quedan por dilucidar aspectos clínicos importantes, como la selección de pacientes potencialmente respondedores o la combinación óptima con los fármacos antineoplásicos convencionales.

Los análisis retrospectivos de los estudios de fase II de gefitinib han mostrado que las respuestas eran más frecuentes entre los pacientes que nunca habían fumado, en las mujeres, y en los pacientes con carcinoma broncoalveolar o adenocarcinoma (4). A pesar de todo, dentro de estos grupos sólo una minoría de los pacientes respondían. Además, no se encontró ninguna correlación entre la intensidad de expresión de EGFR y la probabilidad de respuesta. De este modo, los oncólogos no pueden resolver el dilema de cuando ofrecer un tratamiento tan caro. Por este motivo se ha seguido investigando en este campo.

En un trabajo muy reciente se ha explorado la posibilidad de que la respuesta a gefitinib dependiese de mutaciones en el gen de EGFR (13). Se analizó la secuencia de este gen para 9 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que habían respondido a gefitinib, y 8 de ellos tenían mutaciones heterocigotas en el

dominio tirosin-quinasa, el lugar de acción del gefitinib. Estas mutaciones aparecieron durante la formación del tumor porque no estaban presentes en el tejido normal de los mismos pacientes. Las mutaciones hacen que el receptor sea más activo y posiblemente estabilizan la interacción entre el fármaco y la quinasa, con lo que aumentan el efecto inhibidor de gefitinib. Estos 9 pacientes padecían adenocarcinoma o carcinoma broncoalveolar, y consiguieron una respuesta que duró de más de 4 meses a más de 33 meses. Por el contrario, no se encontró ninguna de estas mutaciones en ninguno de los 7 pacientes analizados que no habían respondido a gefitinib. Tampoco se encontraron estas mutaciones en 23 de 25 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que nunca había recibido gefitinib ni en 95 muestras de cáncer extrapulmonar, ni en 108 líneas celulares derivadas de cáncer (13).

Es posible que existan otras mutaciones predictoras de respuesta. De hecho, 1 de los 9 pacientes no presentaba la mutación analizada en este trabajo (13). Aunque también cabe la posibilidad de que la mutación estuviese en otra parte del tumor. Todavía no se ha evaluado si esta mutación se relaciona también con la respuesta a erlotinib o cetuximab, pero al tratarse de moléculas diferentes es posible que existan marcadores diferentes de respuesta.

Estos resultados indican que este fármaco no se debería aplicar nada más que a unos pocos pacientes, pero dada la alta incidencia

del cáncer de pulmón sería un tratamiento muy beneficioso para la sociedad. Como todas las mutaciones se encuentran dentro de una región específica del gen de EGFR será posible desarrollar un test diagnóstico rápido y fiable para guiar el uso clínico de gefitinib (13). Las respuestas tan impresionantes que se observan en los pacientes que tienen estas mutaciones de EGFR sugieren que el fármaco será todavía más efectivo si se utiliza de forma más precoz en la evolución del tumor. No obstante, es necesario una validación prospectiva de las mutaciones de la tirosin-quinasa de EGFR como predictoras de la respuesta a gefitinib y la realización de ensayos clínicos dirigidos por el genotipo.

Este trabajo puede ser una ayuda a los médicos para decidir a qué pacientes administrar este tratamiento. Además, proporciona una explicación a la falta de relación dosis-respuesta observada con gefitinib. Finalmente ilustra el modo de optimizar el tratamiento de los tumores sólidos.

Estos datos suponen una muestra más de que la farmacogenética poco a poco va llegando a la terapéutica actual. No se trataría a todos los pacientes por igual, sino que primero se les debe hacer un test genético y sólo se trataría a los que presenten un resultado positivo. De este modo, se evitaría derrochar recursos en pacientes que no van a responder al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
- Green MR. Targeting targeted therapy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2191-3.
- Ciardiello F, De Vita F, Orditura M, Tortora G. The role of EGFR inhibitors in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 130-5.
- Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. United States Food and Drug Administration drug approval summary: gefitinib (ZD1839; Iressa): tablets. *Clin Cancer Res* 2004;10: 1212-8.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-58.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial: INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial: INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
- Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22: 77-85.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Specific activating mutations in the epidermal growth factor receptor and responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

La insulina glargina (Lantus®, Aventis) es un análogo de la insulina humana. Su unión al receptor fisiológico de insulina es idéntica y, de hecho, ambas insulinas son equipotentes en términos moleculares

APARATO DIGESTIVO Y METABOLISMO

ANTIDIABÉTICOS

La **insulina glargina** (Lantus®, Aventis) es un análogo de la insulina humana. Su unión al receptor fisiológico de insulina es idéntica y, de hecho, ambas insulinas son equipotentes en términos moleculares. Ha sido autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los seis años, cuando se precise tratamiento con insulina.

Se trata de una modificación molecular de la insulina humana, de la que se diferencia por presentar un resto de glicina en la posición 28 (C-terminal) de la cadena A, en lugar de asparagina. Asimismo, la cadena B sufre una elongación, incorporando dos restos de arginina al aminoácido C-terminal (treonina), haciendo que la cadena B pase a tener 32 aminoácidos en lugar de los 30 propios de la insulina humana.

Estos leves cambios moleculares provocan un desplazamiento del punto isoeléctrico, que se produce a pH 5,4 (ácido) en la insulina humana, haciéndose prácticamente neutro (pH 7) en la insulina glargina. Esto implica, en términos prácticos, que esta última es algo más soluble a pH ligeramente ácido y menos soluble a pH fisiológico.

Como consecuencia de esto último, la insulina glargina forma microprecipitados tras su administración subcutánea, liberando lenta y continuamente pequeñas cantidades de insulina a lo largo de 18-24 horas. Esto permite una única administración diaria como terapia basal, lo que conduce a la obtención de niveles estacionarios tras dos a cuatro días de tratamiento.

Comparativamente, el inicio de la acción de insulina glargina es algo más lento que el de la insulina NPH humana, con un perfil más plano (no se registran picos ostensibles en la curva de respuesta de la glucemia) y una duración de efectos mayor.

En definitiva, la insulina glargina es una forma de insulina lenta que permite un tratamiento de base de la diabetes mediante una única administración diaria, con una ligera mejora del control glucémico a lo largo del día y, especialmente, a lo largo de la noche, en relación a la insulina NPH, su "competidor" directo. En este sentido, constituye un elemento de cierto interés el que sea irrelevante el momento del día en que se administre la insulina glargina, ya que permite al paciente una notable independencia de actividades con relación a su tratamiento insulínico.

Algunos datos preliminares parecen indicar que se consigue un control glucémico de las mismas características al obtenido con las bombas de infusión subcutánea continua de insulina regular.

Por todo ello, puede considerarse a la insulina glargina como una relativa innovación, útil sobretudo para aquellos pacientes no adecuadamente controlados mediante regímenes a base de insulina NPH.

Correspondencia:
Santiago Cuéllar
Director del Departamento
Técnico
Consejo General de Colegios
Farmacéuticos
C/ Villanueva 11
Madrid
c.e.: scuellar@redfarma.org

La laronidasa (Aldurazyme®, Genzyme) es una forma recombinante de α -L-iduronidasa humana

El miglustat (Zavesca®, Actelion) ha sido autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 leve o moderada, y solo para aquellos casos en los que no resulta apropiada la terapia de sustitución enzimática

TERAPIA DE METABOLOPATÍAS

La **laronidasa** (Aldurazyme®, Genzyme) es una forma recombinante de α -L-iduronidasa humana, autorizada para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad. El tipo I de mucopolisacaridosis (MPS I) es la forma más grave de las mucopolisacaridosis, que da lugar a un acúmulo en diversos tejidos de glucosaminoglucanos.

Todo los pacientes con MPS I producen una excreción urinaria excesiva de dermatán sulfato y de heparán sulfato. Están afectados casi todos los tejidos del organismo, con aparición de gargolismo (presencia anómala de células vacuoladas típicas, cargadas de lisosomas repletos de mucopolisacáridos).

Su evolución progresiva, si no es controlada, suele conducir a la muerte al comienzo de la segunda década de la vida. La prevalencia de MPS I en la Unión Europea es de 0,025 por 10.000 personas. La extremadamente baja prevalencia de la enfermedad (cae de lleno en el capítulo de las enfermedades raras) impide que la evaluación clínica sea todo lo amplia y precisa que sería deseable en cualquier medicamento. Por otro lado, la naturaleza multisistémica de la enfermedad y la complejidad de su evolución no permiten identificar un único criterio primario de eficacia y, de ahí, la aceptación de parámetros subrogados y criterios compuestos.

Aunque el efecto sobre la concentración urinaria de glucosaminoglucanos (GAG) es claramente contrastable, tanto evolutivamente como frente a un control (placebo), otros parámetros no resultan tan elocuentes (mejora de la función cardiorrespiratoria, movilidad articular). Por otro lado, los efectos máximos alcanzados tras seis meses de tratamiento no mejoran con la prolongación del tratamiento (aunque éste se considera necesario mantenerlo para evitar una regresión).

Sin embargo, lo que resulta más importante es que no se han evaluado las principales complicaciones de la enfermedad, tales como el desarrollo mental, las complicaciones neurológicas y respiratorias o la frecuencia de infecciones intercurrentes.

Dado el gran tamaño molecular de laronidasa¹ es muy improbable que su administración iv permita la difusión del fármaco al sistema nervioso central y, consecuentemente, su acción sobre las células del mismo.

Con todo, se trata de una aportación muy interesante, tanto por el esfuerzo investigador como por atender a unas demandas que, aunque extremadamente poco comunes, no por ello son menos importantes, especialmente si se considera que actualmente no existe un tratamiento definitivo para este tipo de patologías².

Sin duda, estas metabolopatías congénitas son candidatas claras, por su origen monogénico, al desarrollo de terapias génicas específicas. De momento, el desarrollo de tratamientos de restauración enzimática para algunas de ellas, consistentes en la administración exógena del enzima deficitario, ya sea de origen extractivo o recombinante, representa una respuesta incompleta pero en cualquier caso válida.

El **miglustat** (Zavesca®, Actelion) es un iminoazúcar que actúa como inhibidor de la *glucosiltransferasa* específica de ceramidas y de las *alfa glucosidasas* I y II, impidiendo la síntesis de glucocerebrósidos y, por tanto, su acumulación lisosomal. Ha sido autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 leve o moderada, y solo para aquellos casos en los que no resulta apropiada la terapia de sustitución enzimática.

Esta enfermedad, conceptuada como rara por su muy baja prevalencia, se caracteriza por la acumulación de glucosilceramida (glucocerebrósido), como consecuencia de un déficit de β -glucosidasa ácida (*β -glucocerebrosidasa*). La glucosilceramida es un intermedio normal en el catabolismo de globósidos y gangliósidos, y su hidrólisis a ceramida y glucosa está catalizada por el enzima indicado.

Existen tres formas clínicas diferenciadas de la enfermedad de Gaucher, todas ellas caracterizadas por hepatomegalia y lesiones óseas. Los tipos 2 y 3 presentan complicaciones neuronales (agudas y crónicas, respectivamente). El tipo 1, el más común, carece de este tipo de complicaciones.

La experiencia clínica con miglustat es muy escasa, habiéndose descrito mejorías orgánicas (moderadas reducciones de los volúmenes del hígado y del bazo, así como incrementos en el recuento plaquetario y en la concentración de hemoglobina) en pequeños grupos de pacientes, después de tres años de tratamiento. No obstante, el miglustat parece ser insuficiente como monoterapia para mantener un control de la actividad del mismo nivel que la terapia de sustitución enzimática.

Los efectos adversos más frecuentes consisten en trastornos gastrointestinales y pérdidas de peso, que llegan a afectar al 85% de los pacientes, aunque son de carácter leve y remiten al reducir la dosis empleada. Un 30% de los pacientes llega a experimentar temblores o un recrudecimiento de los mismos, cuando existían previamente.

El miglustat se plantea como una alternativa a considerar en los casos en los que la terapia de restauración enzimática³ no puede ser utilizada por el motivo que sea. Ciertamente, la experiencia clínica del miglustat es escasa y los resultados limitados a pacientes con formas leves de la enfermedad. En cualquier caso, no deja de tener un cierto valor como alternativa a la imiglucerasa. En este sentido, debe recordarse que aproximadamente un 15% de los pacientes tratados con este enzima presenta anticuerpos frente a la misma y, aunque la mayor parte de los pacientes pueden continuar el tratamiento con ajustes de dosis y empleo de agentes antihistamínicos y/o corticosteroides, siempre resulta útil disponer de una alternativa.

¹La laronidasa es una glucoproteína monocatenaria de 83 kD de peso molecular, formada por 628 aminoácidos, con seis zonas de glucosilación ligadas a asparagina. Dos de estas últimas portan un oligosacárido específico: manosa-6-fosfato oligomanosa⁷. También contiene seis residuos de cisteína, dos de los cuales forman un puente disulfuro.

²Aunque se han hecho progresos mediante trasplantes de médula ósea.

³Imiglucerasa (Cerezyme®). Estuvo comercializada anteriormente en España la algucerasa (Ceredase®), pero fue dada de baja en 1999.

APARATO GENITORURINARIO

TRATAMIENTO DEL ADENOMA PROSTÁTICO BENIGNO

La dutasterida (Dutasterida®, Glaxo SmithKline) es un inhibidor del enzima 5 α -reductasa, que ha sido autorizado para el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP)

La **dutasterida** (Dutasterida®, Glaxo SmithKline) es un inhibidor del enzima 5 α -reductasa, que ha sido autorizado para el tratamiento de los síntomas de moderados a graves de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y para reducir el riesgo de retención aguda de orina y de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a graves de HBP.

Se trata de un inhibidor dual del enzima, capaz de actuar sobre las dos isoformas (tipos 1 y 2) de la 5 α -reductasa, enzima responsable de la transformación biológica en los seres humanos de testosterona a dihidrotestosterona, principal forma hormonal androgénica en muchos de los tejidos. Está estrechamente relacionada, tanto química como farmacológicamente, con la finasterida (Proscar®), si bien esta última es un inhibidor selectivo del tipo 2 de 5 α -reductasa.

La dutasterida provoca una intensa reducción de los niveles, tanto séricos como prostáticos, de dihidrotestosterona (DHT). En contraposición, los niveles medios de testosterona ascienden, aunque en mucha menor medida.

Las consecuencias clínicas de la reducción de los niveles de DHT consisten en una reducción en el volumen de la próstata, reducción que se mantiene durante al menos dos años de tratamiento. Igualmente, se observa una reducción en el volumen de la zona de transición prostática. Todo lo cual se traduce en una disminución de los síntomas asociados al adenoma prostático, reduciendo significativamente el riesgo de retención aguda de orina y de cirugía asociada a la hiperplasia prostática.

Presenta un perfil de efectos adversos aceptable, esperable en función de su comportamiento farmacológico.

Es obvia la relación de la dutasterida con la finasterida. Lamentablemente, no se dispone por el momento de estudios clínicos directamente comparativos entre ambos fármacos, para saber cuál es el papel de cada uno de ellos en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. En cualquier caso, los datos disponibles parecen mostrar, en paralelo, una respuesta clínica y toxicológica similar.

A falta de determinar cuál podría ser la posible ventaja diferencial de la inhibición de las dos isoformas de la 5 α -reductasa, no parece que existan diferencias cinéticas sustanciales entre dutasterida y finasterida, dado que ambas solo requieren una única administración diaria. Tampoco parece que existan diferencias significativas en el perfil de interacciones de ambos fármacos, ya que ninguno de ellos afecta al sistema enzimático citocromo P450.

TERAPIA HORMONAL (EXCEPTO HORMONAS SEXUALES)

En términos absolutos, el pegvisomant produce las mayores reducciones de los niveles de IGF-1 y los mayores porcentajes de pacientes con niveles normalizados, así como una notable mejora de los signos y síntomas de la acromegalia

TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA

El **pegvisomant** (Somavert®, Pharamacia) es una variante molecular de la somatotropina humana (hormona del crecimiento, GH). Consiste en una proteína recombinante ligada a polietilenglicol (PEG, de donde deriva el prefijo utilizado en el nombre del principio activo). La proteína está formada por 191 aminoácidos, con dos puentes disulfuro internos. Cada molécula de proteína está ligada a varios restos de PEG, con el fin de incrementar la semivida biológica de la proteína.

Actúa como un antagonista de los receptores de somatotropina, lo que interfiere con la señal de transducción intracelular de esta última. Esto conduce a una reducción de la concentración sérica del Factor de Crecimiento I de tipo Insulina (IGF-I), principal mediador de las acciones somatotrópicas de la somatotropina (HG), así como de otras proteínas sensibles a la somatotropina, como la Proteína Transportadora del Factor de Crecimiento de tipo Insulina (IGFBP-3).

Tras 12 semanas de tratamiento el pegvisomant es capaz de reducir las concentraciones de IGF-I hasta en un 89% con dosis de 20 mg/día, lo que se traduce en una mejoría estadísticamente significativa de los signos y síntomas de la enfermedad, con relación al placebo.

No se dispone de estudios directamente comparativos con los análogos de somatostatina, aunque sí se ha comprobado la eficacia del pegvisomant en pacientes refractarios a las dosis más altas de octreótido, en lo que a la normalización de los niveles de IGF-1 se refiere.

Tampoco hay estudios directamente comparativos con los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina). Estos últimos producen la normalización de los niveles de IGF-1 en un 35% de los pacientes, normalizando el tamaño tumoral en más del 60%. Por otro lado, los análogos de somatostatina (octreótido, lanreótido) normalizan la secreción en un 60% de los pacientes tratados y en la mitad de los pacientes que responden ocurre además una reducción del tamaño del tumor.

Por el momento, no hay evidencia de que el tratamiento con pegvisomant afecte al crecimiento de los tumores hipofisarios, ni provoque su regresión. Este aspecto ha conducido a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos a exigir del laboratorio la realización de un estudio clínico a largo plazo, tras la comercialización del pegvisomant, para analizar la evolución del volumen tumoral en los pacientes acromegálicos tratados.

En términos absolutos, el pegvisomant produce las mayores reducciones de los niveles de IGF-1 y los mayores porcentajes de pacientes con niveles normalizados, así como una notable mejora de los signos y síntomas de la acromegalia. Bien es cierto que, a diferencia de las otras opciones farmacológicas, su acción no está dirigida hacia el tumor hipofisario responsable, lo que le confiere al pegvisomant un carácter terapéutico principalmente coadyuvante.

Con todo, es el primer representante de una nueva vía farmacológica, con un perfil toxicológico relativamente benigno y con el mayor grado de respuesta clínica obtenida con medicamentos hasta ahora.

ANTIINFECCIOSOS SISTÉMICOS

ANTIRRETROVIRALES

La **enfuvirtida** (Fuzeon®, Roche) es el primer representante de una nueva serie de agentes antirretrovirales, conocidos como inhibidores de la fusión. Se trata de un péptido sintético constituido por 36 aminoácidos, que recuerda un fragmento de la secuencia de la glucoproteína gp41 presente en la cubierta viral del VIH. Actúa bloqueando la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4+, al inhibir el proceso por el que la cubierta viral se funde con la membrana celular, impidiendo la penetración del VIH en las células diana del sistema inmunológico humano.

El mecanismo específico transcurre a través de la asociación de la enfuvirtida con un heptámero de repetición (HR1), situado en la superficie viral dentro de la subunidad glucoprotéica gp41 del VIH. Esta asociación impide el cambio conformacional requerido en la gp41 para fusionarse con la membrana de los linfocitos T CD4+.

La enfuvirtida (Fuzeon®, Roche) es el primer representante de una nueva serie de agentes antirretrovirales, conocidos como inhibidores de la fusión

La enfuvirtida, asociada con una combinación de antirretrovirales estándar, ha demostrado reducir la carga viral e incrementar el recuento de linfocitos T CD4+, en mayor medida que la combinación por sí sola. Los datos disponibles permiten establecer que el fármaco es capaz de mantener su eficacia durante al menos un año.

Son muy frecuentes (hasta el 95% de los pacientes) las reacciones cutáneas locales de intensidad leve o moderada en el lugar de la inyección subcutánea (dolor, induración, nódulos, quistes, eritema). La descripción de reacciones alérgicas graves (aunque con carácter infrecuente), así como un aumento de la incidencia de neumonías, ha llevado a la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) a recomendar una autorización de comercialización "en circunstancias excepcionales", que obliga a un estrecho seguimiento sobre la evolución del uso del medicamento, tanto en lo referente a la seguridad como a la eficacia a largo plazo.

A pesar del avance experimentado en el tratamiento de la infección por VIH, consiguiendo una progresiva estabilización ("cronificación") de los pacientes, un porcentaje elevado de estos son parcial o totalmente refractarios al primer tratamiento anti-rretroviral. En este sentido, la enfuvirtida presenta la incuestionable novedad de su mecanismo de acción, que lo convierte en el primer representante de una nueva clase de antirretrovirales, con todo lo que comporta de actividad y, especialmente, de lucha contra la aparición de resistencia del VIH-1 en los pacientes.

Ha demostrado ser eficaz, siempre en asociación a una combinación de varios antirretrovirales, al reducir de forma significativa la carga viral e incrementar el recuento de linfocitos T, incluso en pacientes que habían mostrado elevados niveles de resistencia a varias clases de antirretrovirales.

Frente a ello, se encuentra la incómoda administración (dos inyecciones subcutáneas diarias), comparativamente desfavorable frente a la cómoda administración oral de la mayoría de los antirretrovirales actualmente disponibles.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

El **adalimumab** (Humira®, Abbott) es un anticuerpo monoclonal con actividad inmunosupresora selectiva, que actúa neutralizando la función biológica del Factor de Necrosis Tumoral (TNF α). Fue autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa grave, en pacientes adultos cuya respuesta a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, entre ellos metotrexato, haya sido inadecuada.

Los ensayos clínicos realizados han demostrado eficacia a través de la mejoría de los síntomas y signos obtenidos con el medicamento, en comparación con placebo. La respuesta clínica se suele obtener al cabo de 12 semanas tras el inicio del tratamiento, siendo superior en administración concomitante con metotrexato que en monoterapia.

La magnitud del efecto sobre los síntomas y signos de la artritis reumatoide está en la misma línea que la obtenida con los otros agentes anti-TNF actualmente comercializados, infliximab y etanercept. Para dosis de 40 mg de adalimumab cada dos semanas, las respuestas ACR20⁴ a seis meses están en torno a un 60-65%, mientras que a un año, son algo inferiores, en torno al 55-60%. Las dosis de 20 y 80 mg cada dos semanas producen resultados inferiores a los citados. La diferencia entre la administración de 20 mg cada semana o 40 mg cada dos semanas es pequeña, pero es favorable para esta última (3-4 puntos porcentuales), con un nivel de tolerancia similar y con menos molestias para el paciente.

En relación con otro parámetro utilizado en la evaluación de la eficacia (HAQ-DI, End "Health Assessment Questionnaire - Disability Index"), que recoge el índice de discapacidad y de calidad de vida de los pacientes, el adalimumab en dosis de 40 mg cada dos semanas produjo una reducción porcentual del índice discapacidad del 35-40%, frente a un 15-20% con placebo.

Se ha detectado la formación de anticuerpos neutralizantes de adalimumab en el 5,5% de los pacientes tratados. Este porcentaje supera el 12% en aquellos no tratados adicionalmente con metotrexato, mientras que es de apenas 0,6% cuando se administra conjuntamente con este último. La tendencia a formar anticuerpos frente a adalimumab puede ser revertida con el empleo de dosis altas (40 mg/semana o mayores) o con una administración más frecuente (20 mg/semana). Por este motivo, para obtener la mayor eficacia, el adalimumab se aconseja que sea administrado junto con metotrexato, reservándose la monoterapia para aquellos pacientes que no toleren el metotrexato o éste se encuentre contraindicado.

El adalimumab (Humira®, Abbott) es un anticuerpo monoclonal con actividad inmunosupresora selectiva

El perfil toxicológico del adalimumab es similar al de los agentes anti-TNF.

El perfil toxicológico del adalimumab es similar al de los agentes anti-TNF. En general, los efectos adversos más comunes consisten en reacciones en el punto de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior, cefaleas y erupciones cutáneas. Igualmente, se han comunicado infecciones graves, sepsis e infecciones oportunistas, e incluso varios casos de muerte. También se ha detectado tuberculosis.

El adalimumab viene a ampliar y consolidar la vía terapéutica de los agentes anti-TNF, que está demostrando ser una importante línea de actuación para los pacientes con formas activas graves de artritis reumatoide. Aunque no se dispone de estudios directamente comparativos entre adalimumab, etanercept e infliximab, los datos individuales se encuentran en la misma línea de respuesta. Igualmente, los perfiles de toxicidad también son superponibles, si bien el adalimumab dispone de una menor experiencia clínica. Con todo, los datos actualmente disponibles no permiten prever diferencias ostensibles en este terreno.

En cambio sí hay alguna mejora desde el punto de vista de la administración. Humira® (adalimumab) se administra fácilmente por vía subcutánea, con una dosis cada dos semanas. Esta vía también es empleada por Enbrel® (etanercept), aunque éste requiere dos administraciones semanales, es decir, una frecuencia cuatro veces superior, lo que supone una mayor molestia para el paciente. Por su parte, el infliximab es administrado por vía intravenosa, en infusión de no menos de dos horas de duración, y bajo la supervisión de personal especializado.

⁴El ACR20 (*American College of Rheumatology, ACR*) implica un 20% de mejoría en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, con una mejora mayor o igual al 20% en al menos tres de los cinco parámetros siguientes: valoración médica de la enfermedad, valoración del paciente de la enfermedad, dolor, proteína C reactiva y un cuestionario de evaluación de la salud. También se han empleado el ACR50 y el ACR70 (50% y 70% de mejoría en los parámetros antes mencionados, respectivamente).

APARATO LOCOMOTOR

CONSOLIDACIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS

La **dibotermína** alfa (InductOs®, Wyeth) es una forma recombinante de la proteína osteogénica 2 humana. Está fisiológicamente implicada en la morfogénesis ósea, con acción inductora de la formación de nuevo tejido óseo, a través de la unión a receptores específicos de superficie presentes en las células mesenquimatosas, induciendo su diferenciación en células formadoras de hueso y de cartílago.

La dibotermína alfa ha sido autorizada para el tratamiento de fracturas tibiales en adultos, como complemento a las medidas terapéuticas estándar. Va contenida en una matriz o esponja bioadsorbible, formada por colágeno. Se utiliza mediante la colocación quirúrgica en el sitio defectuoso, en contacto con la superficie ósea previamente preparada. El tejido blando que rodea el área se cierra alrededor del implante. La matriz de colágeno es insoluble y es también osteoconductiva (pero no osteoinductiva) y permite el crecimiento óseo en el área defectuosa a partir del hueso sano que la rodea.

Su eficacia ha sido demostrada desde el punto de vista de la reducción del riesgo de fracaso terapéutico en la consolidación ósea. Igualmente, se ha establecido una reducción en la necesidad de intervenciones secundarias, así como de la invasividad de las intervenciones y del riesgo de infecciones asociadas a las fracturas graves. También se ha observado una aceleración de la consolidación ósea.

Los efectos adversos más comúnmente asociados al tratamiento son cefalea, taquicardia, hipomagnesemia y amilaseemia.

En España ya estaba comercializada la eptotermína alfa, forma recombinante de la proteína osteogénica 1 humana, cuya eficacia ha sido demostrada también en esta misma indicación. Lamentablemente, no se dispone de estudios directamente comparativos entre ambas.

Sea como fuere, la dibotermína es una alternativa a considerar, ya que los cuadros de desunión tibial (y de otros huesos largos del cuerpo) constituyen situaciones extremadamente discapacitantes para los pacientes afectados, frente a las que existen pocas alternativas terapéuticas (la principal es el auto-trasplante), no siempre efectivas o utilizables.

Precisamente por ello, el implante con proteínas osteogénicas constituye una buena opción, si bien es necesario una profundización en la utilización clínica de estos productos, dado que por el momento está limitada a las fracturas tibiales y, aunque es previsible una eficacia en la misma línea en fracturas de otros huesos largos, la experiencia clínica todavía no permite generalizar tal uso.

La dibotermína alfa ha sido autorizada para el tratamiento de fracturas tibiales en adultos, como complemento a las medidas terapéuticas estándar

SISTEMA NERVIOSO

TRATAMIENTO DEL DOLOR

La **oxicodona** (Oxycontin®, Mundifarma) es un analgésico opioide, con acción agonista pura sobre los receptores Mu (μ) y Kappa (κ), que ha sido autorizado para el tratamiento del dolor grave o intenso. Además de la acción analgésica, la oxicodona, como otros agonistas puros de receptores opioides, produce efectos ansiolíticos, euforia, sensación de relajación, depresión respiratoria, estreñimiento, miosis y supresión de la tos. En términos de analgesia, la oxicodona es unas dos veces más potente que la morfina.

Está estrechamente relacionada desde el punto de vista estructural y farmacológico con otros agonistas puros de los receptores mu (μ) opioides, como la morfina y la codeína.

La tendencia actual de considerar como inaceptable la existencia de dolor en los pacientes está provocando un resurgimiento de los analgésicos opioides. Resurgimiento que es tanto mayor en Europa, cuanto que en Estados Unidos y otros países desarrollados el uso de opioides es más común. La excesiva prudencia con que se han utilizado los analgésicos opioides en Europa contrasta, no obstante, con otras prácticas terapéuticas notablemente irracionales. El terror generalizado y casi patológico a emplear morfina u otros analgésicos opioides "de alto techo" condenó al dolor y al sufrimiento a no pocos pacientes en las décadas pasadas. Simplemente, se "vendía" como prudencia lo que no era otra cosa más que ignorancia en el manejo de estos excelentes analgésicos.

Afortunadamente, esta situación está cambiando, gracias en buena parte al empleo de formulaciones más adecuadas, como las formas orales de liberación controlada o retardada (aunque no es exactamente lo mismo) o las formas parenterales de autodosificación, entre otras.

Uno de los problemas que planteaba el uso de los analgésicos opioides es que requerían una administración frecuente (cuatro a seis veces diarias), lo que resulta claramente incómodo, con el agravante adicional de que requería una regularidad elevada, con el fin de mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, ayudando a prevenir la recurrencia del dolor.

Las formas orales de liberación controlada han paliado, al menos en parte, estos requerimientos estrictos de regularidad y frecuencia en la administración. Junto con ellas, es preciso citar también las formas transdérmicas que, en el caso del fentanilo, pueden colocarse en el mismo nivel de eficacia en el control del dolor intenso o grave.

La eficacia comparada de la oxicodona, en su formulación oral controlada, está en la misma línea de la conseguida con la morfina (también en esa misma formulación) o en el fentanilo transdérmico, aunque algunos estudios parecen indicar que la oxicodona permite a los pacientes utilizar algo menos de medicación analgésica de rescate. No obstante, no se trata de diferencias que parezcan tener trascendencia clínica significativa.

Algo más de interés puede tener el aspecto toxicológico, dada la relativa menor incidencia de náuseas y vómitos asociadas a la oxicodona, así como por el hecho de no producir metabolitos significativamente activos (noroxicodona-oximorfona) y ser bastante segura en la insuficiencia renal, lo que es aun más importante.

El hecho de que la oxicodona sea dos veces más potente que la morfina en términos equimoleculares no tiene demasiada trascendencia, ya que ello es fácilmente compensado por la dosificación empleada, la mitad que la morfina. Al igual que esta última su techo analgésico viene determinado por sus efectos adversos, en especial la depresión respiratoria, solo patente con dosis muy elevadas.

⁵En realidad, la indicación oficialmente autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es *dolor severo*. Sin embargo, el término "severo" es una traducción excesivamente literal del inglés, de ahí que prefiramos emplear los términos "intenso" o "grave" para referirnos a una condición dolorosa no soportable por el paciente sin ayuda terapéutica (ver sección "El Fármaco y La Palabra").

Además de la acción analgésica, la oxicodona, como otros agonistas puros de receptores opioides, produce efectos ansiolíticos, euforia, sensación de relajación, depresión respiratoria, estreñimiento, miosis y supresión de la tos

Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos Olanzapina y Risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido conocimiento de nuevos datos de seguridad acerca de los fármacos antipsicóticos olanzapina (Zyprexa®) y risperidona (Risperdal®), derivados de ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con demencia. Publicada el 9 de marzo de 2004 (Ref: 2004/03)

Olanzapina (Zyprexa®) :

Los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia; sin embargo, muestran que los pacientes en tratamiento con olanzapina presentan un incremento de la mortalidad respecto a los pacientes en tratamiento con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente, $p=0.024$) y un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de casi tres veces (1,3% vs 0,4% respectivamente, $p=0.043$). El aumento de mortalidad no se asoció con la duración del tratamiento ni con la dosis de olanzapina administrada; tampoco se identificaron otros factores de riesgo. En relación con el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, los pacientes en tratamiento con olanzapina de edad avanzada (>75 años) y aquellos diagnosticados de demencia de tipo vascular o mixta presentaron un mayor riesgo de presentar este trastorno.

Esta información se ha incluido en la ficha técnica y prospecto de las especialidades farmacéuticas que contienen olanzapina (ver ficha técnica actualizada de Zyprexa®).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos, considera necesario recordar que **olanzapina (Zyprexa®) no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y por lo tanto no debe utilizarse en este grupo de pacientes**, debiéndose proceder a revisar los tratamientos de los pacientes que estuvieran recibiendo olanzapina (Zyprexa®) para esta indicación.

Risperidona (Risperdal®) :

Los ensayos clínicos realizados en pacientes con demencia y trastornos psicóticos y/o de conducta, sugieren también un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes tratados con risperidona respecto a los tratados con placebo, aun-

que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la mortalidad.

Dado que risperidona ha mostrado eficacia en el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y, por tanto, está actualmente autorizada para su uso en esta población de pacientes, estos nuevos datos acerca de su seguridad hacen necesario evaluar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, está procediendo a realizar dicha evaluación, y además ha remitido el asunto para su discusión en el próximo Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, donde participarán expertos en el tratamiento de psicosis y trastornos de conducta asociados a demencia. Mientras tanto, se recuerda que la utilización de risperidona debe ajustarse a lo establecido en la ficha técnica.

Otros antipsicóticos :

Para el resto de los fármacos antipsicóticos, los datos disponibles hasta la fecha son limitados y no permiten descartar o confirmar diferencias con risperidona u olanzapina en relación con el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio aquí: www1.msc.es/agemed/docs/dir_sefv_100204.pdf)

Más información :

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Teléfonos: 915967711
e-mail: fvigilancia@agemed.es

Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 10 de mayo de 2004 (Ref. 2004/04)

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano asesor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha evaluado la información disponible sobre la eficacia y seguridad de risperidona en pacientes ancianos con demencia. En esta evaluación han participado representantes de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Neurología y Sociedad Española de Psiquiatría.

El CSMH considera suficientemente probado que risperidona aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia. En otras poblaciones, en cambio, no se ha constatado este incremento de riesgo. Por ello, el CSMH concluye que el **balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible**. No existen datos que permitan descartar o confirmar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales para el resto de fármacos antipsicóticos diferentes a risperidona u olanzapina (en relación a esta última, véase la nota informativa 2004/03).

El tratamiento con risperidona se asocia a un aumento del riesgo de episodios cerebrales isquémicos en pacientes con demencia, algunos de ellos con desenlace mortal. Los datos procedentes de seis ensayos clínicos controlados frente a placebo de 12 semanas de duración, realizados en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de demencia, muestran una frecuencia 3 veces superior (RR=3 IC95% 1,3-7,5) en los pacientes tratados con risperidona (3,3%) frente a los que recibieron placebo (1,2%). El mecanismo etiopatogénico del aumento de episodios isquémicos cerebrales se desconoce, y el análisis de los datos tampoco permite identificar ningún factor de riesgo ni ningún periodo de mayor riesgo a lo largo del seguimiento.

Este incremento de riesgo de episodios isquémicos cerebrales durante el tratamiento con risperidona no se observa en pacientes ancianos sin demencia ni en otro tipo de pacientes en tratamiento por lo que **las medidas y recomendaciones expuestas a continuación, únicamente son de aplicación para el uso de risperidona en pacientes con demencia**.

En relación con la eficacia, los resultados de los ensayos clínicos muestran que risperidona es eficaz en la mejoría de síntomas agresivos y episodios psicóticos que aparecen en pacientes con demencia, aunque los resultados obtenidos en los cuadros psicóticos asociados a demencia son heterogéneos. Estos ensayos clínicos tuvieron una duración máxima de 12 semanas, sin que existan datos sobre la eficacia del producto durante periodos más prolongados.

Como consecuencia, basándose en las recomendaciones del CSMH, la AEMPS ha adoptado las siguientes medidas encaminadas a minimizar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales, que pueden tener un desenlace mortal, en pacientes con demencia durante el tratamiento con risperidona:

- **La indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.**
- **La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe de ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.**
- **La duración del tratamiento en pacientes con demencia debe de ser lo más corta posible, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.**
- **Se deberá vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.**

PPAR, dianas versátiles para nuevas perspectivas terapéuticas

Francesc Cabré

El descubrimiento de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR) como dianas moleculares de los agentes antidiabéticos tiazolidindionas (PPAR γ) y de los hipolipemiantes fibratos (PPAR α), ha sido un paso clave en el conocimiento de la patofisiología de la insulinoresistencia y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Posteriores hallazgos vinculan los PPAR con la regulación de diferentes funciones celulares implicadas en procesos como inflamación, proliferación, apoptosis y angiogénesis. Todo ello convierte a estos factores de transcripción nuclear y a sus cofactores en dianas terapéuticas multifuncionales para la regulación, control y tratamiento de patologías donde convergen un conjunto multifactorial de alteraciones celulares, tales como diabetes, hipertensión, aterosclerosis, procesos inflamatorios y cancerogénesis.

INTRODUCCIÓN

Los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR: *Peroxisome Proliferator Activating Receptors*), son factores de transcripción, miembros de una superfamilia de receptores nucleares a la que también pertenecen receptores de esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides (Tabla1). Se han descrito hasta el momento tres subtipos, PPAR α , PPAR γ y PPAR δ/β , cada uno de ellos codificado por un gen distinto, con su propia distribución y características. El subtipo PPAR γ es el más estudiado y caracterizado además de ser considerado el de mayor importancia clínica.

Los PPAR al ser activados por sus ligandos modulan la expresión de ciertos genes ejerciendo funciones claves en la regulación del metabolismo lipídico, en la homeostasia de la glucosa y en la diferenciación celular. Investigaciones relativamente recientes han puesto de manifiesto la implicación de estos receptores nucleares en algunos tipos de cáncer y en el control de la respuesta inflamatoria. Las múltiples implicaciones de los PPAR y el creciente conocimiento que en los últimos años se ha adquirido sobre su modo de acción

y el de sus ligandos, ha convertido a estos receptores en atractivas dianas terapéuticas para el diseño y síntesis de nuevas moléculas con actividad potencial para el tratamiento no sólo de las enfermedades cardiovasculares o de las alteraciones metabólicas como la obesidad y la diabetes, sino también para patologías relacionadas con la inflamación y el cáncer.

ESTRUCTURA Y MECANISMO MOLECULAR DE LOS PPAR

El primer PPAR clonado fue el PPAR α de ratón y posteriormente el humano. En roedores, la activación del PPAR α induce la proliferación de peroxisomas hepáticos (de ahí el origen de su denominación) y la activación de los peroxisomas puede traducirse en alteraciones hepáticas e incluso en degeneración neoplásica hepática. Este efecto no se produce en humanos ni en otras especies, aún cuando los activadores del receptor sean los mismos. Se especula que ello podría ser debido a la falta de un componente en la transmisión de la señal o bien que la respuesta de la activación se encuentra más atenuada en humanos. El receptor PPAR α se expresa de forma

Francesc Cabré
Farmacología Preclínica
Grupo Vita

Correspondencia:
Francesc Cabré
Farmacología Preclínica
Grupo Vita
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Tel. 93 602 2425
correo-e.:
fcabre@grupovita.com

Tabla 1 Los receptores nucleares y sus ligandos			
RECEPTOR NUCLEAR	LIGANDOS NATURALES	LIGANDOS SINTÉTICOS	INDICACIONES TERAPÉUTICAS
PPAR α	PUFA, 8(S)-HETE, LTB4	Fibratos, agonistas no-TZD	Dislipidemia (TG elevados y HDL baja)
PPAR β/δ		AINE	Dislipidemia(?), cáncer
PPAR γ	15d-PGJ2, 13-, 15-HODE	TZD, agonistas no-TZD, AINE	NIDDM, obesidad, cáncer, inflamación
LXR α	Oxisteroles	ND	Hipercolesterolemia
LXR β	Oxisteroles	ND	--
FXR	Ácidos biliares	ND	Hipercolesterolemia
LRH1/CPF	NR	NR	Hipercolesterolemia

CPF: Factor promotor de Cyp-7A; FXR: receptor farnesoide X; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HETE: ácido hidroieicosatetraenoico; HODE: ácido hidroxiocetadecanodienoico; LRH: Homólogo de receptor hepático; LT: leucotrieno; LXR: receptor hepático X; ND: no descrito; NIDDM: diabetes mellitus tipo 2 no dependiente de insulina; AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, PGJ2: prostaglandina J2; PPAR: Receptor activador de la proliferación de peroxisomas; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; TG: triglicéridos; TZD: tiazolidindiona.

predominante en tejidos como hígado, riñón, corazón, músculo esquelético y tejido adiposo pardo, donde contribuye a regular el metabolismo de los ácidos grasos. También se ha identificado en endotelio y en células vasculares, así como en los macrófagos y células espumantes de lesiones ateroscleróticas, donde ejerce actividad antiinflamatoria. Los ácidos grasos y los eicosanoides son activadores naturales de los PPAR α , y los fibratos, utilizados desde hace años terapéuticamente como hipolipemiantes, son los activadores sintéticos más conocidos (Tablas 1 y 2)^{1,2}.

El PPAR δ humano fue clonado a principio de los 90 y posteriormente se clonó el receptor de roedores. También es conocido como PPAR β . Se expresa en un amplio abanico de

células y tejidos, encontrándose los niveles más altos en el tracto digestivo, corazón, riñón, hígado, tejido adiposo y cerebro. Es el menos conocido de los PPAR, aunque se ha descrito su implicación en el metabolismo lipídico y se han sintetizado ligandos de alta afinidad cuyos principales efectos son un aumento de HDL-C y una disminución de los niveles de triglicéridos en monos obesos^{1,2}.

El subtipo PPAR γ es el más estudiado y el de mayor importancia clínica, puesto que las tiazolidindionas (TZD), fármacos utilizados actualmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no dependiente de insulina, son los principales ligandos agonistas sintéticos de los PPAR γ . Actualmente existen varios ligandos sintéticos relacionados con las TZD o de familia estructural distinta en diversas fases de desarrollo como potenciales fármacos. El ligando natural más conocido del PPAR γ es la 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂) (Tabla 1). El PPAR γ ejerce funciones clave en la regulación de la adipogénesis y en la patogénesis de la obesidad, de la resistencia a la insulina y la diabetes. En contraste con los PPAR α , la distribución tisular de PPAR γ es menos amplia, con niveles elevados en tejido adiposo, bazo, colon y macrófagos pero con niveles muy reducidos, aunque detectables, en hígado, músculo esquelético y páncreas. Se han descrito tres isoformas del PPAR γ : PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3. PPAR γ 1 es la más ampliamente distribuida excepto en tejido adiposo, donde predomina el PPAR γ 2. El PPAR γ 3 se encuentra localizado principalmente en tejido adiposo e intestino. PPAR γ 1 y

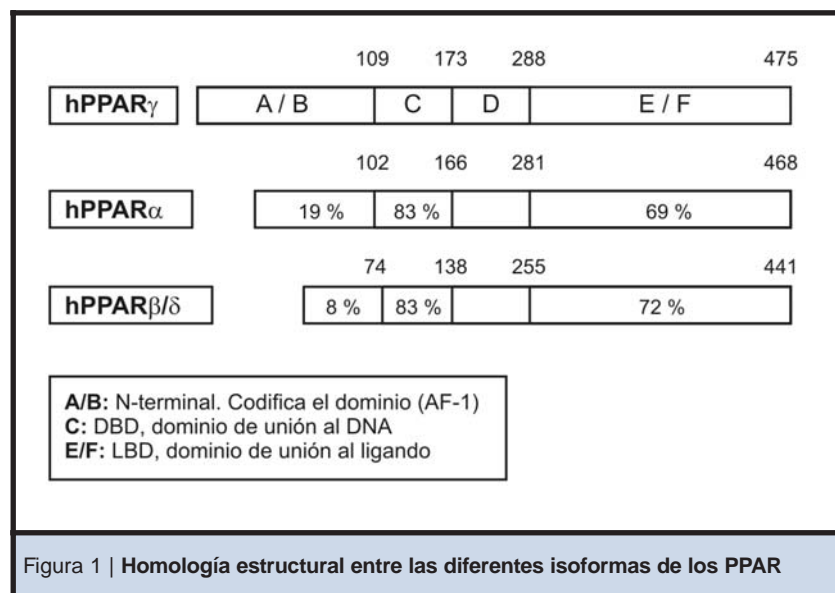


Tabla 2 Algunos agonistas PPAR y su situación actual					
COMPUESTO	CLASE QUÍMICA	EC50 (µM) RECEPTORES HUMANOS			ESTADO
		PPAR α	PPAR γ	PPAR δ	
Agonistas PPARα					
Bezafibrato	Fibratos	50	60	20	Comercializado -1978
Clofibrato	Fibratos	55	± 555	i.a. a 100	Comercializado -1963
Fenofibrato	Fibratos	30	300	i.a. a 100	Comercializado - 1978
LY-510929	Fibratos	--	--	--	Fase I
GW-9578	Ác. ureido tioisobutírico	0.05	0.30	> 1.00	Preclínica
GW-7647	Ác. ureido tioisobutírico	0.006	1.10	6.20	Preclínica
Agonistas PPARγ					
Troglitazona	TZD	i.a. a 10	0.55	i.a. a 10	Retirado del mercado
Pioglitazona	TZD	i.a. a 10	0.58	i.a. a 10	Comercializado -1999
Rosiglitazona	TZD	i.a. a 10	0.043	i.a. a 10	Comercializado -1999
TAK-559	no-TZD	--	0.024	--	Fase III
Balaglitazona	TZD	--	--	--	Fase II
Farglitazar	no-TZD	0.45	0.00034	i.a. a 10	Suspendido en Fase III
Reglitazar	no-TZD	1.90	0.083	> 10	Suspendido
Agonistas PPARα/γ					
Tesaglitazar	no-TZD	1.70 / 32	1.82	9.40	Fase III
Muraglitazar	no-TZD	0.240	0.120	--	Fase II
Netoglitazona	TZD	0.1	2.5	0.2	Fase II
KRP-297	TZD	0.85	0.083	9.1	Suspendido en Fase III
Ragaglitazar	no-TZD	3.21	0.57	3.20	Suspendido en Fase III
Agonistas PPARδ					
GW-501516	Trifluorometilfeniltiazol	0.99	4.10	0.002	Fase II
i.a.: inactivo					

PPAR γ 3 tienen la misma secuencia aminoacídica, mientras que el PPAR 2 contiene 30 aminoácidos adicionales en el extremo N-terminal. Sin embargo PPAR γ 1 y PPAR γ 2 tienen respuestas similares a la acción de los agonistas^[1,3,4].

Estructuralmente en los PPAR se identifican principalmente 3 zonas o dominios funcionales: el dominio de unión al ligando (*Ligand Binding Domain*, LBD), el dominio de unión al DNA (*DNA Binding Domain*, DBD) y el extremo N-terminal. El LBD contiene unos 200 aminoácidos e incluye el extremo C-terminal con la unidad funcional AF-2 (*activation function 2*), esencial para la unión de co-activado-

res y en la transactivación. El DBD tiene 60 - 70 aminoácidos. Existe un elevado grado de homología en estos dominios (*Fig.1*) cuando se comparan los tres subtipos de receptores. En cambio, el extremo N-terminal es donde existen mayores diferencias entre subtipos: lo forman entre 70 y 100 aminoácidos, y contiene la unidad funcional AF-1, una zona con lugares de fosforilación susceptibles a la MAP quinasa, concretamente la serina 112. Cuando esta zona es fosforilada se reduce la actividad transcripcional del PPAR y su capacidad de unirse a los ligandos^[5].

Los ligandos PPAR activan estos receptores uniéndose en la zona LBD, posteriormente se

produce una heterodimerización del PPAR activado con el receptor X del ácido retinoico (RxR α), un receptor nuclear muy versátil que funciona interrelacionando PPAR y otros receptores de la misma familia. El heterodímero PPAR/RxR α se une a secuencias específicas del DNA denominadas elementos de respuesta de proliferadores de peroxisomas (PPRE, (*Peroxisome Proliferator Response Element*) para activar la transcripción de los correspondientes genes diana. Esta unión a los PPRE se hace a través del DBD^[6]. Por ello, el mismo gen puede ser activado en el hígado por fibratos que actúan sobre PPAR y en tejido graso por tiazolidindionas que son agonistas PPAR α (Fig. 2).

BIO-FARMACOLOGÍA DE LOS PPAR

Resistencia a la insulina y diabetes tipo II

El síndrome metabólico, síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina es un estado generalizado de alteraciones metabólicas y funcionales una de cuyas principales características es la ineficiencia o resistencia a la acción de la insulina en hígado, tejido adiposo y músculo esquelético; se asocia generalmente a la hipersecreción compensadora de insulina y a la larga a un progresivo deterioro de las células β del páncreas. Aunque los orígenes de la resistencia a la insulina no son del todo conocidos, parecen derivar tanto de factores genéticos como del entorno (obesidad y sedentarismo). Se ha observado que la activación farmacológica de los PPAR γ aumenta de forma significativa la sensibilidad por la insulina en los tejidos periféricos.

Los agonistas PPAR γ de la familia de las tiazolidindionas (TZD), han demostrado claramente su eficacia clínica provocando una disminución importante de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos. La primera TZD utilizada en terapéutica fue la troglitazona retirada en 1997 (UK) y 2000 (USA y Japón) por efectos hepatotóxicos de tipo idiosincrático no derivados del agonismo PPAR γ . Sin embargo, dos TZD, rosiglitazona y pioglitazona, se utilizan con éxito desde 1999 para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 no dependiente de insulina. Estos fármacos son agonistas del receptor PPAR γ y su efecto es debido, al menos en buena parte, a la activación de dicho receptor, puesto que existe una clara correlación entre la afinidad por el receptor PPAR γ y la eficacia clínica^[7]. Las TZD han permitido demostrar que la estimulación de los PPAR γ aumenta la sensibilidad a la insulina y la adipogénesis, y aunque el tejido adiposo sea el lugar predominante de acción directa estos fármacos, se han observa-

do efectos también en los tejidos clave de respuesta a la insulina como el hígado y el músculo esquelético.

La activación de los PPAR γ da lugar a cambios bioquímicos y metabólicos relacionados con un aumento de la sensibilidad a la insulina. En primer lugar, induce la diferenciación de preadipocitos a adipocitos, sensibles a la insulina, en los que se ha demostrado un aumento de la expresión del transportador de glucosa GLUT4. La activación de los PPAR γ en el tejido adiposo da lugar a la transcripción de genes implicados en la síntesis de proteínas relacionadas con el transporte de los ácidos grasos, que contribuyen a reducir los niveles circulantes de los mismos, lo que a su vez no sólo reduce la insulinoresistencia sino también el flujo de ácidos grasos al hígado. Los activadores PPAR γ inhiben la expresión en adipocitos de factores como el TNF α o la hormona resistina, que incrementan la insulinoresistencia y el nivel de ácidos grasos circulantes. Asimismo, la activación de los PPAR γ favorece la expresión de la adiponectina (Acpr30) una proteína adipocitaria que modula la sensibilización por la insulina. Finalmente, las TZD y otros agonistas PPAR γ inhiben la leptina, con lo que contrarrestan el estímulo de la lipólisis en adipocitos y la disminución de la expresión y secreción de insulina en las células β inducidos por la leptina^[8].

Respecto a los otros subtipos de PPAR, en algunos modelos animales, pero no en humanos, se ha observado que los activadores selectivos PPAR α mejoran la sensibilidad a la insulina, reducen la adiposidad y la ganancia de peso corporal. Por otra parte, en un modelo in vivo de monos espontáneamente obesos, se ha observado que el agonista PPAR δ GW-501516 genera un aumento importante de los niveles séricos de HDL-C. Sin embargo, con toda seguridad el receptor PPAR γ no sólo es el más conocido y el que está siendo más investigado, sino que es además una diana terapéutica definida, para el diseño, síntesis y desarrollo de nuevos fármacos (Tabla 2) destinados al tratamiento de alteraciones relacionadas con la insulinoresistencia.

Dislipemia

Los fibratos, fármacos utilizados para el tratamiento de dislipemias desde hace más de 30 años, son ligandos PPAR α de baja afinidad (Tabla 2), en humanos causan una disminución importante de los triglicéridos al aumentar la lipólisis de las lipoproteínas, mediada por lipoprotein lipasa (LPL), y al disminuir los niveles de apolipoproteína C-III (ApoC-III) un inhibidor del aclaramiento de lipopro-

Se ha observado que la activación farmacológica de los PPAR γ aumenta de forma significativa la sensibilidad por la insulina en los tejidos periféricos

Los agonistas PPAR γ y particularmente las tiazolidinonas pudieran ser efectivos en el tratamiento de la hipertensión, especialmente en aquella asociada a la insulinoresistencia

teínas de muy baja densidad (VLDL). Asimismo, los fibratos también aumentan los niveles de HDL-C en humanos al incrementar la expresión de las apoproteínas ApoAI y ApoAII. Estos hechos se traducen, en general, en una disminución de los riesgos cardiovasculares.

A pesar de la probada eficacia clínica de los fibratos después de décadas de uso, y de existir ligandos PPAR α mucho más potentes y selectivos, como GW7647 y GW-9578 (Tabla 2), no se han comercializado, ni se encuentran en fases de desarrollo avanzadas, agonistas PPAR α de alta afinidad. Es posible que algunos efectos adversos relacionados con su mecanismo de acción limiten el uso de estos compuestos a dosis inferiores a las eficaces para prevenir riesgos cardiovasculares. Así por ejemplo, los agonistas PPAR α regulan la síntesis de ácidos biliares originando una saturación de colesterol en bilis lo que incrementa el riesgo de formación de cálculos. Profundizar en el conocimiento del modo de acción de los PPAR α y los genes que éstos modulan, permitirá sin duda utilizar de forma más eficaz y segura los agonistas PPAR α .

Los PPAR γ y sus ligandos también manifiestan efectos sobre el metabolismo lipídico. La estimulación del receptor PPAR γ por las TZD y otros agonistas induce la expresión del gen de la LPL; un aumento en la producción de esta proteína incrementa el aclaramiento plasmático de los triglicéridos y ácidos grasos, siendo este mecanismo la base de la acción hipolipemiente de los agonistas PPAR γ . Otro mecanismo que contribuiría a la reducción de triglicéridos y ácidos grasos circulantes es la inducción de expresión de la glicerolquinasa adipocitaria por las TZD. Este enzima estimula la incorporación de glicerol a los triglicéridos y reduce la secreción de ácidos grasos libres por los adipocitos. Se ha observado que la rosiglitazona modifica de forma moderada y variable los niveles de triglicéridos, mientras que la pioglitazona los reduce de un 15 a un 25%. Esta última TZD apenas altera los niveles de colesterol LDL, sin embargo la rosiglitazona los puede aumentar entre un 5% y un 10%. Por otra parte tanto pioglitazona como rosiglitazona inducen un claro aumento del colesterol HDL^[9].

Hipertensión

Existe una asociación entre resistencia a la insulina, diabetes e hipertensión arterial, de modo que, la prevalencia de la hipertensión es 1.5 - 2 veces mayor en pacientes con diabetes tipo 2. Las TZD han demostrado efecto

antihipertensivo tanto en diabéticos como en no diabéticos, y tanto en animales como en humanos. Por ejemplo, la pioglitazona disminuye la presión arterial en diferentes modelos animales de hipertensión asociados o no con insulinoresistencia, y la rosiglitazona reduce la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin hipertensión y en sujetos obesos no afectados de diabetes. Estos efectos podrían estar relacionados con la capacidad de los agonistas PPAR γ para bloquear los canales de Ca²⁺ tipo L, dificultando la entrada de Ca²⁺ en las células vasculares y reduciendo de este modo el tono vascular. También se ha implicado con la inhibición de la expresión y secreción de péptidos que regulan el tono vascular, como la endotelina-1. Todo ello sugiere que los agonistas PPAR γ y particularmente las TZD pudieran ser efectivos en el tratamiento de la hipertensión, especialmente en aquella asociada a la insulinoresistencia^[10].

Aterosclerosis y aterogénesis

Las respuestas celulares a las lesiones vasculares implican la producción de múltiples mediadores como mitógenos, factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas inflamatorias. El resultado es un crecimiento inapropiado de las células vasculares, con infiltración de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) y disfunción endotelial, desencadenando el proceso aterogénico. Este proceso hiperproliferativo está mediado por factores proinflamatorios de transcripción como el factor de transcripción nuclear- κ B (NF- κ B) y el activador proteina-1 (AP 1). Los PPAR γ agonistas, y particularmente las TZD con actividad PPAR γ agonista, controlan la expresión de NF- κ B y AP 1, e inhiben la transcripción de genes codificadores de citocinas (TNF α , IL-1 y IL-6) en los monocitos/macrófagos activados. Por otro lado las TZD también inhiben la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP), como la MMP-9, cuya expresión inapropiada contribuye a la lesión aterosclerótica. En contraste con todo lo expuesto, la activación de los PPAR γ facilita la diferenciación de monocitos a macrófagos promoviendo la sobreexpresión de receptores LDL, las cuales a su vez pueden contribuir a la formación de células espumosas. Aunque para causar este efecto se requieren concentraciones de agonista 100 veces superiores a la K_d por el PPAR γ , se ha sugerido que los agonistas PPAR γ pudieran tener cierta acción pro-atérogénica. Además, con concentraciones próximas a la K_d y en el rango de las alcanzadas clínicamente, la rosiglitazona promueve la apoptosis de monocitos/macrófagos, sugieren-

Los fibratos, ligandos del receptor PPAR α , inhiben la formación de lesiones ateroscleróticas y las reacciones inflamatorias asociadas a las mismas

do que este proceso pudiera ser una de las primeras consecuencias fisiológicas de la activación de los PPAR γ en las lesiones ateroscleróticas^[7, 11,12].

Los fibratos, ligandos del receptor PPAR α , inhiben la formación de lesiones ateroscleróticas y las reacciones inflamatorias asociadas a las mismas. Asimismo, se ha sugerido que en las células del músculo liso, donde los PPAR α se expresan de forma importante, sería la activación de esta isoforma α , y no del PPAR γ , la que daría lugar a la inhibición de la síntesis de IL-6 y otras citocinas inflamatorias. De hecho se postula que los efectos antiinflamatorios de los fibratos podrían tener su origen en una inhibición de la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) consecuencia de la inhibición de la expresión del factor NF κ B mediada por los PPAR γ . Por otro lado, estudios recientes sugieren que la activación del receptor PPAR α en macrófagos da lugar a la expresión de un sistema de retrotransporte de colesterol conocido como bomba de eflujo de colesterol o ABC-A1 (*ATP-binding cassette-A1*). Este sistema promueve el aclaramiento de colesterol e inhibe la progresión del ateroma. Además, como ya se ha comentado anteriormente, los ligandos PPAR α incrementan la transcripción de apolipoproteínas y otras proteínas transportadoras que contribuyen al aumento de HDL-C y al aclaramiento de colesterol.

En contraste con los PPAR α y PPAR γ , los PPAR δ , cuya expresión aumenta en las células del músculo liso vascular durante la formación de la lesión ateromatosa, son promotores poderosos de la acumulación de lípidos en macrófagos, y se ha sugerido que su activación podría contribuir a la aterogénesis estimulando la proliferación de células vasculares, aunque este aspecto es controvertido^[12].

Si bien las consecuencias precisas de la activación del PPAR γ en aterosclerosis y aterogénesis siguen sin conocerse, es importante tener en cuenta que el efecto clínico de las TZD es potencialmente el de mejorar o revertir las lesiones ateroscleróticas, y por tanto podrían ser agentes efectivos en su tratamiento y prevención. En este sentido, son necesarios más estudios clínicos para confirmar el papel y conocer el efecto de los ligandos PPAR en aterosclerosis.

Inflamación

Uno de los muchos procesos multifactoriales que se ve afectado o regulado por la expresión y activación de los receptores PPAR es la inflamación. Diferentes citocinas inflamatorias entre las que destacan TNF α , interleucina IL-1 α IL-1 β y IL-6, reducen la expresión de

PPAR γ en adipocitos, y este efecto es revertido por las TZD; estos agonistas PPAR γ también inhiben la secreción de TNF α en linfocitos T activados. Sin embargo, en monocitos y macrófagos la IL-4, una interleucina con efecto antiinflamatorio mediado por la inactivación de los macrófagos, induce la expresión de PPAR γ . Varios mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico, tanto por la acción de la lipooxigenasa como de la ciclooxigenasa, activan los receptores PPAR α (8S-HETE, LTB $_4$) ó PPAR γ (15d-PGJ $_2$, 15 HETE). Asimismo, mediadores pro-inflamatorios derivados de la oxidación del LDL-C (9 y 13-HODE) aumentan los niveles de mRNA PPAR γ .

Además, de los fibratos y las TZD, otros compuestos con actividad farmacológica antiinflamatoria son capaces de actuar como agonistas de los PPAR. Así los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), activan el PPAR γ en un rango de concentración micromolar. Estos datos son consistentes con la capacidad de algunos AINE, como la indometacina, para promover la diferenciación terminal de preadipocitos a adipocitos en líneas celulares *in vitro*. Por otro lado, algunos AINE manifiestan actividades mediadas por la activación PPAR α , como la proliferación de peroxisomas hepáticos en roedores.

Además del papel relevante en la β -oxidación de los ácidos grasos y su estrecha relación con los mediadores y enzimas implicados en el metabolismo del ácido araquidónico, los receptores PPAR pueden ejercer actividades antiinflamatorias de forma directa. Así, el antagonismo PPAR α que ejerce la citocina proinflamatoria TNF α , se traduce en la inhibición de la adipogénesis, efecto evidente, por ejemplo, en la lipodistrofia asociada al SIDA^[13]. En ratas obesas se ha observado que el tratamiento con agonistas PPAR γ naturales (15-dPGJ $_2$) o sintéticos (rosiglitazona) reduce la expresión de los niveles de TNF α .

Por otro lado, como ya se ha comentado anteriormente, los ligandos PPAR γ regulan la respuesta inflamatoria en la pared arterial modificando la fisiología de monocitos/macrófagos. Ello se observa en los efectos causados por tales ligandos en la inhibición de la expresión y en la regulación de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), COX-2, MMP-9 o moléculas de adhesión intercellular (ICAM-1). Los agonistas PPAR γ bloquean la transcripción de los genes que codifican estas proteínas al interferir con factores de transcripción como AP-1 y NF κ B. En monocitos, los ligandos PPAR γ inhiben la síntesis de las citocinas proinflamatorias TNF κ , IL-1 β y IL-6^[14].

Las tiazolidionas son inhibidores potentes de la neovascularización inducida por VEGF, inhiben la expresión de iNOS, la producción de NO y la expresión de la actividad MMP-9

Artritis reumatoide

En el caso de la artritis reumatoide, el TNF α parece ejercer un papel central en la patogénesis de esta enfermedad, junto con la remodelación tisular inducida por la MMP, la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la sobreproducción de NO.

Las TZD son inhibidores potentes de la neovascularización inducida por VEGF y, como se ha mencionado en apartados anteriores, inhiben la expresión de iNOS, la producción de NO y la expresión de la actividad MMP-9. Todos estos resultados sugieren una implicación de los PPAR γ en la regulación de los procesos inflamatorios de la cápsula sinovial y abre muchas posibilidades para el uso terapéutico de los agonistas PPAR γ en la artritis reumatoide^[15].

Asma

Un estudio reciente con cultivos primarios de células de músculo liso de vías respiratorias humanas (HASM) ha puesto de manifiesto el potente efecto antiinflamatorio de los ligandos PPAR γ a este nivel, atenuando la respuesta inflamatoria del epitelio respiratorio, limitando el reclutamiento y la activación de los leucocitos infiltrados, inhibiendo el crecimiento de las células HASM e induciendo apoptosis. Además, los agonistas PPAR γ tanto de origen natural (15-dPGJ₂) como sintéticos (ciglitazona) son más potentes que los esteroides inhibiendo el crecimiento de las células musculares y la producción de factores que estimulan las colonias de granulocitos (G-CSF)^[16].

Por otro lado, en un modelo *in vivo*, los agonistas sintéticos de PPAR α y PPAR γ , pero no de PPAR δ , provocan una inhibición selectiva en la infiltración de eosinófilos y linfocitos en las vías respiratorias de ratones, aunque no inhiben el flujo de neutrófilos, inducidos por LPS o alérgenos. En otro estudio, en un modelo *in vivo* de asma alérgica, ratones tratados oralmente con ciglitazona (agonista PPAR γ) presentan una reducción significativa de la inflamación pulmonar y de la producción de moco. Los autores sugieren que las células T de los animales tratados con ciglitazona producen menor cantidad de las citocinas proinflamatorias IFN γ , IL-4 y IL-2^[17].

Estos resultados son un primer paso hacia la investigación de la potencial eficacia de los agonistas PPAR γ en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en asma que no responden al tratamiento con corticosteroides.

Inflamación intestinal

Como consecuencia de sus potentes propiedades antiinflamatorias los agonistas PPAR γ podrían resultar efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (EII) incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Diversas evidencias experimentales sustentan estas hipótesis. En el tejido adiposo mesentérico y la mucosa intestinal se expresan niveles elevados de PPAR γ , particularmente en el intestino grueso. El desarrollo de la EII conlleva una producción importante de las mismas citocinas inflamatorias y los factores nucleares pro-inflamatorios que se expresan también en las lesiones ateroscleróticas, y que, en este contexto, dan lugar a la inflamación crónica del intestino. La producción de estos factores es regulada por los agonistas PPAR γ sugiriendo que las TZD podrían ser agentes efectivos frente a estas alteraciones intestinales^[18].

Cáncer

Antes de ser identificados como ligandos naturales de los receptores PPAR γ , ya se había observado que la prostaglandina de la serie J inhibían el crecimiento de células tumorales humanas. Posteriormente, se observó que las TZD y la 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂) tenían un efecto citostático y inducían apoptosis en macrófagos activados, en células endoteliales y en algunos tipos células tumorales.

Se ha descrito que el efecto agonista de las TZD sobre los PPAR γ induce la diferenciación celular principalmente de pre-adipocitos a adipocitos, aunque también de fibroblastos y miocitos a células de fenotipo adipogénico. Otros tipos celulares como monocitos, células de colon y células epiteliales de tejido mamario, también experimentan diferenciación como resultado de la activación del PPAR γ . Estos hallazgos sugieren que las TZD o los agonistas PPAR podrían tener un potencial efecto protector en enfermedades caracterizadas por la indiferenciación celular, es resumen, las TZD con actividad PPAR γ agonista podrían constituir una nueva aproximación al tratamiento de los tumores facilitando su diferenciación y disminuyendo así su agresividad.

Se ha sugerido que el mecanismo molecular por el cual la activación de los PPAR γ induce este efecto es mediante el estacionamiento del ciclo celular en fibroblastos y en cierto tipo de células adipogénicas transformadas, disminuyendo los niveles de fosfatasa A₂ e inhibiendo la unión al DNA del complejo de transcrip-

Tabla 3 Efecto <i>in vitro</i> de TZD en líneas celulares de carcinomas humanos ^[19]		
ORIGEN DE LA LÍNEA CELULAR	TZD	EFEECTO
Cerebro		
Tumor cerebral	TGZ	Apoptosis
Tumor pituitario	RGZ, TGZ	Detención del crecimiento, apoptosis
Cartílago		
Condrosarcoma	PGZ	Apoptosis
Hematopoyético		
Leucemia mielogénica	PGZ, PGZ	Detención del crecimiento, diferenciación
Hígado		
Carcinoma hepatocelular	TGZ	Detención del crecimiento
Cáncer de hígado	PGZ	Apoptosis
Tumor del conducto biliar	TGZ	Detención del crecimiento
Hueso		
Osteosarcoma	TGZ, CGZ	Apoptosis, diferenciación
Mama		
Cáncer de mama	TGZ, PGZ	Detención del crecimiento, diferenciación
Páncreas		
Cáncer pancreático	TGZ	Detención del crecimiento
Piel		
Melanoma	TGZ, RGZ	Detención del crecimiento
Placenta		
Carcinoma de corion	CGZ	Inhibición del crecimiento
Próstata		
Cáncer de próstata	RGZ, TGZ, CGZ	Detención del crecimiento, diferenciación
Pulmón		
Células de cáncer de pulmón	TGZ	Apoptosis
Cáncer no microcítico (NSCLC)	CGZ	Detención del crecimiento, diferenciación, apoptosis
Tejido adiposo		
Células primarias de liposarcoma	PGZ	Detención del crecimiento, diferenciación
Testículos		
Cáncer testicular	TGZ	Inhibición del crecimiento
Tiroides		
Carcinoma de tiroides	TGZ, RGZ, CGZ	Detención del crecimiento, apoptosis
Tracto gastrointestinal		
Cáncer de colon	TGZ, PGZ, RGZ	Detención del crecimiento, diferenciación
Carcinoma de esófago	TGZ, PGZ	Inhibición del crecimiento, apoptosis
Cáncer de estómago	TGZ, PGZ	Detención del crecimiento, apoptosis
Tracto urinario		
Carcinoma de vejiga	TGZ	Detención crecimiento, diferenciación, apoptosis
Carcinoma renal	TGZ, PGZ	Inhibición del crecimiento, apoptosis
Utero		
Leiomioma	TGZ, RGZ	Inhibición del crecimiento
CGZ = Ciglitazona, PGZ = Pioglitazona, RGZ = Rosiglitazona, TGZ = Troglitazona, TZD = Tiazolidindiona		

En general y dado su amplio y complejo campo de acción, se considera que los agonistas PPAR γ tienen un gran potencial como agentes antineoplásicos

ción E2F/DP. Por otro lado, además de interrumpir el crecimiento e inducir apoptosis, los agonistas PPAR γ inhiben la expresión y producción de MMP-9, una proteína expresada en un gran número de cánceres humanos y que podría desarrollar un papel esencial en la invasión de células tumorales y en la metástasis. Asimismo, tanto las TZD como la 15d-PGJ2 inhiben la angiogénesis y la neovascularización, afectando con ello la viabilidad y progresión tumoral. En general y dado su amplio y complejo campo de acción, se considera que los agonistas PPAR γ tienen un gran potencial como agentes antineoplásicos^[19] (Tabla 3).

Se ha detectado una expresión importante de PPAR γ en varias líneas de células tumorales humanas de mama y próstata. Se ha observado que los ligandos agonistas PPAR γ detienen el crecimiento tumoral al inducir diferenciación y/o apoptosis. En cierto tipo de células de cáncer de mama la combinación de una TZD con un inhibidor de la MAP quinasa, aumenta la actividad transcripcional del PPAR γ y la acumulación de lípidos. Se ha sugerido que la MAP quinasa fosforilaría el PPAR γ , y esta forma fosforilada poseería una actividad de transcripción y una capacidad de inducir diferenciación menores. No obstante los mecanismos por los cuales las TZD inducen apoptosis o inhiben la mitosis varían en función del tipo de células y de los factores de transcripción nuclear expresados.

Se ha descrito también que los ligandos agonistas PPAR γ tienen una potente actividad antineoplásica y antiproliferativa en células

cancerosas de colon humano. Se han observado efectos antineoplásicos de las TZD en varias líneas celulares de cáncer de colon, en cultivos *in vitro* y en modelos *in vivo* de tumores injertados en ratones inmunodeprimidos. Sin embargo, estos agonistas PPAR γ incrementan el número de pólipos en el colon de ratones APC, animales con una mutación en el gen APC (*adenomatous polyposis coli*) que constituyen un modelo experimental de lesión pre-neoplásica colónica. Esta controversia parece haberse resuelto con un estudio reciente demostrando que la activación de los PPAR γ por TZD puede dar lugar a la supresión de tumores en el colon, en presencia del gen APC, pero no en tumores mutantes con el gen APC disfuncional. Es decir, el potencial preventivo de las TZD en cáncer de colon puede estar influido por factores genéticos individuales y por los mecanismos implicados en la formación de tumores^[20]. Es importante señalar que se ha descrito que el receptor PPAR γ expresado en diferentes líneas de células de cáncer de colon, tiene una mutación funcional en el LBD, sugiriendo que la disfunción PPAR γ puede actuar como promotor tumoral. Estos hallazgos sitúan en el escenario una nueva diana específica, el receptor PPAR γ mutado en el LBD, y abren un campo de posibilidades con el diseño de ligandos PPAR γ agonistas para este tipo de receptor^[18].

En definitiva los PPAR γ constituyen una nueva diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (Tabla 3) con tres niveles de acción: reducción de la proliferación tumoral, bloqueo de la angiogénesis y

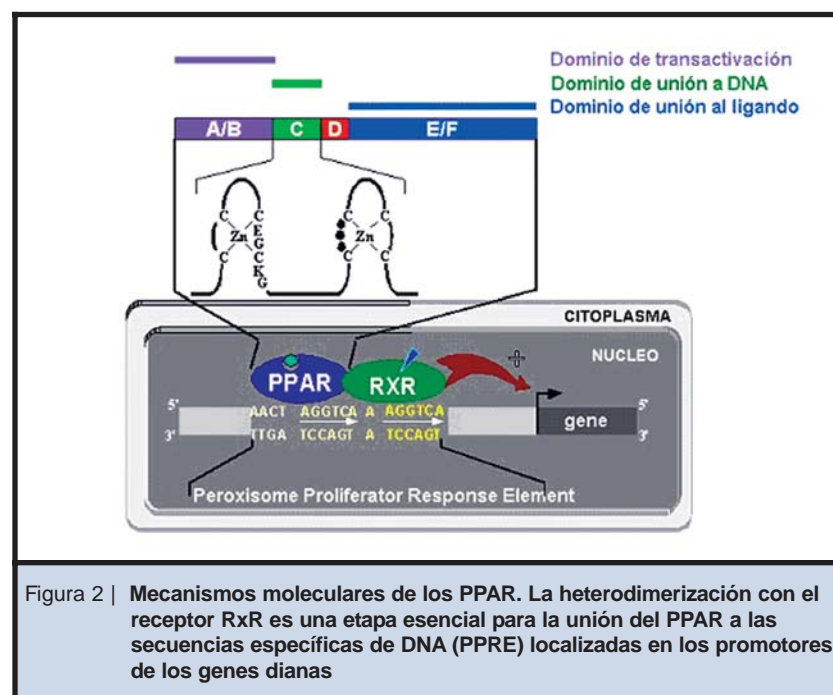


Figura 2 | Mecanismos moleculares de los PPAR. La heterodimerización con el receptor RxR es una etapa esencial para la unión del PPAR a las secuencias específicas de DNA (PPRE) localizadas en los promotores de los genes dianas

promoción de la diferenciación celular. Es evidente no obstante, la necesidad de una validación clínica de la eficacia de los agonistas PPAR γ como agentes anticancerosos.

Los agonistas PPAR γ son el punto crucial en una gran parte de las investigaciones dirigidas a elucidar las funciones claves que ejercen estos receptores en la fisiología humana

CONCLUSIONES

La investigación de los PPAR, y concretamente de los PPAR γ , como dianas terapéuticas de primer orden en la regulación, control y tratamiento de un número importante de alteraciones metabólicas, ha superado todas las expectativas. Los agonistas PPAR γ principalmente diseñados para el tratamiento de la diabetes tipo II no dependiente de insulina, de estructura tiazolidindiona o no, son el punto crucial en una gran parte de las investigaciones dirigidas a elucidar las funciones claves que ejercen estos receptores en la fisiología humana. El éxito clínico del tratamiento con las tiazolidindionas, y su demostrada afinidad por los receptores PPAR γ son una oportunidad única para explorar las consecuencias terapéuticas de la modulación de la actividad de los PPAR. Aunque los mecanismos y acciones de una gran cantidad de moduladores PPAR no están ni muchos menos definidos, y existe un largo camino por recorrer para clarificar mínimamente las conexiones entre estos receptores nucleares y un importante número de señales que intervienen en alteraciones metabólicas, los PPAR son dianas fértiles que pueden continuar dando frutos en el descubrimiento de nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mukherjee R, Jow L, Noonan D, McDonnell DP (1994). Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 51: 157-166.
- Wolf G (2003). The function of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor delta in energy homeostasis. *Nutr Rev* 61: 387-390.
- Mukherjee R, Jow L, Croston GE, Paterniti JR Jr. (1997). Identification, characterization, and tissue distribution of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms PPAR γ 2 versus PPAR γ 1 and activation with retinoid X receptor agonists and antagonists. *J Biol Chem* 272: 8071-8076.
- Moller DE, Berger JP (2003). Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 27 Suppl 3: S17-S21.
- Sternbach DD (2003). Modulators of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Ann Rev Med Chem* 38: 71-80.
- Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA (2001). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 70: 341-367.
- Plutzky J (2003). The potential role of peroxisome proliferator-activated receptors on inflammation in type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 92: 34J-41J.
- Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, Bujo H, Saito Y (2003). A PPAR agonist improves TNF-alpha-induced insulin resistance of adipose tissue in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 309: 419-424.
- Martens FM, Visseren FL, Lemay J, de Koning EJ, Rabelink TJ (2002). Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs*. 62: 1463-1480.
- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA (2001). Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 134: 61-71. *Review. Erratum in: Ann Intern Med* 2001 Aug 21; 135(4): 307.
- Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B (2002). The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med*. 8: 422-430.
- Puddu P, Puddu GM, Muscari A (2003). Peroxisome proliferator-activated receptors: are they involved in atherosclerosis progression? *Int J Cardiol*. 90: 133-140.
- Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, Luboinski J, Laville M, Maachi M, Girard PM, Rozenbaum W, Levan P, Capeau J (2002). Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 359: 1026-1031.
- Cuzzocrea S, Pisano B, Dugo L, Ianaro A, Maffia P, Patel NSA, Di Paola R, Ialenti A, Genovese T, Chatterjee PK, Di Rosa M, Caputi AP, Thiemermann C (2004). Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , reduces acute inflammation. *Eur J Pharmacol* 483: 79-93.
- Tham DM, Wang YX, Rutledge JC (2003). Modulation of vascular inflammation by PPARs. *Drug News Perspect*. 16: 109-116.
- Patel HJ, Belvisi MG, Bishop-Bailey D, Yacoub MH, Mitchell JA (2003). Activation of peroxisome proliferator-activated receptors in human airway smooth muscle cells has a superior anti-inflammatory profile to corticosteroids: relevance for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *J Immunol*. 170: 2663-2669.
- Mueller C, Weaver V, Vanden Heuvel JP, August A, Cantorna MT. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands attenuate immunological symptoms of experimental allergic asthma (2003). *Arch Biochem Biophys* 418: 186-196.
- Bull AW (2003). The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in colon cancer and inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med*. 127: 1121-1123.
- Panigrahy D, Shen LQ, Kieran MW, Kaipainen A (2003). Therapeutic potential of thiazolidinediones as anticancer agents. *Expert Opin Investig Drugs* 12: 1925-1937.
- Girnun GD, Smith WM, Drori S, Sarraf P, Mueller E, Eng C, Nambiar P, Rosenberg DW, Bronson RT, Edelmann W, Kucherlapati R, Gonzalez FJ, Spiegelman BM (2002). APC-dependent suppression of colon carcinogenesis by PPAR γ . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99: 13771-13776.

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

Coordinado por Mercedes Villarroya

Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

LA PERSPECTIVA FUTURA DE LOS BIOGENÉRICOS

La producción de medicamentos de origen biotecnológico (productos o medicamentos biofarmacéuticos) requiere de un desarrollo extraordinariamente complejo no comparable con el de los medicamentos clásicos que contienen fármacos de estructura inorgánica químicamente definida.

La actividad de los productos biofarmacéuticos depende de su conformación, la cual está basada en su estructura secundaria, terciaria y a veces incluso cuaternaria. Si su conformación está alterada, su actividad muy probablemente también lo estará. Las condiciones en las que se obtiene un medicamento biofarmacéutico son las que definen el producto final y cualquier alteración en el proceso de manufacturación puede dar como resultado un producto completamente distinto.

En la actualidad aún no existe su versión genérica en el mercado, los biogénicos, ya que las patentes originales por lo general aún no están vencidas. Pero, el alto precio de estos productos junto con el alto interés de sus indicaciones y el hecho de que no todos los productos de origen biotecnológico han llegado al mercado, hace de los biogénicos productos altamente atractivos por sus potenciales beneficios económicos.

Sin embargo, su desarrollo requiere de una inversión económica muy superior a la inversión de genéricos clásicos ya que su proceso de producción implica el uso de células vivas. Esto supone un esfuerzo adicional a su producción pues el laboratorio debe trabajar con una línea celular que produzca las sustancias activas lo más parecidas posible a las contenidas en el producto biofarmacéutico de referencia. Además, para que el desarrollo del biogénico tenga éxito el proceso de obtención de las sustancias deseadas debe ser económicamente justificable y éstas deben ser obtenidas en un grado de pureza aceptable.

Ser el primero en llegar al mercado es la ambición de todas las compañías farmacéuticas y la carrera por la aprobación de los primeros biogénicos por las autoridades reguladoras ya ha empezado.

INJERTOS OCULARES MUCOADHESIVOS: UN AVANCE EN LOS TRATAMIENTOS OCULARES

Los tratamientos convencionales dirigidos a curar inflamaciones e infecciones oculares tienen el inconveniente de que es necesaria la aplicación continuada del fármaco, normalmente en forma de gotas, para mantener sus niveles terapéuticos. La ventaja de estos nuevos injertos oculares es, principalmente, que al colocarlos directamente en el fondo del saco conjuntival, el contacto es prolongado y la liberación del fármaco es controlada. Sin embargo, el hecho de que la terapia ocular con estos injertos no esté altamente extendida se debe, sobre todo, a tres razones: 1) la falta de propiedades mucoadhesivas apropiadas que haría que el injerto pudiera moverse alrededor del globo ocular; 2) la sensación de cuerpo extraño provocada por el injerto que lleva a un rechazo por parte del paciente y 3) que una posible erosión y consiguiente ruptura del injerto en pedacitos daría lugar a problemas de visión borrosa.

Recientemente, el grupo de Hornof y colaboradores ha dirigido sus esfuerzos al diseño de un injerto ocular que pudiera soslayar estos problemas. Así, estudios de tolerabilidad en voluntarios sanos con injertos hechos a base de polimerizar monómeros de ácido acrílico modificado con cisteína, han mostrado tener excelentes propiedades mucoadhesivas. Estos injertos, a diferencia de los no modificados, son insolubles y presentan buenas propiedades de cohesividad durante 2 h. Este comportamiento es pH-dependiente, de tal manera, que cuando los voluntarios se probaron injertos entre 1-1.5 mg y pH entre 5-6 se obtuvo como resultado que sólo se experimentaba una irritación moderada justo inmediatamente después de su aplicación que, por otra parte, disminuía al normalizarse el grado de hidratación del ojo. No se observaron problemas de visión borrosa.

Por último, y en cuanto al control en la liberación del fármaco, ésta va a depender en gran medida del pH de la matriz y de la solubilidad del fármaco. Así, la sal antiinflamatoria diclofenaco de sodio (a partir de la cual se hicieron derivados para disminuir su solubilidad) se libera, a partir de una matriz a pH 6, durante un periodo que excede las 8 h que coincidía con el periodo de tiempo que la mayoría de los voluntarios toleraban el injerto.

Correspondencia:

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando
Departamento de
Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de
Madrid.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4.
28029 Madrid.

José Javier Bravo Cordero
ITH, UAM

Josefina García Eguiagaray
ITH, UAM

DEMOSTRADO EL BENEFICIO DE LA COMBINACIÓN DE DONEPEZILO Y MEMANTINA PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El donepezilo y la memantina son fármacos que poseen diferentes mecanismos de acción y ambos están indicados actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, por lo que promueve la neurotransmisión colinérgica gravemente deteriorada en esta enfermedad; está indicado para las fases leve y moderada. La memantina es un antagonista no competitivo del receptor de NMDA, por lo que impide la excitotoxicidad por glutamato en el cerebro. Está indicada para las fases moderada y grave de la enfermedad de Alzheimer.

Recientemente se ha publicado el resultado de un ensayo clínico planteado para estudiar un posible beneficio de la combinación donepezilo-memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes incluidos en el ensayo estaban diagnosticados con Alzheimer moderado a grave, entre los grados 5 y 14 según el "test" MMS (Mini-Mental State Examination), y estaban siendo tratados con donepezilo. Se estableció un grupo que recibió, además, memantina frente a otro que recibió placebo.

La combinación de ambos fármacos frente al donepezilo solo mostró mejores resultados en medidas de cognición, actividades de la vida diaria, estado general y conducta y, además, fue bien tolerada. (Estudio publicado en el volumen 291(3) de JAMA por Tariot y colaboradores).

Los investigadores matizan que, aunque la interacción entre los dos fármacos no está clara, "encontrar una nueva medicación que puede proporcionar un sustancial beneficio a los pacientes en este estadio de la enfermedad, tanto sola como en combinación con otro fármaco para el Alzheimer, constituye una buena noticia".

*Silvia Lorrío González
ITH, UAM*

LA VACUNA ANTINICOTÍNICA. ¿UNA SOLUCIÓN PARA LA ENFERMEDAD DEL TABAQUISMO?

Quizás no resulte habitual calificar la adicción al tabaco o tabaquismo como "enfermedad"; sin embargo, la OMS en la última edición de la "Clasificación Internacional de las Enfermedades" (CIE) la considera como tal y

define el tabaquismo en los siguientes términos "enfermedad adictiva crónica que se inicia antes de los 18 años de edad en más del 80% de los casos y que ocasiona la muerte de más de la mitad de quienes la padecen por procesos cardiovasculares, pulmonares y tumorales".

La lucha contra esta enfermedad, que se estima afecta a más de 1100 millones de personas en todo el mundo, no ha tenido hasta el momento demasiado éxito, siendo 2 los tratamientos más efectivos: la terapia sustitutiva de la nicotina (administración de esta sustancia por vías distintas al consumo del tabaco, ya sea mediante chicles, parches, inhaladores o "sprays" nasales) y la administración de bupropion, (cuyo nombre comercial es Zyban©. GlaxoSmithKline) fármaco antidepressivo que ayuda a controlar la abstinencia de nicotina. En el mejor de los casos, un tratamiento adecuado con ayuda médica y psicológica puede lograr que abandonen el hábito entre un 25 y un 35% de las personas que se lo proponen, frente al 5-10% de éxito de los que deciden hacerlo por su cuenta. Cabe señalar, que sólo un 7-8% de las personas que quieren dejar de fumar recurren a ayuda especializada.

Estos datos no son muy alentadores para el 80% de fumadores que dicen querer dejar el tabaco. La vacuna antinicotínica, que recibe el nombre comercial de NicVAX (Nabi Biopharmaceuticals) y se encuentra en fase III de ensayo clínico, podría ayudarlos a dejar el tabaco más eficazmente. Es conocido el efecto placentero que produce la nicotina, que al unirse a los receptores nicotínicos dispara la liberación de dopamina en ciertas regiones del cerebro; esta liberación de dopamina sería la responsable del efecto "recompensante", placentero del cigarro para el fumador. La vacuna conjugada nicotínica, conjugada con una proteína transportadora, la exoproteína recombinante A (rEPA), genera una rápida respuesta inmune, induciendo la fabricación de anticuerpos específicos contra la nicotina que se unen a dicha molécula, formando un complejo cuyo tamaño impide su paso a través de la barrera hematoencefálica y, por tanto, el acceso a sus dianas en el cerebro y la posterior liberación de dopamina. Al parecer podría ser útil tanto para los fumadores que desean dejar de serlo como de manera preventiva para los no fumadores.

Paralelamente al desarrollo de esta vacuna, dos nuevos fármacos podrían tener un efecto superior al de los tratamientos existentes. El primero de ellos es la vareniclina

(Pfizer inc.), un agonista de los receptores nicotínicos cuyo efecto sería similar al de la nicotina y evitaría así la sensación de necesidad de fumar (el "mono"). Según algunos ensayos clínicos preliminares hasta un 50% de fumadores dejarían la adicción. El otro es el rimonabant, un antagonista selectivo de los receptores para cannabinoides CB1. La nicotina también actúa sobre estos receptores y su bloqueo disminuiría la necesidad de fumar. Este fármaco además, ha sido probado con cierto éxito en el tratamiento de la obesidad.

En 2 o 3 años probablemente, todas estas prometedoras "armas contra el tabaquismo" serán comercializadas, y los fumadores podrán disponer de ellas. Esperemos que las usen.

Antonio Miguel García de Diego
ITH, UAM

RNA DE INTERFERENCIA ¿UNA NUEVA HERRAMIENTA CLÍNICA?

Desde que Andrew Fire (Carnegie Institution, Washington, DC) descubrió en 1998 el RNA de interferencia (RNAi), hemos asistido a una auténtica revolución en el campo de la biotecnología que permite silenciar la expresión génica de una manera potente y simple.

El mecanismo de acción del RNAi es a la vez sencillo y elegante. Una enzima llamada "Dicer" corta largas cadenas de RNAi bicatenario en fragmentos de aproximadamente 21 pares de bases denominados siRNA (small interfering RNA). Estos siRNAs interactúan posteriormente con el complejo RISC (RNA-induced silencing complex), cuya actividad helicasa separa ambas hebras del siRNA. Esto último va a permitir la unión al complejo RISC del RNA mensajero diana; posteriormente el complejo RISC mediante su actividad endonucleasa provocará la rotura del RNA mensajero por un único sitio, aproximadamente a la mitad de la región que une al siRNA, provocando la desestabilización del RNA mensajero y su degradación por mecanismos endógenos.

El RNAi parece estar relacionado fisiológicamente con el control de la expresión génica durante el desarrollo, aunque también parece estar implicado en la defensa frente a la infección vírica; de hecho Shou-Wei Ding (Universidad de California, Riverside) ha encontrado que algunos virus bloquean activamente la respuesta del RNAi. Todo esto ha

implicado que el potencial terapéutico del RNAi no haya pasado inadvertido para la clínica; de hecho ya se está investigando su uso en modelos animales frente a la degeneración macular (generada por una sobreexpresión de factor de crecimiento vasculo-endotelial (VGEF)), que origina ceguera. Además la terapia con RNAi ya está en el punto de mira de enfermedades tales como la hepatitis B y C; en las que como en el caso de la degeneración macular poseen una diana genética clara y consensuada; contando además con otra ventaja ya que se ha visto que aunque el siRNA inyectado al torrente sanguíneo se degrada rápidamente, parte de él se aloja temporalmente en el hígado y los riñones donde, como informan algunos estudios, sobrevive durante algunos días bloqueando la expresión génica viral. Estos datos resultan esperanzadores a la vista del bajo éxito de las terapias actuales frente a estas patologías.

Por otro lado el éxito del tratamiento para bloquear la expresión de un gen determinado con RNAi depende de la eficacia del siRNA utilizado. De hecho Reynolds et al (Nat Biotechnol, March 2004) han encontrado que la eficacia de los siRNA depende de la propia secuencia del siRNA; y han identificado ocho factores que determinan la eficacia de los siRNA (entre estos factores se encuentran la estabilidad termodinámica, un bajo contenido en G-C (30-50%), una pérdida de repeticiones internas que puedan formar estructuras secundarias, etc.); confirmando la necesidad de un diseño racional de los siRNA además de dar las pautas para ello. Sin embargo a pesar de las prometedoras perspectivas en el tratamiento de enfermedades tales como el SIDA, la polio, la esclerosis lateral amiotrófica, etc. no debemos olvidar que hoy por hoy el tratamiento genético de tales enfermedades no es más que un apasionante reto, que nos motiva a trabajar duro hoy para que en el mañana el tratamiento con siRNA sea una realidad terapéutica.

Jonathan Rojo
ITH, UAM

El Profesor Gabriel Sánchez de la Cuesta y Gutiérrez

José Aznar López

"En la noche del 1 al 2 de noviembre de 1764 '...cayó en la villa de Cumbres Mayores, una especie de Nieve, que causó mucha novedad, porque no se deshizo, como regularmente sucede; sino que enjugándose, permaneció la tierra blanca, y lo mismo los árboles, y piedras; quedándoles pegada como una especie de azúcar, que aplicada a la lengua se percibe dulce...'"

Así, transcribiendo una observación publicada por el Prior de San Jerónimo, de Sevilla, inicia D. Gabriel Sánchez de la Cuesta el capítulo VIII, "De cuando el #manná# cayó en Andalucía", de su hermoso libro "Discurso del Buen Comer Andaluz", editado en 1962, dedicando 8 páginas del mismo a justificar la existencia de ese "Sudor del Cielo", de Plinio, a partir de dos posibles orígenes, atmosférico y terrestre.

Con las propias palabras del autor, he querido comenzar esta semblanza del Prof. Sánchez de la Cuesta, porque desde una perspectiva de más de 40 años puede adelantar, como un breve bosquejo, la fuerte personalidad de quien fue mi maestro, un hombre, a caballo entre la Ilustración y el Humanismo, poseedor de saberes enciclopédicos, que quiso transmitir generosamente a sus discípulos, aunque, en mi caso, con escaso provecho.

Podría cumplir perfectamente el difícil encargo que, benévolamente, me ha hecho el Prof. D. Antonio García García, recurriendo a la hábil estrategia de recitar los muchos méritos de D. Gabriel, reseñando su notable producción bibliográfica pero, en tal caso, no me haría justicia a mi mismo porque, al hablar de él, mi pluma se moja de sensaciones muy diversas, en las que admiración, respeto, cariño, afecto, surgen a borbotones, impregnando las hojas blancas. A D. Gabriel le he admirado como profesor, venerado como maestro, querido como padre y, siempre, he tenido la seguridad de haber gozado de su afecto. Por todo eso, me resulta fácil y difícil, a la vez, comentar cosas suyas, sin que todos esos sentimientos estén presentes.

El breve preámbulo de este artículo debe indicar, al lector menos avisado, que el profesor Sánchez de la Cuesta era poseedor de virtudes egregias, entre las que destacaría su curiosidad por el mundo que le rodeaba, que le llevó a escudriñar todos sus recovecos y a comprender y justificar las conductas y reacciones de las personas, incluso las anómalas.

Su "Discurso del Buen Comer Andaluz", antes aludido, es un adelantado científico -al par que deleitoso- de las recomendaciones dietéticas hoy tan de actualidad. Y estamos hablando del año 1960, de la dieta mediterránea y de la vida sana, recomendaciones que hace poco más de 10 años empezaron a tomar carta de naturaleza en las actitudes de los cardiólogos.

*Si quieres vivir sano
Hazte viejo temprano*

es un refrán extraído del libro de Iván Sorapán de Rieros sobre "Medicina española en proverbios vulgares", editado en 1616, una de las joyas de la Biblioteca personal de D. Gabriel, y que alude a una "prudente restricción de actividades a cierta edad", porque... los trabajos "en tensión" esquilman -en palabras de D. Gabriel- el caudal de vida. (*)

A D. Gabriel hay que conocerlo en los cuatro aspectos humanos, el de hombre y maestro, el universitario y académico, el médico e investigador y el historiador y humanista, que desarrollaré a continuación. En todos ellos tuvo una actividad destacada.

(*) Sólo 6 años antes, Hans Selye había publicado "The stress of life"

Sevillano de nacimiento y granadino de formación, nació D. Gabriel el 1 de septiembre de 1907, licenciándose en esta Universidad en 1928, con Premio Extraordinario, dedicándose a la Terapéutica desde sus primeros pasos profesionales, bajo la dirección de D. Teófilo Hernando



Foto 1 | El Prof. Gabriel Sánchez de la Cuesta

HOMBRE Y MAESTRO

Considerado como hombre, fue un padre de familia ejemplar. A su lado, lógicamente, una gran mujer, su esposa M^a Teresa y, con ellos, sus siete hijos. Uno sólo varón, continuador de su estirpe fármaco-terapéutica y, asimismo, portador de similares virtudes, aprendidas desde la cuna y heredadas del padre y del abuelo, Felipe Sánchez de la Cuesta y Navarro, Intendente General del Ejército español, que las supo inculcar a su hijo Gabriel, quien le correspondió con una excelente biografía, editada en 1938, titulada *El General Español, D. Felipe Sánchez de la Cuesta y Navarro*. Y además, dedicó a su memoria el libro *Galileo y la Ciencia* (1953), calificándole de *"Gran español de espíritu universal"* y, aprovechando la coyuntura, también a su hijo, de corta edad, con estas bellas palabras que fueron su primera lección de maestro y padre: *"A Felipe Sánchez de la Cuesta y Alarcón, para exigirle que, sin olvido de sus deberes universales, sea siempre un buen español"*.

Sevillano de nacimiento y granadino de formación, nació D. Gabriel el 1 de septiembre de 1907, licenciándose en esta Universidad en 1928, con Premio Extraordinario, dedicándose a la Terapéutica desde sus primeros pasos profesionales, bajo la dirección de D. Teófilo Hernando, de quien hizo una hermosa semblanza Pedro Sánchez, en el primer número de esta revista. En 1933 lee su Tesis Doctoral sobre cardiotónicos, en la Universidad Central y, en 1936, consigue la Cátedra de Terapéutica Clínica General y Farmacología de la Universidad de Sevilla, de la que había

sido nombrado Profesor Auxiliar en 1930.

He denominado conjuntamente **"hombre y maestro"**, porque es difícil separar estos dos rasgos de D. Gabriel, ya que los que fuimos sus discípulos recibimos unas enseñanzas similares a las de su propia familia. De hecho, incluso convivimos con ella, en numerosas ocasiones, y las relaciones de hijos y discípulos con él fueron parecidas y siempre presididas por el afecto. Creo que un maestro se distingue más por el ejemplo del **"saber estar"**, que por la transmisión de conocimientos, sin que este criterio mío suponga desdoro de la segunda parte, sino todo lo contrario, porque conocía la disciplina a fondo, la explicaba con donosura, tras un profundo análisis clínico, y supo inculcar en todos nosotros el valor de la Terapéutica, requisito final del acto médico y, como cardiólogo profesional que era, a cumplir con los clásicos principios éticos del médico, **sanar, aliviar, y consolar**. Y todo, dentro de una gran afabilidad y corrección, que era una constante, ostensible en su trato personal con cualquiera, incluso para reconvenir. Nunca le conocí un mal modo y sí, constantemente, una actitud bondadosa y comprensiva, que derrochaba, sobre todo, con sus alumnos y discípulos, de la que pude disfrutar en esas dos categorías discentes.

Podría extenderme en más consideraciones y vivencias personales, pero alargaría en exceso estos apuntes, en detrimento de las demás facetas. Sin embargo, no querría olvidar, en esta primera parte, dos aspectos. El acendrado catolicismo de mi biografiado, que no fue óbice para que respetase, absolutamente, otras creencias de su "gente". De hecho, sabedor, como su propio maestro D. Teófilo, de los demonios familiares de los españoles, en su cátedra **la única prohibición que existía** era la de hablar de política y de religión. Cuando D. Teófilo regresó a España, tras su exilio, los discípulos de D. Gabriel que viajábamos a Madrid por cualquier motivo, teníamos que personarnos en casa de su maestro para entregarle, de su parte, una caja de yemas de S. Leandro, que D. Teófilo apreciaba especialmente. Es una muestra más, y una preciosa enseñanza que recibíamos, del respeto y el cariño que se deben a los padres y maestros y de la tolerancia con las ideologías, un rasgo personal que cumplió a rajatabla, incluso en momentos poco correctos, políticamente hablando, no sólo con Hernando, sino con sus dos inmediatos antecesores en la cátedra y, de todos - D. José Moreno Fernández (1868-1869), D. José Teodoro Muñoz de las Cajigas (1869-1904), D. José Roquero Martínez (1904-1922), D. Emilio Muñoz-Rivero del



Foto 2 | Inauguración de la Escuela Profesional de Farmacología Clínica (1971).

Los hitos más importantes de su vocación universitaria fueron la creación del Instituto de Terapéutica, en 1963, y la de la Escuela Profesional de Farmacología Clínica, en 1971

Olmo (1922-1935) y D. Rafael Méndez Martínez (1935)- tenía, en su despacho universitario, sus fotografías enmarcadas en la pared.

Y, también, su andalucismo de corazón, practicante y evocador, integrado en una universalidad sin fronteras, concretado en un pensamiento personal que, más de una vez, y en ocasiones incluso solemnes, no se recataba de ejercer, diciendo que **"el hombre que lleve a Andalucía entera dentro de su ser seguro y mantengo que no tiene que envidiar a nadie"** (Discurso de contestación en la recepción de D. Juan Jiménez-Castellanos en la Real Academia de la Medicina de Sevilla, 1966). Marañón, con quien mutuamente se profesaban una gran amistad, dijo de D. Gabriel en el prólogo al libro **Galileo y la Ciencia: "es un maestro lleno de probidad y de entusiasmo por el saber, fino experto en la ciencia moderna y en la antigua, habitante de la gran Sevilla, y en Sevilla de la calle Fabiola"**.

UNIVERSITARIO Y ACADÉMICO

D. Gabriel fue un universitario ejemplar. La docencia era, para él, una necesidad ineludible.

Al estallar nuestra incivil guerra, en la que fue movilizado y, por su doble condición de catedrático y cardiólogo, promovido a capitán y a director de un hospital de vanguardia, encontró tiempo para desarrollar en Cabra (Córdoba) unas sesiones clínicas, a las que acudían los médicos de la zona y fueron el germen

de organizaciones profesionales de Andalucía, que alcanzaron, después, un gran prestigio. Con posterioridad, logró el acercamiento de los cardiólogos andaluces y el desarrollo de Congresos Regionales, como complementos de los Nacionales de Cardiología.

No obstante, la Terapéutica y su base, la Farmacología, estuvieron siempre presentes en su cátedra, en la que impartía, además, por acumulación, Terapéutica Clínica hasta su supresión, en 1949, y Terapéutica Física e Historia de la Medicina hasta 1953.

A mi entender, sin embargo, los hitos más importantes de su vocación universitaria fueron la creación del Instituto de Terapéutica, en 1963, y la de la Escuela Profesional de Farmacología Clínica, en 1971. Este último acto tuvo una gran repercusión nacional y, personalmente, me cupo el honor de ostentar un nombramiento rectoral de profesor especial de ella.

A su inauguración fueron convocados, en su totalidad, los catedráticos y profesores agregados, felizmente entre nosotros muchos de ellos, bajo la presidencia de D. Teófilo Hernando (*fotografía 2*). Creo que todos los supervivientes conservamos un buen recuerdo de aquel acontecimiento, tanto a nivel científico, como lúdico, por las gentiles atenciones recibidas, en cuyo papel de anfitrión, D. Gabriel estuvo insuperable, y fui testigo de lo que disfruté viendo, sobre todo, lo feliz que hizo a D. Teófilo, cuando fue nombrado, a propuesta suya, Patriarca de la Medicina Española y, cuando en su domicilio y en una inolvidable velada, se "hermana-

El Primer Congreso Mundial de Academias de Medicina, en 1977, del que fue Presidente, fue otro de sus notables éxitos académicos. Ocupó, además, uno de los seis sillones de la Real Academia Española de la Lengua destinados a Andalucía y fue correspondiente de las Reales Nacionales de Medicina y de Historia

ron", jubilosamente, Antonio Mairena, el maestro de los "cantaos" de flamenco y D. Teófilo, el maestro de todos los médicos, en feliz coyunda, ideada sobre la marcha, por Rafael Belmonte, otro de los discípulos de D. Gabriel.

En 1949 ingresó como Académico de Número en la Real de Medicina de Sevilla (tres años después en la Real de Buenas Letras, donde fue nombrado Académico Preeminente) y su labor allí se extendió hasta su fallecimiento, el 31 de diciembre de 1982, como Presidente de la primera, en cuyo mandato se consiguió, merced a sus gestiones, el traslado a su sede actual, un hermoso edificio de la calle Abades, en pleno Barrio de Santa Cruz, donde otro de sus colaboradores, Rafael Martínez Domínguez, ocupa el cargo de Secretario Perpetuo.

El Primer Congreso Mundial de Academias de Medicina, en 1977, del que fue Presidente, fue otro de sus notables éxitos académicos. Ocupó, además, uno de los seis sillones de la Real Academia Española de la Lengua destinados a Andalucía y fue correspondiente de las Reales Nacionales de Medicina y de Historia.

Debe destacarse que D. Gabriel fue elegido Presidente de la Institución en 1973 y reelegido, sucesivamente, en 1977 y 1981 (esta vez por aclamación), siendo digno de mencionar el hecho de que en las votaciones anteriores, sólo hubo un voto en blanco (lógicamente el suyo).

Su labor en la Academia ha de calificarse de ingente y remito al lector interesado a consultarla en el discurso que, con el título "Inquiridion Académico del Excmo. Sr. D. Gabriel Sánchez de la Cuesta Gutiérrez", pronunció el Secretario General, Eloy Domínguez Rodiño y Domínguez-Adame, en la Sesión Necrológica que, en su memoria, organizó la Academia el día de San Gabriel, 24 de marzo, de 1983, con la participación de importantes personalidades del mundo académico y universitario.

En su homenaje se descubrió una lápida conmemorativa a la entrada del Salón de Actos que dice así:



Esta sesión necrológica fue precedida por otra, de similar enjundia, organizada por la Facultad de Medicina, presidida por el Rector D. Guillermo Jiménez, y seguida por una más, en la Real Academia Sevillana de Buenas Letras, cuya convocatoria reza "Sesión Necrológica en memoria del académico preeminente Prof. Dr. D. Gabriel Sánchez de la Cuesta", donde ocuparon la tribuna de disertadores, su discípulo Rodrigo Tallón, que hizo la introducción y sus buenos amigos y catedráticos, José Guerrero Lovillo, Sebastián García Díaz y Francisco Morales Padrón, que glosaron, respectivamente, sus dotes de amistad y humanismo en los libros, su labor como universitario y su actividad como académico. Imposible matizar las expresiones laudatorias que se vertieron allí. No obstante, por lo que tienen de aportación a la grandeza humana, a nivel universitario, de D. Gabriel, reproduzco fielmente unos párrafos del discurso de García Díaz, que rememora los complicados años 70 de la Universidad y que, en referencia a D. Gabriel, dice así:

"Tan clara y transparente era ésta su actitud de entrega, que los turbulentos años de los primeros 70 en que la acción estudiantil estaba pesadamente cargada de intencionalidad política, al no tener ésta otro cauce de manifestarse que los Claustros Universitarios, llevaron a la burla, el menosprecio y el escarnio de algunos profesores concretos, que eran zaheridos injustamente con pintadas, carteles y pliegos de multicopista. Jamás ni la figura ni las palabras de D. Gabriel fueron ironizadas, caricaturizadas por estos piquetes de acción que se detenían perplejos ante un respeto instintivo."

Desafortunadamente, no pudo ver conseguida una ilusión académica, que expresó en la Primera reunión de las Academias Andaluzas y que reiteró, en 1966, ante el Ministro de Educación y Ciencia, D. Manuel Lora Tamayo, durante el acto solemne de la recepción como Académico del Prof. Jiménez-Castellanos. La idea era la creación del Instituto de Andalucía, como institución integradora de todas las Academias andaluzas y tuvo una cordial acogida por el Ministro, excelente amigo personal de D. Gabriel. Tras el Congreso de Academias Andaluzas de Granada, en 1979, se actualizó, de nuevo, la idea y en el Congreso de Córdoba, dos años después, se dio forma jurídica al Consejo Coordinador de las Reales Academias de Andalucía, cuya constitución tuvo lugar en Córdoba, seis meses antes de su fallecimiento. Finalmente, hace poco más de dos años, es ya una realidad, en el Palacio Ducal de Osuna, la sede del Instituto, como filial del Instituto de España, siendo una victoria póstuma de D. Gabriel que, como la de El Cid, contribuye a coronar su grandeza académica.

Como investigador me gustaría citar, fundamentalmente, su tremenda inquietud por los problemas terapéuticos, vinculados, sobre todo, a su especialización cardiovascular, nacida de su estancia en Bruselas (1931-1933) con el Prof. de Farmacodinámica Edgard Zunz, discípulo de otro grande de la Farmacología, Ostwald Schmiedeberg, maestro de Hernando y, a su vez, discípulo de Rudolf Buchheim, fundador de la Farmacología experimental

Los servicios prestados por mi maestro a la Academia son numerosísimos y omito su simple reseña, porque podría llegar a ser reiterativo, pero no puedo dejar de citar el último, lo que podría considerarse como su testamento académico, dictado a una de sus hijas, veinticuatro horas antes de su muerte, por incapacidad física, aunque en plena lucidez mental. El escrito, dirigido al Vice-Presidente y después Presidente, D. Juan Jiménez Castellanos, dice así:

"Resuelvo dejar a los cuidados y pericias probadas en el Excmo. Sr. Vice-Presidente, la plena función supletoria de mí, en la Presidencia de esta Real Academia de Medicina de Sevilla, a causa de importante enfermedad que me aqueja", terminando con las siguientes palabras: **"Espero con el natural deseo, mi reposición para volver al trabajo activo en la Corporación a la que tanto me debo"**.

Sus pensamientos últimos dedicados a la Institución que tanto quiso son una prueba de lo mucho que la amó.

MÉDICO E INVESTIGADOR

En su especialidad de Cardiología adquirió un excelente prestigio y su consulta particular, en la que colaboramos con él bastantes de sus discípulos, era un modelo de aproximación humana a sus pacientes. Merece la pena recordar un pensamiento de D. Gregorio Marañón, otro grande de nuestra Medicina y gran amigo suyo, como he comentado antes, al considerar que el mejor invento de la misma era la **silla**, en la que el médico se sentaba junto a su paciente, para conseguir esa aura de confianza con él, que le unía al profesional y era un primer paso para conseguir la curación o, en su defecto, el consuelo. Las similitudes humanas entre Marañón y D. Gabriel serán recordadas más adelante, otra vez.

Como investigador me gustaría citar, fundamentalmente, su tremenda inquietud por los problemas terapéuticos, vinculados, sobre todo, a su especialización cardiovascular, nacida de su estancia en Bruselas (1931-1933) con el Prof. de Farmacodinámica Edgard Zunz, discípulo de otro grande de la Farmacología, Ostwald Schmiedeberg, maestro de Hernando y, a su vez, discípulo de Rudolf Buchheim, fundador de la Farmacología experimental. De esta forma la línea genealógica profesional de D. Gabriel se hunde en los fundamentos de la Farmacología. Algunas conclusiones de su tesis doctoral sobre cardiotónicos fueron asumidas

por el Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones.

Partiendo de hipótesis personales, ornadas de su espíritu ilustrado, abordó el problema de la arteriosclerosis, a todos sus niveles, parietales y humorales. Sus escritos científicos, que están esperando un análisis actualizado, se ajustan a lo que Marañón consideraba como un **"punto de partida que, ya sólo con ser eso, es bastante para no arrepentirse de haberlo escrito"**.

En esta tarea de investigador me gustaría destacar dos aspectos entre los muchos que abordó en el área de la arteriosclerosis. Con la colaboración de otro de sus discípulos, Rodrigo Tallón Cantero, se aproximó al estudio del espectro lipídico, adivinando la existencia de dos colesteroles, uno "bueno" y otro "malo", en gran parte dependientes del metabolismo endógeno del mismo, en sus fases anaerobia y aerobia y del ciclo colánico respecto al exógeno, postulando la **posibilidad de la existencia de más de una línea genealógica**. Es una delicia leer sus hipótesis en su aportación a la terapéutica de las liparteriosis. Insisto en que falta una Tesis Doctoral que examine, en profundidad, sus definiciones, como lipodiálisis, lipopexia, liposíntesis, lipomovilización y lipólisis y sus esquemas comparados entre el enfermo liparterioso y el individuo normal.

No quiero dejar de transcribir el esquema terminológico establecido por D. Gabriel, para clasificar lo que él denominó degeneraciones arteriales o arteriosis.

El segundo aspecto, en esta faceta de investigador, que no puedo olvidar, es el desarrollo de ensayos clínicos en voluntarios sanos sometidos a sobrecargas grasas, haciendo pruebas cruzadas ("cross-over") individuales, determinando los distintos tipos de lipoproteínas, tras la ingesta de 50 gr. de mantequilla de vaca y de otros 50 gr. de aceite de oliva y obteniendo un índice de riesgo aterogénico, al que denominó índice T, inicial del apellido del discípulo antes aludido (Tallón), un ejemplo más de la calidad humana del maestro.

Estos ensayos clínicos, previo consentimiento informado, fueron efectuados a finales de los años 50, cuando aún no existía reglamentación oficial. La inquietud por los lípidos y por el valor cardiosaludable del aceite de oliva fue una constante investigadora en D. Gabriel, que transmitió a su hijo, cuya Tesis Doctoral realizada en Barcelona, bajo su dirección, en el Instituto de Medicina Experimental Boehringer Ingelheim, que dirigía el Dr. Carvajal Cobano (otro discípulo de D. Gabriel, recientemente fallecido) y que versó sobre el comportamiento lipídico en el animal sometido a sobrecargas

La Sociedad Española de Cardiología le encomendó la Conferencia Plenaria del III Congreso Hispano-Portugués, celebrado en Santander en 1959

grasas diversas, fue galardonada con Premio extraordinario. En la *fotografía 3* aparecen, con el doctorando, los profesores D. Teófilo y D. Gabriel con miembros del Instituto (Drs. Carvajal, Navas, Monfort, Alemany y el que suscribe), en una memorable visita al centro, del primero.

Para finalizar este apartado de médico e investigador me gustaría comentar que la Sociedad Española de Cardiología le encomendó la Conferencia Plenaria del III Congreso Hispano-Portugués, celebrado en Santander en 1959, desarrollando, en colaboración con Rodrigo Tallón, Rafael Belmonte y el excelente farmacólogo, prematuramente desaparecido (1992) Vicente Martínez de Carvajal, la Ponencia "**Bases terapéuticas de la cardiopatía reumática**", en la que, superando las tremendas dificultades de la época, los cuatro trabajaron de una forma admirable durante los tres años que duró la preparación de la misma. Como ejemplo de los esfuerzos que hubo que resolver cabe citar el montaje de la titulación de las antiestreptolisinas, utilizando, diariamente, músculo cardíaco de animales recién sacrificados en el Matadero Municipal de Sevilla y cepas del estreptococo S-84 procedentes de Dinamarca, conseguidas gracias a gestiones personales de D. Gabriel, siendo su Servicio Hospitalario el segundo en España (después de FOZ, de Barcelona) en fabricar estreptolisina, que, además de servir para la Ponencia, se introdujo en Andalucía y sirvió para ayudar a la revisión de niños en edad escolar con sospe-



Foto 3 | D. Gabriel y D. Teófilo Hernando con miembros del Instituto de Medicina Experimental Boehringer Ingelheim

cha de fiebre reumática. Las 10 conclusiones de la Ponencia siguen constituyendo unas bases firmes para combatir la cardiopatía reumática, desde todas sus aproximaciones, científicas, preventivas, terapéuticas, sociales y políticas. Son las siguientes:

1. Organizar y mantener una propaganda orientada a impresionar a la Sociedad en cuanto a los peligros de la C.R. y a difundir el conocimiento de las posibilidades y modo de evitarlos
2. Encarecer al médico de familia, al de la escuela y al de la empresa la vigilancia especial de los individuos predispuestos
3. Extremar la profilaxis en los momentos epidémicos y durante la permanencia de las colectividades en zonas ambientalmente desfavorables
4. Tratar intensa y precozmente toda afección oro-faríngea estreptocócica, sobre todo en los niños y en los predispuestos
5. Aparecido un brote, hacer tratamiento antiinflamatorio precoz
6. Apagado el brote, seguir durante un mínimo de cinco años una protección penicilínica
7. Convertir algunos Sanatorios Antituberculosos en Casas para Convalecientes Reumáticos
8. Crear un Comité unificador de criterios de tratamiento y de estadística
9. Dar la máxima efectividad a la asistencia social al cardíaco, y
10. Fomentar la investigación científica de los temas esbozados en esta Ponencia.

HUMANISTA E HISTORIADOR

Para el Dr. Antonio Castillo-Ojugas, el Humanismo, en el sentido clásico, es una **cultura que significa aprender disfrutando y, a través del conocimiento, gozar con la música, la poesía, la escultura, la literatura, la pintura y cualquier otra manifestación artística.**

Parecería que el admirado colega estuviera pensando en D. Gabriel al escribir este pensamiento, leído por mí hace poco, en algunas de las muchas páginas culturales que de él he tenido en mis manos.

En los apartados ya descritos de la semblanza del maestro se dibuja el perfil de D. Gabriel. Su afán por aprender (según él mismo declaraba, constantemente, hasta aprendía de sus discípulos, ¡qué ironía!) le llevaba a agotar muchas horas del día y gran parte de la noche, inmerso en la lectura y en la elaboración de sus fichas bibliográficas. Su andalucismo, ya referido,

En todos los aspectos que señala Castillo-Ojugas, el Humanismo estaba presente en cualesquiera actividades de D. Gabriel, ya sea en la Universidad, en la Academia, en la casa o en la calle

unido a su ingenio y fino humor, siempre presente en todas sus actividades, le puso como meta llegar en su Tesis Doctoral a un apéndice bibliográfico de 1000 citas, ni una más, ni una menos, circunstancia que, al parecer, fue objeto de crítica en uno de los ejercicios de su oposición a cátedra.

En mi opinión, el Humanismo de mi maestro fue claramente socrático, que no concibe el saber egoísta, sino que se entrega a la educación de sus discípulos y conciudadanos, considerando a la naturaleza humana como punto de partida de las ideas universales, concediendo legitimidad a la Ciencia y apartándose del relativismo, y, según el concepto renacentista, su visión del mundo es **más humana y generosa** y se hace presente en todos los terrenos, especialmente en la enseñanza, cuyo método, basado en la ironía y la mayéutica, es decididamente socrático. Me llevaría muy lejos analizar con detenimiento esa actitud filosófica de D. Gabriel, en todas sus manifestaciones personales y familiares, como lo hizo Guerrero Lovillo en la Sesión necrológica que le dedicó la Real Academia de Buenas Letras y de Buenas Artes, de Sevilla, en 1983.

En lo que concierne a la literatura, la Biblioteca de D. Gabriel, formada despaciosamente, libro a libro, adquiridos, con delectación de bibliófilo, en muchísimos lugares de España y fuera de ella, era, junto a la de su maestro D. Teófilo, de las primeras particulares de nuestro país. En ella, figura grabada la siguiente inscripción, en letras doradas:

*“Preciosa prenda es la de la amistad,
pero por sabio,
generoso y leal el libro
destaca como mejor amigo”*

Una gran parte de las figuras que ilustran su variado catálogo de libros procede de los existentes en su propia colección.

Era notoria su afición a la música, asiduo asistente a conciertos de clásica y muy conocido su cultivo espiritual cristiano, exteriorizado, por ejemplo, en la asistencia, todas las Semanas Santas sevillanas, a la audición del *Miserere* de Hilarión Eslava, en la Catedral hispalense.

Disfrutaba con la poesía, mucho más porque a su lado tenía a una delicada poetisa, su culta esposa, M^a Teresa Alarcón de la Lastra, que puso un broche de oro poético al libro biográfico de su padre.

Respecto a la pintura, disponía de una pinacoteca personal, con retratos familiares encar-

gados a destacados artistas, y otros valiosos cuadros que ornaban diferentes estancias de su domicilio. En su finca de olivar del término de Algarinejos (Granada), hizo reconstruir una antigua edificación árabe, prácticamente derruida, cuya genealogía investigó hasta descubrir que eran los restos de una remota alquería, llamada "Alquería del müslim". Hoy, rediviva, es un bello ornato del lugar.

En todos los aspectos que señala Castillo-Ojugas, el Humanismo estaba presente en cualesquiera actividades de D. Gabriel, ya sea en la Universidad, en la Academia, en la casa o en la calle.

Pero el fruto sobresaliente y vivo de ese humanismo trascendente se encuentra en sus libros, que lo catalogan como un fino escritor, un documentado historiador y un osado polemista ante los poderosos en defensa de principios inmutables de justicia.

En sus libros "**Origen y Evolución de las ideas terapéuticas**" (1951), prologado por D. Teófilo y "**Galileo y la Ciencia**", por Marañón (1953), demuestra su galanura literaria y su capacidad de historiador de la Ciencia. Ambos son de especial interés para los amantes de la buena prosa y para los intelectuales devotos de la Historia de la Medicina y de la Ciencia. Un tercer libro, "**Momentos estelares de la Medicina Sevillana**" que, extractado para la ocasión, constituyó el Discurso leído en la apertura del Curso Académico de 1967-68, en la Universidad de Sevilla, constituye un homenaje personal a grandes personajes de la historia que dejaron huella imperecedera en la ilustre capital andaluza, con especial énfasis en aspectos y situaciones médico-farmacológicas. La simple enumeración de sus 14 capítulos y un colofón puede dar una cabal idea de la erudición de D. Gabriel. Helos aquí: 1. Exordio; 2. Cordius Symphorus; 3. San Isidoro de Sevilla; 4. Moslama, Abulcasis, Abenzoar, Aberroes; 5. Alfonso X el Sabio; 6. Juan de Aviñón; 7. El físico de Palos; 8. El Marqués de Tarifa; 9. Nicolás Monardes y Alfaro; 10. La primera Facultad de Medicina; 11. Bartolomé Hidalgo de Agüero; 12. Miguel de Mañara; 13. La Regia Sociedad de Medicina; 14. Federico Rubio y Gali; 15. Colofón.

Refiriéndome a la Historia de la Medicina, disciplina que, como he apuntado en el apartado Académico, desempeñó acumulada y de la que fue Prof. Adjunto otro de sus discípulos, Felipe Martínez, destacado digestólogo, el pensamiento humanista de D. Gabriel estuvo presente tanto **a nivel lectivo, como en los textos escritos**. Como también lo estuvo, de forma notable, en la creación académica de los denominados

"**Miembros de Erudición**", para incorporar a la Corporación a personalidades dotadas de altos valores humanísticos e intelectuales, ajenas al cultivo científico del resto de los numerarios.

Sinsabores, como a lo largo de la historia de la Humanidad tantos han padecido los humanistas y, en gran parte, los ilustrados católicos, los tuvo D. Gabriel. Recuerdo, al respecto, su obra "**Mi leve heterodoxia**" (1952), que le costó algunos, en el enfrentamiento con el Arzobispo de Sevilla, Cardenal Segura, planteando un tema, tan escabroso en aquel momento y polémico, todavía hoy, como el control del embarazo, y su libro "**Dos reyes enfermos del corazón. Los Conquistadores de Sevilla**" (1948), estudio de telediagnóstico del cuerpo momificado (incorrupto para el cardenal) de San Fernando, y de su hijo Alfonso el Sabio. Sus meditaciones, para explicar científicamente el hecho bíblico de la batalla de Gabaón, donde Josué invocó a Dios para detener el Sol y tener más tiempo para obtener la victoria, así como el acontecimiento similar de Fernando III, el Santo, implorando a la "Virgen de las Batallas" "*¡Señora, detén tu día!*", en cuyo recordatorio se erigió un templo cerca de Sevilla, con la advocación Nuestra Señora de Tentudía, formaron, también, parte de la polémica con el Cardenal. ¿No recuerda en gran parte y, salvando las distancias y el desenlace, el caso de otro humanista español, Miguel Servet? ¿Y no está en la línea del sufrido por otro gran humanista español, coetáneo de D. Gabriel, Salvador de Madariaga (fallecido en 1978), liberal antiespañol, para las derechas y burgués elitista, para las izquierdas y, en realidad, europeísta ilustrado, según Cárcel, anatemizado por los bolivarianos cuando publicó su biografía de Simón Bolívar, según cuenta Fernández-Armesto?

El socratismo y la independencia política de D. Gabriel están presentes en sus obras y en sus actividades profesionales y literarias, como la biografía de Juan Muñoz Peralta, vigilado y perseguido por la Inquisición de Sevilla, o como la de Federico Rubio (1949) en su discurso de Ingreso en la Real Academia titulado "**Ideario y grandeza de D. Federico Rubio**", brillante cirujano de Cádiz, revolucionario político, republicano y anticlerical, de finales de XIX, precursor de D. Gabriel en la fundación de un **Instituto de Terapéutica**, el de Terapéutica Operatoria, en 1880, en el Hospital de la Princesa, dedicado a la enseñanza de las especialidades quirúrgicas. O, como Profesor Adjunto, colaborando en la cátedra de Farmacología con Muñoz Rivero, el primer alcalde republicano de Sevilla, en 1931. O bien, como destacó el Prof. Francisco Guerra Pérez,

catedrático de Historia de la Medicina, en su discurso homenaje de la Sesión necrológica dedicada a D. Gabriel en la Real Academia de Medicina, en 1983, en sus cartas con Fidel Fernández, publicadas en 1943, discutiendo los orígenes del nacionalismo andaluz. O, asimismo, en su enfrentamiento con las autoridades civiles y militares de Sevilla, en 1950, para defender, con firmeza, la decisión de la Real Academia Sevillana de nombrar académico correspondiente a un exiliado republicano.

Y que decir de su veneración por Hernando, el gran liberal del XX. Retrocedo al "Galileo y la Ciencia", al que Marañón denominó "*un oasis delicioso en el desierto de tantos libros apresurados, egoístas y de visión estrecha*", sólo para señalar algo que ha pasado desapercibido para los estudiosos de la historia médica: D. Gabriel hace una juiciosa deducción y atribuye al gran pensador renacentista la paternidad de la inyección endovenosa.

La última lección de D. Gabriel fue socrática pura, salvando las distancias entre las muy diferentes causas del fin de ambos.

Sócrates, mientras le llegaba la lenta muerte del veneno, descrita por Platón en el "**Fedón**", estaba rodeado de sus discípulos, dialogando con ellos y, usando de la ironía, presente siempre en su **método**, dijo a uno de ellos, que se lamentaba de verle morir inocente, *¿preferirías verme morir siendo culpable?*

D. Gabriel, rodeado de discípulos e hijos, fue fiel hasta el final a su vocación humanista y se aplicó, a sí mismo, el pensamiento socrático contenido en la "*teoría de las virtudes especiales*" del gran filósofo griego, que fuera su norma de conducta siempre:

"La fortaleza es la apreciación de los males aparentes, que no debemos temer, como la enfermedad y la muerte, y de los verdaderos males, que debemos evitar, como la ingratitud y la envidia. La justicia consiste en saber los que es lícito hacer u omitir, según las leyes divinas o humanas".

En la anagnórisis de la personalidad irreplicable de mi maestro, se podrían repetir palabras de otro clásico, Píndaro, para concluir, con justedad, su semblanza:

Feliz el mortal que, al llegar a los negros confines de la vida, lega a sus hijos una buena fama de sí mismo, que es el más precioso de los bienes. Su muerte es un dulce sueño.

D. Gabriel, rodeado de discípulos e hijos, fue fiel hasta el final a su vocación humanista y se aplicó, a sí mismo, el pensamiento socrático contenido en la "teoría de las virtudes especiales"

Buenas palabras para "El fármaco y la palabra"

Fernando A. Navarro

Estimado Director:

Soy farmacólogo clínico de formación, pero hace ya más de diez años que abandoné el ejercicio de la medicina para dedicarme profesionalmente al estudio y el cultivo del lenguaje médico. En la actualidad, entre otras cosas, dirijo la publicación electrónica *Panacea@: Boletín de Medicina y Traducción* (www.med-trad.org/panacea.html), primera dedicada de forma monográfica al lenguaje especializado de la medicina.

Es fácil imaginar, pues, el agrado con que leí el artículo "El fármaco y la palabra" de Antonio García¹, que inauguraba la sección del mismo nombre en el número de septiembre de *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, y me trajo a la memoria otro artículo anterior que, con el título de "Guidelines", publicó el mismo autor en *Jano* hace casi tres años².

La iniciativa "El fármaco y la palabra" es estu- penda, desde luego, y digna de todo elogio. Ahora bien, he leído atentamente las tres primeras entregas publicadas -en los números de septiembre del 2003, diciembre del 2003 y marzo del 2004-, y me preocupa el riesgo de que los cuatro gatos que en farmacología nos interesamos por el uso correcto del lenguaje y buscamos poner coto a la invasión de anglicismos estemos transmitiendo a nuestros colegas mensajes divergentes y, en ocasiones, antagónicos incluso.

Para evitarlo, me permito apuntar a *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* la posibilidad de crear un pequeño comité asesor de terminología encargado de repasar las nuevas incorporaciones a la lista de sugerencias de "El fármaco y la palabra" antes de su publicación definitiva. Una sección como ésta sólo podrá tener algún éxito si los lectores se convencen de que las recomendaciones ofrecidas son fiables al ciento por ciento. Si, por el contrario, en una lista sí y en otra también se deslizan erratas

graves, errores de concepto y patinazos de bulto, es lógico que los lectores terminen por desconfiar de todas las sugerencias terminológicas y hagan caso omiso de ellas.

En las tres primeras entregas de "El fármaco y la palabra" se han escapado, a mi modo de ver, algunos errores graves que un comité asesor hubiera podido detectar rápidamente. Comentaré sólo algunos a modo de ejemplo:

1. Citocinas y demás familia

No fue fácil convencer a la principal casa editorial española de revistas médicas, Doyma, de que diera preferencia en sus publicaciones a las formas terminadas en "-cina", frente a las angloides "-quina" y "-kina". En el año 2001, y en respuesta a una consulta planteada por el Comité de Redacción de la revista *Medicina Clínica*³, expuse ya con detalle los motivos que justificaban tal preferencia, y a dicha publicación remito al lector interesado. Entre farmacólogos, sin embargo, no estaría de más recordar el riesgo grave de confusión que tendríamos en español si, siguiendo las recomendaciones de la primera entrega de "El fármaco y la palabra", tradujésemos por "quinina" tanto el inglés *kinin* como el inglés *quinine*.

Cierto es que Baños y Guardiola⁴ se encargaron rápidamente de poner las cosas en su sitio, pero es una lástima que "El fármaco y la palabra" pierda eficacia cuando en un número recomienda una cosa y en el siguiente recomienda todo lo contrario. Lo escrito, además, escrito queda, y muchos internautas seguirán llegando, a través de Google u otros buscadores, a la página 83 del volumen 1 de *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, donde, aún hoy, se sigue afirmando que "citoquinas" es correcto y "citocinas" es incorrecto, cuando la mayor parte de los especialistas del lenguaje médico opinan justamente lo contrario.

Fernando A. Navarro
Farmacólogo clínico y traductor médico. Cabrerizos (Salamanca).

Comité Asesor:
Jesús Florez Beledo
Fernando A. Navarro
Josep E. Baños

Correspondencia de la sección:
Antonio G. García
Instituto Teófilo Hernando.
Facultad de Medicina,
UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo 4.
28029 Madrid
correo-e: agg@uam.es

2. Aleatorizar

Resulta cuanto menos chocante leer, en la segunda entrega de la serie, que "aleatorizado no existe, pues tampoco existe aleatorizar"⁵. Y ello sólo, según parece, porque tales términos no están recogidos en el *Diccionario* de la Real Academia Española (DRAE)⁶.

Como he comentado en otra parte⁷, es realmente llamativa la tendencia de los médicos españoles a admitir como único criterio válido para su lenguaje especializado -que cuenta con veinticinco siglos de historia a sus espaldas- las decisiones de la Real Academia Española.

En el caso que nos ocupa, parece no concedérsele la mínima importancia al uso: una búsqueda efectuada en Google, por ejemplo, ofrecía a finales de abril más de 16.000 páginas en español con "aleatorizar" o alguno de sus derivados. Es cierto, sí, que estos vocablos no están recogidos en diccionarios generales como el DRAE o el Moliner; pero es que no parece admisible que un médico especialista se limite a buscar los tecnicismos de su especialidad en diccionarios generales. No es difícil documentar el verbo "aleatorizar" (o el sustantivo "aleatorización") en obras lexicográficas de nuestra especialidad; sin necesidad de rebuscar mucho, encuentro, sólo en las estanterías de mi despacho, más de una docena de obras que recomiendan su uso como alternativa española válida para evitar el anglicismo "randomizar"⁸⁻²⁰. ¿Sólo existe lo que aparece en los diccionarios generales? ¿Qué tienen de malo los diccionarios y glosarios especializados?

Pero es que, además, parece olvidarse asimismo el hecho, crucial, de que "aleatorizar" está correctamente formado por un mecanismo neológico de sufijación verbal muy utilizado en el español médico (p.ej.: pasteurizar, heparinizar, liofilizar, curarizar, hospitalizar, digitalizar, feminizar, inmovilizar, polarizar, etc.), y que tanto el adjetivo "aleatorio" como el sufijo verbal "izar" sí aparecen registrados en el diccionario académico. Al fin y al cabo, tampoco están en el DRAE palabras como "cansadísimo" (pero sí "cansado" e "-ísimo"), "librito" (pero sí "libro" e "-ito") ni "duodenectomía" (pero sí "duodeno" y "-ectomía"), y no por eso duda nadie de su existencia. La restricción del lenguaje médico a los límites estrictos del diccionario académico supondría tal empobrecimiento de nuestro lenguaje especializado que imposibilitaría de todo punto la comunicación científica en español: no están admitidos por la Real Academia Española -ni tienen por qué estarlo-, vocablos tan frecuentes en medicina como "profármaco", "feromona", "osteoblasto", "cápside", "tuberculostático", "pinocitosis", "olécranon", "ferropenia", "epoetina", "salpingitis",

"virión" u "osteosarcoma". De hecho, la última edición del diccionario académico⁶ contiene aproximadamente 85.000 entradas, mientras que el vocabulario médico actual debe de rondar, calculo, el medio millón de unidades léxicas.

3. Grave, fármaco y tolerabilidad

Como saben bien los traductores médicos, la traducción al español del inglés "severe" es compleja²¹, demasiado compleja como para reducirla a una recomendación simplista del tipo de "grave sí, severo no". No cabe duda de que "grave" traduce bien el sentido del inglés en expresiones como *severe leukemia*, pero esa solución no nos sirve para otros muchos casos, como *severe rash*, *severe dyspnea* o *severe nausea* (¿cómo podrían ser graves unas náuseas?), ni tampoco para la distinción, muy frecuente en investigación farmacológica, entre "*serious adverse event*" y "*severe adverse event*" (no podemos traducir ambos adjetivos ingleses por 'grave').

Puede entenderse mejor lo que quiero decir, me parece, con ejemplos reales, como los siete que reproduzco a continuación. Todos ellos pueden resolverse perfectamente en español sin necesidad de recurrir ni al anglicismo 'severo' ni a la traducción acrílica por 'grave':

- Itching is more severe at night in scabies* (en la sarna, el prurito es más intenso por la noche);
- A total of 358 women suffering from severe breast cancer were included in the study* (se incluyó en el estudio a 358 mujeres con cáncer de mama avanzado).
- My daughter sustained a severe blow on her elbow* (mi hija recibió un fuerte golpe en el codo).
- Have you ever had a severe disease?* (¿ha tenido usted alguna vez una enfermedad importante?).
- Polyuria is usually accompanied by severe thirst* (la poliuria suele acompañarse de polidipsia).
- He had a severe loss of blood* (perdió mucha sangre; tuvo una fuerte hemorragia).
- There is a severe food shortage* (hay gran escasez de alimentos).

Algo parecido cabe decir en relación con "fármaco sí, droga no". Por un lado, "droga" es traducción correcta del inglés *drug* en el campo de las toxicomanías; pero es que, además, la palabra inglesa *drug* puede ser también "medicamento", además de "fármaco". Sé que la mayoría de los médicos (y, por supuesto, también la población general) emplean los vocablos "fármaco" y "medicamento" como si fueran sinónimos, pero sería de desear que al menos los far-

macólogos distinguieran claramente entre "fármaco", como principio activo, y "medicamento", como producto farmacéutico.

Y problemas parecidos plantea la recomendación simplista "tolerabilidad sí, tolerancia no". En mi opinión, "tolerancia" es correcto como traducción del inglés *tolerance* en referencia al fenómeno, bien conocido en farmacología, de disminución gradual del efecto de una sustancia tras su administración repetida, de tal modo que es preciso aumentar la dosis para obtener un efecto como el inicial. Pero no lo es, por supuesto, como traducción del inglés *tolerance* en referencia a la capacidad de un fármaco para ser tolerado (es decir, la "tolerabilidad", como inversa de la toxicidad).

4. Lista de abreviaturas

En las dos listas de abreviaturas publicadas hasta la fecha^{22,23}, todas las abreviaciones se escriben sin puntos, cuando la mayor parte de los manuales de estilo recomiendan escribir sin punto sólo las siglas corrientes (p. ej.: "AEM") y los símbolos (p. ej.: "mg"), pero no las abreviaturas (p. ej.: "i.v.", "s.c.") ni los plurales por duplicación de siglas formadas a partir de dos iniciales (p. ej.: "EE.CC.", igual que escribimos "CC.OO." o "EE.UU."; esta última, por cierto, escrita con puntos en la misma lista dentro de la definición de "FDA", con lo que la incoherencia resalta más aún).

En el caso de "mg", además, el nombre correcto de esta unidad es "miligramo", voz llana, y no "milígramo" (igual que decimos "kilogramo" y no "kilógramo", o "microgramo" y no "micrógramo"). Sé bien, por supuesto, que la acentuación esdrújula "milígramo" es un error muy frecuente entre médicos -tal vez por influencia de "milímetro"-, pero ello no obsta para que resulte perjudicada la credibilidad de la sección "El fármaco y la palabra", con el consiguiente ries-

go de generar desconfianza entre los lectores.

En la segunda lista de abreviaturas²², por último, se incluye "cc" como símbolo recomendado para el centímetro cúbico, cuando según las normas del Sistema Internacional de Unidades debe ser "cm³".

* * *

En resumen, felicito a la dirección de *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* por su iniciativa de abrir en la revista un rincón dedicado al lenguaje médico, pero reitero mi consejo de nombrar un pequeño grupo asesor de su confianza que eche un vistazo a las nuevas recomendaciones antes de su publicación en la revista. Ésta, de hecho, cuenta ya con un comité asesor integrado por más de un centenar de farmacólogos y otros especialistas médicos. No debería revestir especial dificultad, me parece, encontrar entre ellos quien posea experiencia y conocimiento de los problemas que plantean la redacción científica en español y el lenguaje especializado de la medicina.

Porque, como he escrito recientemente: "En los dos últimos decenios [...] hemos asistido a la incorporación generalizada de asesores especializados en metodología estadística a las principales revistas médicas de todo el mundo, como consecuencia natural de la complejidad creciente de los métodos estadísticos utilizados en investigación biologicomédica; y parece llegada ya la hora de que se haga igual con el lenguaje especializado, de complejidad indudable. Son aún minoría las revistas médicas en español que cuentan en su consejo de asesores científicos con un especialista en lenguaje médico, pero habrá de darse este paso si queremos que, de aquí a unos años, la calidad de nuestras publicaciones especializadas no siga desmereciendo en comparación con las publicaciones en inglés."⁷

BIBLIOGRAFÍA

- García García A. El fármaco y la palabra. *Actual Farmacol Terap* 2003; 1: 81-83.
- García García A. "Guidelines". *Jano* 2001; 61: 984.
- Navarro FA. ¿Citocinas, citoquinas o citocinas? *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 316-318.
- Baños JE, Guardiola E. Citocina o citoquina, ¿cuál es la mejor traducción? *Actual Farmacol Terap* 2003; 1: 163-164.
- García García A. ¿Randomizar o aleatorizar? [nota del director] *Actual Farmacol Terap* 2003; 1: 163.
- Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española* (22.ª edición). Madrid: Espasa-Calpe, 2001.
- Navarro FA, Fuentes Arderiu X, Filgueira MC. Los bisfosfonatos, más allá de la RAE. *Rev Esp Enf Metab Óseas* (en imprenta).
- Sierra Bravo R. *Diccionario práctico de estadística*. Madrid: Paraninfo, 1991.
- Medicina Clínica. *Manual de estilo para publicaciones biomédicas*. Barcelona: Doyma, 1993.
- Tapia Granados J, Díez Roux AV, Nieto FJ: GLOEPI: glosario inglés-español de términos de epidemiología y estadística sanitaria. *Bol Ofic Sanit Panam* 1994; 117: 239-257.
- Puerta López-Cózar JL, Mauri Más A. Manual para la redacción, traducción y publicación de textos médicos. Barcelona: Masson, 1995.
- Navarro FA, Demarta N, Farina JC, Geri JP, Gasser M, Köhler M. Glossary of basic medical Statistics (E-F-D-I-S). *Lebende Sprachen* 1997; 42: 177-181; 1998; 43: 30-37 y 80-87.
- Bégaud B, Martín Arias LH. *Diccionario de farmacoeconomía*. Barcelona: Masson, 1997.
- Baños JE, Brotons C, Farré M. *Glosario de investigación clínica y epidemiología*. Monografías Dr. Antonio Esteve, n.º 23. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1998.
- Arias TD. *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso*. Washington: OPS, 1999.
- Navarro FA. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina*. Madrid: McGraw-Hill, 2000.
- Laurence DR, Carpenter J. *Diccionario de farmacología y temas afines* (traducido del inglés por A. Lorenzo Nieto y M. Comamala Lana). Monografías Dr Antonio Esteve n.º 27. Barcelona: Fundación Dr Antonio Esteve, 2000.
- Bosch F, Navarro FA, Baños JE: Es pot emprar el català en la recerca clínica de medicaments? (1). *Ann Med (Barc)* 2002; 85: 94-101.
- Sacristán JA, coord. Glosario de términos frecuentes usados en farmacoeconomía. www.farmacoeconomia.com/Glosarios/GLespanol.htm
- Orellana M. *Glosario internacional para el traductor*. Santiago de Chile: Universitaria, 2003.
- Navarro FA. 'Severe': el debate de nunca acabar. *Apuntes* 2004; 12(1): 16-18. www.spansig-apuntes.org/Translation/Index.html
- Anónimo. Abreviaturas más usadas. *Actual Farmacol Terap* 2003; 1: 165.
- Anónimo. Abreviaturas más usadas. *Actual Farmacol Terap* 2004; 2: 36.

Diccionario de términos farmacológicos y médicos



En esta sección iremos recogiendo paulatinamente la forma que consideramos más correcta de escribir los términos médicos, a fin de mantener los textos de AFT libres de anglicismos innecesarios. También intentaremos unificar criterios sobre los nombres de los fármacos, acogiéndonos a las normas sugeridas por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y

Consumo. *Envíenos sus sugerencias*. El lenguaje está vivo y, por tanto, es cambiante. A continuación damos una lista de términos, que iremos engrasando en futuros números de AFT, que consideramos correctos en base a las opiniones vertidas en artículos publicados en esta sección con anterioridad y contando con nuestro Comité Asesor (en paréntesis, acepciones incorrectas).

- ADN
- Aleatorio
- Aleatorizar
- Bradicinina (bradiquinina)
- Citocina (citoquina)
- Fármaco (en principio activo)
- Interleucina (interleuquina, interleukina)
- Investigación extramuros (outsourcing)
- Medicamento (producto farmacéutico)
- Tolerancia (disminución del efecto con la administración de dosis repetidas)
- Tolerabilidad (capacidad de un fármaco para ser tolerado)

Nota: Agradezco profundamente el excelente artículo del Dr.

Fernando A. Navarro, Buenas palabras para "El fármaco y la palabra" y también que haya aceptado formar parte del Comité Asesor que él mismo sugiere para esta sección. Me he tomado la libertad de incluir en ese Comité a los lectores de AFT que han contribuido con sus aportaciones a dinamizar "El fármaco y la palabra", profesores Jesús Flórez y Josep E. Baños. Espero que acepten esta "esperada" colaboración. El lenguaje está vivo y estoy seguro que escucharemos opiniones muy controvertidas y con enjundia. Envíennos las suyas.

Antonio García García
Director

Algunas acepciones en español de la controvertida palabra inglesa "severe"

- a) *Itching is more severe at night in scabies* (en la sarna, el prurito es más intenso por la noche);
- b) *A total of 358 women suffering from severe breast cancer were included in the study* (se incluyó en el estudio a 358 mujeres con cáncer de mama avanzado).
- c) *My daughter sustained a severe blow on her elbow* (mi hija recibió un fuerte golpe en el codo).
- d) *Have you ever had a severe disease?* (¿ha tenido usted alguna vez una enfermedad importante?).
- e) *Polyuria is usually accompanied by severe thirst* (la poliuria suele acompañarse de polidipsia).
- f) *He had a severe loss of blood* (perdió mucha sangre; tuvo una fuerte hemorragia).
- g) *There is a severe food shortage* (hay gran escasez de alimentos).

Abreviaturas más usadas

- **AEM:** Agencia Española del Medicamento
- **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio
- **cm³:** centímetro cúbico ó mililitro
- **EMEA:** "European Medicines Evaluation Agency" (Agencia Europea del Medicamento)
- **FDA:** "Food and Drug Administration" (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.)
- **iv:** intravenoso
- **d:** día
- **EE.CC.:** Ensayos Clínicos
- **g:** gramo
- **i.m.:** intramuscular
- **mg:** miligramo
- **mm:** milímetro
- **min:** minuto
- **%:** por cien
- **‰:** por mil
- **s:** segundo
- **s.c.:** subcutáneo
- **µg:** microgramo

Las estatinas: ¿la nueva aspirina del futuro?

Eva Alés y Esperanza Arias

La peculiar historia de las estatinas se asemeja a la biografía de otros muchos medicamentos que hoy están en el mercado y que han sido redescubiertos con el tiempo. Un fármaco para la presión arterial elevada que favorece el crecimiento capilar (minoxidil); unos antibióticos (las tetraciclinas) que, además, tienen efectos beneficiosos en la artritis reumatoide; y la estrella, aspirina, un producto contra el dolor que reduce la inflamación, el riesgo de infarto y, probablemente, disminuya el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer. Como bien recordaba a "The Washington Post", Carl J. Vaughan, de la Weill Medical School of Cornell University (EEUU): "La farmacología está llena de hallazgos inesperados, incluso en fases tardías en la vida de un medicamento".

Desde que en la década de los 50 y 60 se hizo patente que las concentraciones elevadas de colesterol constituyen el riesgo más importante para desarrollar enfermedades cardiovasculares, los laboratorios farmacéuticos se lanzaron a la busca y captura de fármacos que redujeran el colesterol plasmático. Una estrategia fue reducir la biosíntesis de colesterol inhibiendo una enzima limitante, la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa. Aquí, describimos la historia del descubrimiento de la lovastatina, el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa y otros fármacos relacionados. Gracias a ellos, la farmacología hoy en día, ha conseguido reducir extraordinariamente la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad cardiovascular.

En sus inicios, la búsqueda de un fármaco capaz de reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol transcurrió por sendas infructuosas. El triparanal, que inhibía una etapa final de la ruta de síntesis del colesterol, fue comercializado a mediados de los años 60. Sin embargo, tuvo que ser retirado del mercado poco tiempo después por inducir el desarrollo de cataratas y otros efectos adversos cutáneos. Estos efectos adversos indeseados se debían a la acumulación de desmotelol, el sustrato de la enzima inhibida.

En los años 70, el microbiólogo japonés Akiro Endo, mientras buscaba agentes antimicrobianos, casualmente, descubrió en un caldo de fermentación de *Penicillium citrinum*, una sustancia capaz de inhibir la HMG-CoA reductasa. A pesar de no ser útil como agente antimicrobiano, esta sustancia, la **compactina**, no pasó desapercibida por Endo y otros colaboradores, por sus potenciales propiedades hipolipemiantes. A diferencia del triparanal, el sustrato, el hidroximetilglutarato, es soluble en agua y hay rutas metabólicas alternativas para su degradación, por lo que no había peligro de acumulación de precursores potencialmente tóxicos. La compactina fue capaz de reducir el colesterol plasmático en modelos animales y en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

En 1978, Albets Chen y cols., de Laboratorios Merck Sharp and Dohme (MSD), encontraron otro potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el caldo de fermentación de *Aspergillus terreus*, lo denominaron mevinolina, pero su nombre oficial y por el que es conocido es el de **lovastatina**; era capaz de reducir eficazmente los niveles de LDL en voluntarios sanos sin inducir efectos adversos. Sin embargo, esta prometedora carrera de las estatinas, fue interrumpida cuando las pruebas clínicas que se desarrollaban con compactina fueron suspendidas por razones que no se hicieron públicas

Eva Alés y Esperanza Arias
Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:
Esperanza Arias
Instituto Teófilo Hernando,
Facultad de Medicina, UAM
Avda. Arzobispo Morcillo 4
28029 Madrid
C.e.: esperanza.arias@uam.es

pero que parecían implicar problemas graves de toxicidad animal. Los Laboratorios MSD, debido a la gran semejanza estructural entre compactina y lovastatina, decidieron suspender igualmente los estudios clínicos con lovastatina. Fue después de que los estudios adicionales de seguridad animal demostraran que no existía el tipo de toxicidad asociada a la compactina, cuando se decidió en 1983 reiniciar el programa de desarrollo clínico. Tras largo y tendido debate, se decidió empezar de forma cautelara, con pacientes con alto riesgo de infarto de miocardio. Aún se temía que estudios clínicos con mayor número de pacientes, crónicamente tratados, pudieran revelar un perfil poco seguro y limitar así su uso a unos pocos pacientes con muy alto riesgo; es lo que se conoce como fármaco huérfano, es decir, un agente útil para enfermedades raras, con un potencial comercial muy escaso. ¡Qué equivocados estaban!. Los estudios con lovastatina demostraron una profunda reducción del colesterol-LDL y un pequeño incremento de colesterol-HDL; la tolerabilidad era excelente. El 31 de agosto de 1987 la FDA aprobó el nuevo fármaco. Hasta entonces (1987) el armamentario terapéutico para disminuir (sólo discretamente) los niveles lipídicos consistían esencialmente en cambios dietéticos, secuestradores de ácidos grasos, ácido nicotínico, fibratos y probucol. Cuando la lovastatina estuvo disponible, se consiguió por primera vez, reducir considerablemente el colesterol plasmático. Fue ampliamente aceptada por médicos y pacientes y de considerarse un "fármaco huérfano" pasó a revolucionar el tratamiento de la hipercolesterolemia alcanzando el millardo de dólares de venta anuales. Sin embargo, fue necesario un gran esfuerzo en estudios clínicos a largo plazo, y otros estudios especializados a más corto plazo para establecer la seguridad de las estatinas, no solo de la lovastatina sino también otras de nueva generación tipo simvastatina, pravastatina y fluvastatina. Debemos resaltar los estudios toxicológicos en animales, requeridos para descartar la aparición de cataratas, así como de riesgo de cáncer y alteraciones del sueño.

Otra ironía de la historia es que el único efecto adverso importante de estos fármacos, la miopatía o en su forma más severa, la rabdiomiolisis, no se encuentra entre la plétora de anomalías detectadas en los estudios de seguridad animal. El riesgo se incrementa con la administración de otros fármacos, particularmente gemfibrozilo. Además, como las estatinas son sustrato para el citocromo P450, el riesgo de miopatía se incrementa con la administración de potentes inhibidores de esta enzima. A pesar de todo, el riesgo de miopatías con estatinas suele ser un efecto adverso raro.

Por otra parte, en 1989 las estatinas no eran consideradas por todos fármacos realmente útiles. Esto era debido a la controversia del colesterol. Que las estatinas reducían los niveles de colesterol era un hecho probado, sin embargo y a pesar de que se demostró que los accidentes cardiovasculares se reducían, los detractores inferían que los estudios hasta la fecha indicaban que la

supervivencia no mejoraba, ya que las discretas reducciones en muertes por enfermedad cardiovascular eran compensados por un aparente incremento en mortalidad no cardíaca, incluyendo cáncer y muertes violentas. Continuaron los estudios clínicos, hasta de 5 años de duración y con un elevado número de pacientes, y se demostró sin género de dudas que las estatinas no sólo reducían el riesgo de accidentes cardiovasculares, sino que reducían un 30% la mortalidad, sin incrementar la mortalidad no cardiovascular o el cáncer.

La controvertida historia de las estatinas parece no tener fin. Recientemente, en el 2001, la cerivastatina, la última estatina que se lanzó al mercado, fue suspendida por el elevado riesgo de rabdiomiolisis que generaba, produciendo 50 casos que fueron mortales. Aunque las agencias reguladoras han insistido en que este grave efecto miotóxico es específico de la cerivastatina, lo cierto es que la prescripción médica de las estatinas ha disminuido en el 2002 considerablemente.

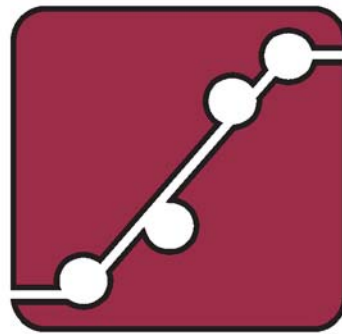
El futuro de las estatinas está por escribir. En muchos países, las primeras estatinas, lovastatina y simvastatina, son ahora productos genéricos. Algunas podrían estar disponibles sin receta médica a bajas dosis en EEUU, Gran Bretaña y otros países en un futuro cercano, como medida preventiva en personas sin enfermedad vascular aterosclerótica o diabetes, pero con riesgo moderado de accidentes cardiovasculares debido a hipercolesterolemia. Por último, en los círculos más fronterizos de la farmacología, las estatinas son ahora una puerta abierta al tratamiento de otras patologías.

Por ejemplo, en cerebro, además de disminuir la mortalidad por accidentes cerebrovasculares, un trabajo publicado en la revista *Archives of Neurology*, demostró una menor prevalencia y una reducción en la progresión de la enfermedad entre los pacientes de Alzheimer que consumían estatinas, en comparación con los que no incluían este fármaco en su tratamiento. En el último Congreso Mundial de Alzheimer, se presentó un estudio que constata que los nuevos hipolipemiantes reducen la formación de placas amiloides en cerebros de rata.

Por otra parte, se han publicado dos trabajos en la revista *JAMA*, en los que se asociaban las estatinas con un menor riesgo de fracturas de cadera en personas mayores de 65 años. Se apuntó la posibilidad de que estos fármacos favorecieran la formación de masa ósea, si bien, estudios posteriores no han confirmado estos efectos.

También se especula sobre sus posibles beneficios en procesos cancerígenos; las estatinas promueven la apoptosis en algunos tipos de células tumorales.

Todos estos resultados son preliminares, pero resultan esperanzadores; y si ya las estatinas estaban entre los diez primeros de los fármacos más vendidos, seguro que en el futuro, las evidencias científicas de sus bondades, las mantendrán en la cima darán mucho que hablar.



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

Sociedad Española de Farmacología

1. DATOS PERSONALES

NOMBRE

DOMICILIO

POBLACIÓN

CÓDIGO POSTAL

TELÉFONO

CORREO-E

FIRMA

FECHA

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA (Para la Secretaría de la SEF)

BANCO O CAJA DE AHORROS:

ENTIDAD	OFICINA	D.C	NÚM. CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	D.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA:	
D.N.I.			

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA.

Les saluda atentamente

NOMBRE

FIRMADO

FECHA

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF

- Entregar al Secretario solicitud por escrito acompañada de un breve "curriculum vitae" o certificado acreditativo y avalada por dos socios Numerarios y/o de Honor.
- Ser aceptado provisionalmente por la Junta Directiva.
- Que su admisión sea ratificada por mayoría simple en la Asamblea Ordinaria.

Cuotas anuales:

Socio 30 Euros

Socio Joven (hasta 30 años).....15 Euros

Remitir a:

Sociedad Española de Farmacología. C. Aragón 312 4º 5ª. 08009 Barcelona (socesfar@socesfar.com)

Congresos

CONGRESOS

26-29 de Septiembre 2004

XXVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología, SALAMANCA

<http://www.socesfar.com>

17-23 de Julio 2004

New molecular strategies to treat neurodegenerative diseases. Ofir, Esposende, Portugal.

http://www.nesu.mphy.lu.se/projects_events/ofir.html

1-6 de Agosto 2004

VII World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2004, Brisbane, Australia.

<http://www.cpt2004.com>

4-8 de Septiembre de 2004

14th European Respiratory Society Annual Congress. Glasgow, Scotland.

http://www.ersnet.org/2/9/9_1.asp

13-15 Septiembre 2004

BALR Summer Meeting: Biological Endpoints to Assess Pulmonary and Cardiopulmonary Damage Leicester, UK

<http://www.bps.ac.uk/BPS.html>

26-30 de Septiembre 2004

2nd James Black Conference: New Targets in Pain and Inflammation

<http://www.bps.ac.uk/BPS.html>

12-15 de Octubre 2004

II Congreso Internacional de Farmacología y Terapéutica
V Congreso de la Sociedad Cubana de Farmacología, Ciudad de la Habana, Cuba

8-11 de Julio de 2004

7th International Symposium on Chelating Agents in Biomedicine, Toxicology and Therapeutics Pilsen, Czech Republic.

<http://www.conference.cz/chelators/>

14-17 de Julio de 2004

EPHAR 2004 European Federation of Pharmacological Societies
Porto, Portugal.

<http://www.ff.up.pt/spf/ephar2004/index2.html>

18-22 de Julio, 2004

BioScience2004: From Molecules to Organisms SECC Glasgow, UK.

<http://www.bioscience2004.org/>

22-25 de Agosto de 2004

Congrès 2004 de la Société Internationale de Pharmacoépidémiologie. Bordeaux.

<http://www.pharmacoepi.org/>

9-10 de Septiembre de 2004

BPS Autumn Joint Meeting with the British Toxicology Society. University of Liverpool.
"Adverse Reactions to Drugs and Chemicals: Studies from Molecules to Man"

<http://www.ioc.fiocruz.br/nitricoxide2004/>

18-21 de Septiembre, 2004

International conference Life Sciences '04, Nova Gorica, Slovenia

<http://www.ioc.fiocruz.br/nitricoxide2004/>

3-5 de Octubre, 2004

American College of Clinical Pharmacology (ACCP) 33rd Annual Meeting. Phoenix, AZ, USA

<http://www.accp1.org/>

Más información en la web de la Sociedad Española de Farmacología:
<http://www.socesfar.com>

Cursos y Másters

CURSOS Y MÁSTERS

22-24 de Septiembre de 2004

V Curso de Análisis de datos y Técnicas estadísticas en ciencias experimentales.
Universidad de Salamanca.

<http://simfit.usal.es/>

Septiembre de 2004 a octubre de 2006

Máster en Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC).
ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<http://www.isciii.es/imagenes/ens/2004/masters/PEAC.htm>

Septiembre 2004 a julio de 2005

Máster de Salud Pública Internacional (MSPI).
ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<http://www.isciii.es/imagenes/ens/2004/masters/MSI.htm>

2004-2005

Máster en ECONOMÍA DE LA SALUD Y DEL MEDICAMENTO
Diploma de posgrado en FARMACOECONOMÍA (3ª edición).
Diploma de posgrado en ECONOMÍA DE LA SALUD (2ª edición).

<http://www.upf.es/idec/cast/postgraus/dfac/index.htm>

Septiembre de 2004 al 22 de julio de 2005

Máster en Salud Pública (MSP). ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<http://www.isciii.es/imagenes/ens/2004/masters/MSP.htm>

Socios Corporativos

ALMIRALL PRODESFARMA
AVENTIS PHARMA
BIOIBÉRICA
BOEHRINGER INGELHEIM
BRISTOL MYERS SQUIBB
LABORATORIOS DR. ESTEVE
FAES FARMA
FARMAINDUSTRIA
GRÜNENTHAL
GRUPO FERRER
GLAXO SMITHKLINE
IPSEN PHARMA
LABORATORIOS LÁCER
LILLY
LABORATORIOS MADAUS
LABORATORIOS MENARINI
MERCK SHARP DOHME
NOVARTIS FARMACÉUTICA
PFIZER
PHARMACIA SPAIN
LABORATORIOS ROVI
LABORATORIOS SALVAT
SCHERING PLOUGH
GRUPO URIACH

CURSO DE VERANO "EL ESCORIAL" UCM LOS RETOS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

(5-9 julio)

Patrocinador: Fundación Abbott

Directores: **JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**
Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense

JOSÉ ROMERO VIVAS
Director de la Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Clínico San Carlos Madrid

FEDERICO PLAZA PIÑOL
Director de la Fundación Abbott

Secretario: **JULIO ÁNGEL MAYOL MARTÍNEZ**
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I. Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Más información: <http://www.ucm.es/info/cv/>

XXVI Congreso de la SEF

PROGRAMA PRELIMINAR

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Luis San Román del Barrio

Vicepresidente: Ricardo Tostado Menéndez

Secretaria: M^a Luisa Martín Calvo

Vocales: Rosalía Carrón de la Calle, Alejandro Esteller Pérez, Amadeu Gavaldá Monedero, Asunción Morán Benito, Ana Vega Ortiz de Urbina Angoso, M^a Consuelo Sancho Sánchez, M^a Angeles Sevilla Toral.

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Luis San Román del Barrio

Vicepresidente: Enrique Esquerro Gómez

Secretaria: M^a José Montero Gómez

Vocales: M^a Isabel Cadavid Torres, José Pedro de la Cruz Cortés, Antonio García García, Jesús A. García Sevilla, Alfonso Velasco Martín, Matilde Sierra Vega, Francisco Zaragoza García, Antonio Zarzuelo Zurita.

SECRETARÍA CIENTÍFICA

Departamento de Farmacología

Facultad de Farmacia

Campus Miguel de Unamuno

37007 Salamanca

SECRETARÍA TÉCNICA Y AGENCIA DE VIAJES

Acción Médica

Fernandez de la Hoz 61, Entreplanta,

28003 Madrid

Tef: 915360814. Fax 915360607

Email: congresosmadrid@accionmedica.es

PROGRAMA CIENTÍFICO

DOMINGO, 26 de SEPTIEMBRE

17:00-18:00 h. Recogida de Documentación

18:00-20:00 h. Visita Turística a la Ciudad

20:00 h. Recepción en el Ayuntamiento

LUNES, 27 de SEPTIEMBRE

09.00-10.30 h. MESA REDONDA

OXIDO NÍTRICO ALGO MÁS QUE UN VASODILATADOR

Moderador: Dr. D. Juan Espulgues. Valencia

"EFECTO DEL ÓXIDO NÍTRICO: IMPLICACIONES EN LA TERAPIA DEL CÁNCER"

Dra. Dña. María Sol Quintero. Londres

"MODULACIÓN DE LA VIA GLUCOLÍTICA POR ÓXIDO NÍTRICO EN EL SISTEMA NERVIOSO"

Dra. Dña. Angeles Almeida. Salamanca

"EL ÓXIDO NÍTRICO COMO MODULADOR DE LA MUERTE CELULAR DURANTE LA REPERFUSIÓN MIOCÁRDICA"

Dr. D. David García Dorado. Barcelona

10.30-11.00 h. CAFÉ

11.00-12.00 h. CONFERENCIA PLENARIA

Dr. D. Salvador Moncada. Londres

12.00-12.30 h. INAUGURACIÓN

12.30-14.00 h. COMUNICACIONES ORALES (Sesiones I y II)

14.00-16.00 h. Almuerzo de Trabajo

16.00-17.30 h. MESA REDONDA

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA I

Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar. Madrid

17.30-17.45 h. CAFÉ

17.45-19.30 h. MESA REDONDA

INNOVACIÓN TERAPÉUTICA II

Moderador: Dr. D. Santiago Cuellar. Madrid

MARTES, 28 de SEPTIEMBRE

09.00-10.30 h. MESA REDONDA

PLANTEAMIENTOS ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Moderador: Dr. D. Clemente Muriel. Salamanca

"FACTORES TRÓFICOS Y REGULACIÓN DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR"

Dra. Dña. María Amor Hurlé González. Santander

"BASES GENÉTICA DEL DOLOR"

Dr. D. Rogelio González Sarmiento. Salamanca

"COMBINACIÓN PARACETAMOL-TRAMADOL"

Dr. D. Luis Miguel Torres Morera. Cádiz

10.30-11.00 h. CAFÉ

11.00-12.00 h. CONFERENCIA PLENARIA

Dr. D. Julio Cortijo. Valencia

**12.00-13.30 h. COMUNICACIONES ORALES
(Sesiones III y VI)**

13.30-15.30 h. Almuerzo de Trabajo

15.30-16.30 h. SESIÓN DE POSTERS

**17.00-19.00 h. Salida de Autobuses para Fiesta
Campera**

MIÉRCOLES, 29 de SEPTIEMBRE

09.00-10.30 h. MESA REDONDA

LA NATURALEZA: UNA FUENTE INAGOTABLE DE MEDICAMENTOS

Moderador: Dr. D. Francisco Zaragoza. Alcalá de Henares

"ETNOFARMACOLOGÍA"

Dr. D. Guy Balansard. Marsella

"LAS PLANTAS MEDICINALES Y LA INNOVACIÓN FARMACOLÓGICA"

Dr. Dña Lucinda Villaescusa Castillo. Alcalá de Henares

"FIBRA SOLUBLE Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR"

Dr. Dña. Rosa Solá. Reus

"MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ANGIOTENSINA -II POR ALCALOIDES NATURALES Y SEMI-SINTÉTICOS"

Dr. Dña M^a Jesús Sanz Ferrando. Valencia

10.30-10.45 h. CAFÉ

10.45-11.30 h. SESIÓN DE POSTERS

11.30-12.30 h. CONFERENCIA PLENARIA

Dr. D. Jesús Frías Iniesta. Madrid

12.30-14.00 h. MESA REDONDA

UNIVERSIDAD Y EMPRESA: TESIS, ANTÍTESIS, SÍNTESIS

Moderador: Dr. D. Arturo Pérez Eslava.

INSPIRACIÓN O SUDOR: ¿QUÉ SE BUSCA EN UNA COLABORACIÓN?

Dr. D. José Luis Díaz. Barcelona

EL ESTADO ACTUAL DE COLABORACIONES ENTRE LA UNIVERSIDAD E INDUSTRIA: UNA INCUBADORA PARA START-UPS?

Dr. Dña. Mabel Loza. Santiago de Compostela

LA IMPLANTACIÓN DE UNA EMPRESA DE BIOTECNOLOGÍA COMO PASAR DE LA IDEA A SU EJECUCIÓN.

Dr. Dña. Nuria Arroyo de Prada. Derio

BUSCANDO AL PEZ GORDO: COMO INTERESAR AL CAPITAL RIESGO EN TU INVESTIGACIÓN.

Dr. Dña. Julia Winter. Barcelona

14.00-16.00 h. Almuerzo de Trabajo

16.00-17.00 h. SESIÓN DE DISCUSIÓN DE POSTERS (I y II)

17.00-19.30 h. MESA REDONDA

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA EN FARMACOLOGÍA

Moderador: Dra. Dña. Dolores Ivorra. Valencia

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA EN LAS FACULTADES DE VETERINARIA: LA EXPERIENCIA DE LA UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.

Dr. Dña. Margarida Arboix. Barcelona

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN LAS FACULTADES DE MEDICINA: ¿FARMACOLOGÍA CLÍNICA O TERAPÉUTICA?

Dr. Dña. Dolors Capellà. Barcelona

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN LAS FACULTADES DE FARMACIA: LA FARMACIA CLÍNICA Y LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

Dr. Dña. Dolores Ivorra. Valencia

LA DOCENCIA DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN LAS FACULTADES DE ODONTOLOGÍA: ¿FARMACOLOGÍA CLÍNICA O TERAPÉUTICA?

Dr. Dña. Sílvia Sánchez. Barcelona

**19.30-21.00 h. ASAMBLEA DE LA SOCIEDAD.
ENTREGA DE PREMIOS**

**22.00 h. CENA DE CLAUSURA
(Palacio Figueroa)**

Normas para los autores de colaboraciones

Basadas en las "normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas", redactadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

ACTUALIDAD EN FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA (AFT) es una revista de educación continuada que persigue informar y formar a los profesionales del medicamento, sobre los aspectos más actuales de la farmacoterapia. Por ello publica solo artículos de revisión y actualización sobre los más variados aspectos de las propiedades de los fármacos, siempre en el contexto de su aplicación en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades humanas. La información y contenido de sus distintas secciones se fundamentará en estudios serios y objetivos y se apoyará siempre en el más completo rigor científico. Todas sus secciones se editarán en lengua castellana.

Los trabajos deben ser inéditos y no estar en fase de publicación, o haberse publicado, en ninguna otra revista. Se redactarán siguiendo las instrucciones a los autores que se describen más abajo y se remitirán (original y dos copias) a:

Prof. Antonio García García.
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.
Arzobispo Morcillo 4; 28029 Madrid.

Los manuscritos se acompañarán de una carta en la que se especificará que el trabajo no ha sido publicado, ni está en fase de publicación, en ninguna otra revista.

Los trabajos deben atenerse a las secciones de la revista, ajustarse en su confección a las normas dadas más abajo y redactarse en forma clara y concisa. Una vez aceptados, quedan como propiedad de los editores y no podrán ser reimpresos sin autorización de los mismos. Asimismo, los editores se reservan el derecho de realizar los cambios necesarios para conseguir una mayor homogeneidad en lo referente a la corrección, expresión y claridad idiomática de los mismos. En los trabajos sólo se utilizarán los nombres genéricos de los fármacos, en minúsculas.

La Redacción acusará recibo de los originales. En el plazo más breve posible (entre uno y dos meses), comunicará a sus autores la aceptación o no del trabajo, la fecha aproximada de su publicación y la sugerencia de posibles modificaciones. La responsabilidad del contenido de los trabajos recaerá exclusivamente sobre los autores que los firman.

Artículos originales

Los artículos con referencias al tratamiento de enfermedades concretas, harán énfasis en el tratamiento farmacológico, farmacocinética y pautas terapéuticas. Las referencias a la descripción de la enfermedad y a su diagnóstico deben ser mínimas (una página inicial, a lo sumo); el protagonista debe ser el medicamento y las alusiones a la enfermedad deben ser las mínimas para poder razonar las distintas opciones terapéuticas. La extensión de los artículos no debe superar las 15 páginas a máquina, y unas 5 figuras o tablas. Constarán de las siguientes secciones:

Portada: Contendrá el título del trabajo en letras mayúsculas, iniciales del nombre de cada autor seguidas del o de los ape-

lidos; departamento, servicio y centro en el que se ha realizado.

Presentación: Consistirá en una corta frase de no más de ocho líneas mecanografiadas, distinta del resumen, que resaltará el interés del trabajo e inducirá a su lectura. Se escribirá en hoja aparte.

Texto: El texto del trabajo debe iniciarse en hoja aparte y redactarse siguiendo una secuencia lógica en hojas consecutivas. Se organizará con epígrafes y subtítulos que faciliten su lectura.

Resumen: Se iniciará su redacción en hoja aparte y su extensión no será superior a las 200 palabras. Esta página debe ir al final, antes de la bibliografía.

Bibliografía: Se citará en el texto mediante numeración correlativa, según el orden de aparición en el mismo. En la relación bibliográfica las referencias aparecerán, igualmente, con la numeración correlativa, con el mismo orden de aparición que en el texto, SIN ALFABETIZAR. Las citas bibliográficas deben seleccionarse escrupulosamente (20 como máximo), sin que la necesaria limitación (por razones de espacio) merme la calidad y el rigor científico de los trabajos.

Las referencias de artículos de revistas incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, publicación (sin abreviaturas), año, volumen, primera y última página. *Ejemplo:*

Baron, E.J.; Gates, J.W.: Primary plate identification of group A beta-hemolytic streptococci utilizing a two-disk technique. *Journal of Clinical Microbiology*, 1979; 10: 80-84.

Las referencias de libros incluirán: apellidos e inicial del nombre/s del autor o autores en su totalidad, título, editor/es la (si lo hay), editorial, lugar y año de publicación y páginas. *Ejemplo:*

Sabath, L.D.; Masten, J.M.: Análisis de los agentes antimicrobianos. En: Lennette, E. H.; Spaulding, E. H.; Truant, J. (ed.): *Manual de Microbiología Clínica*. Salvat, Barcelona, 1981, pp. 437-440.

Frases para entresacar: En otra hoja aparte, se reseñarán cinco frases entresacadas del texto, que resalten los aspectos más relevantes del mismo.

Iconografía: Las tablas, figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas, fotografías, etc., deben numerarse con números ordinales, utilizando, tanto en el texto como en su título, la palabra completa "sin abreviaturas" (V.G.: tabla 1, figura 3). Se enviarán los originales, y no fotocopia. Las tablas llevarán su título (a continuación del número correspondiente) en su parte superior. Las figuras, cuadros, gráficas, esquemas, diagramas y fotografías portarán su título, a continuación del número correspondiente en su parte inferior. Cada uno de estos materiales iconográficos se remitirá en una hoja independiente, **así como en formato digital** (jpeg, tiff, eps), separados del artículo, con una **resolución de 300 ppp** (puntos por pulgada).

Cómo enviar un artículo

Al remitir un artículo por correo ordinario para su publicación en AFT debe comprobar que el sobre incluye el siguiente material:

- Tres copias del artículo con sus correspondientes figuras y tablas
- Un disco con el artículo grabado en formato word e imágenes grabadas por separado en los formatos descritos.
- Carta dirigida al Director, en los términos expresados con anterioridad.



XXVI

CONGRESO de la Sociedad Española de Farmacología

SALAMANCA

26-29 SEPTIEMBRE 2004

SECRETARÍA TÉCNICA

ACCION  MEDICA

c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 Madrid
Tfno.: 91 536 08 14 - Fax: 91 536 06 07
E-mail: congresosmadrid@accionmedica.es

