

Actualidad en *Farmacología* *y* *Terapéutica*

AFT Vol.3 Nº3

SEPTIEMBRE 2005

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNÁNDO

Énfasis en el fármaco

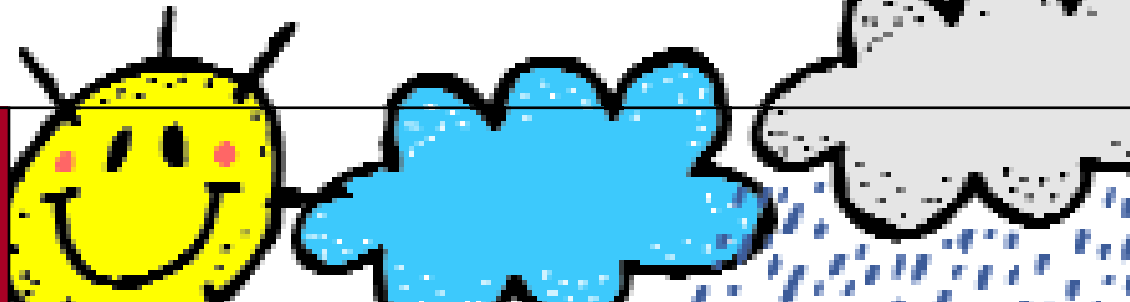
Eficacia del interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis C crónica

EECC comentados

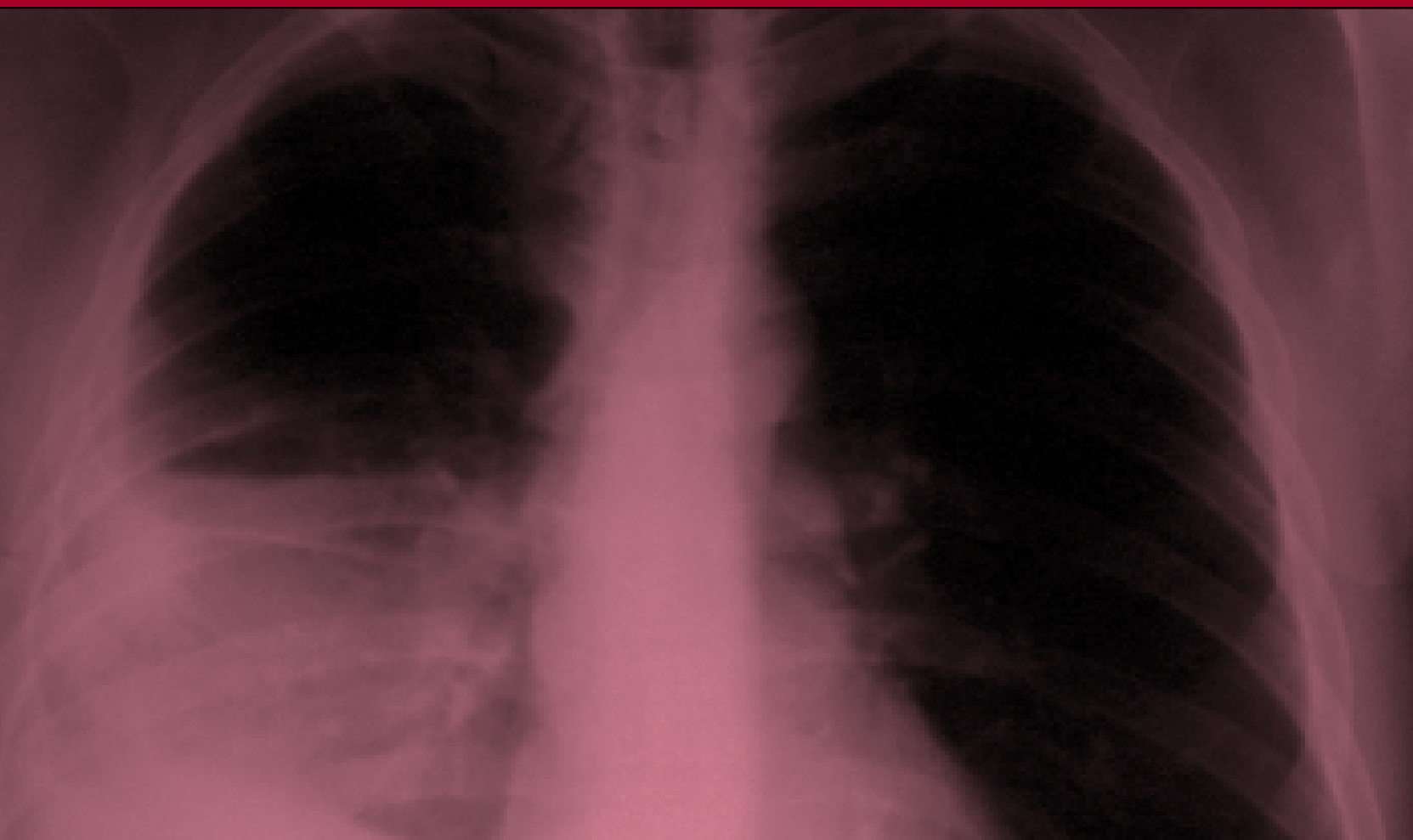
Fronteras en terapéutica

Nuevos Medicamentos

Influencia de las condiciones meteorológicas en la patología artrósica



Cefditoren Pivoxilo: un avance en el tratamiento de la Infección Respiratoria Bacteriana

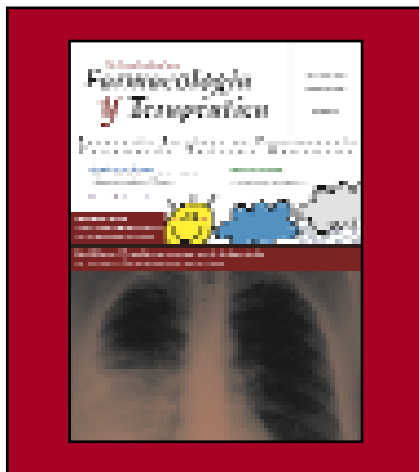


Integramos la investigación básica y aplicada
al servicio de nuevas ideas farmacoterápicas



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
de Investigación
Farmacológica



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)

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISÑO, MAQUETACIÓN

Arturo García de Diego y Mario Hernanz

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.

ISSN: 1698-4277

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

Secretaria: 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

www.iqb.es/farmacologia/revista/revista02.htm

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 Payá

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

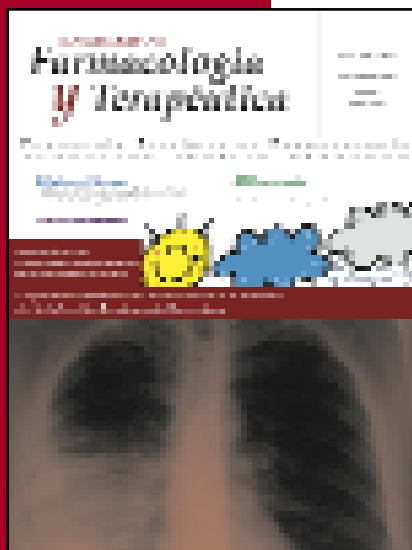
Luis Gómez Casajus
Francesc Taxonera Roca

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), José A. González Correa (Málaga), Agustín Hidalgo Balseira (Oviedo), José F. Horga de la Parte (Alicante), José Jiménez Martín, Joaquín Jordan (Albacete), 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

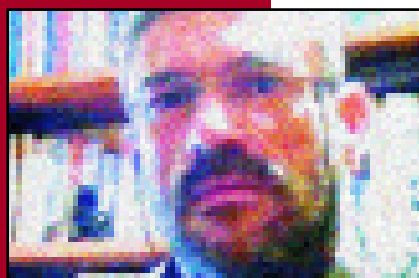
Anestesiología y reanimación: Margarita Puig (Barcelona); Aurelio Gómez Luque (Málaga). **Cirugía General:** Luis García Sancho (Madrid); José Hernández Martínez (Murcia). **Dermatología:** Amaro García Díez (Madrid). **Digestivo:** Agustín Albillos Martínez (Madrid); José Mª Pajares García (Madrid). **Endocrinología y Metabolismo:** Rafael Carmena Rodríguez (Valencia); Rafael 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 Imitizaldu (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).



Portada:

Derrame pleural por Neumococo.

Donada por el Servicio de Neumología
del Hospital Universitario de la Princesa



165



168

VOL. 3 N^o3

ÍNDICE

159 **Editorial del Presidente de la SEF**
Novedades en la SEF

163 **Editorial del Director**
Origen y significado de FARMADRID

165 **Editorial invitado**
Dr. Antonio Liras
Terapia recombinante:
¿Del escepticismo a la aplicación de elección?

168 **Farmacoterapia**
*Influencia de las condiciones metereológicas
en la patología artrósica.*

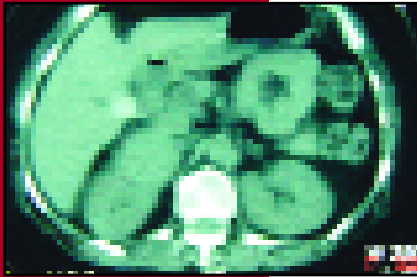
171 **Farmacoterapia**
*Cefditoren Pivoxilo: un avance en el tratamiento
de la Infección Respiratoria Bacteriana*

182 **Énfasis en el fármaco**
*Eficacia del interferón pegilado en el tratamiento
de la hepatitis C crónica*

187 **Nuevos medicamentos**
*Aparecen aquí, sucintamente descritos, los medica-
mentos aprobados en España recientemente.*

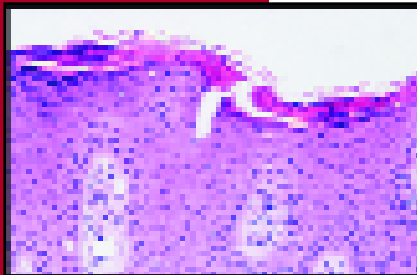
193 **Farmacovigilancia**
*Recogemos aquí cinco notas informativas del Comité
de Seguridad de Medicamentos de la AEMPS.*

SEPTIEMBRE 2005



198

198 *Casos farmacoterápicos*
Crisis anginosas e hipertensivas de difícil tratamiento.



203

201 *Ensayos clínicos comentados*
Posible utilidad de la farmacogenética en el manejo de pacientes epilépticos.

203 *I+D+i de fármacos*
Coindritín sulfato: ¿un nuevo tratamiento para la psoriasis? A proposito de 11 casos

206 *Historia de la farmacología española*
Josep Laporte. 206
Jesús M^a Bellido Golferichs. 207

212 *Fronteras en la terapéutica*
En esta sección recogemos noticias recientes sobre nuevas ideas farmacoterápicas, que están en desarrollo más o menos avanzado y que, en años venideros, estarán al alcance del médico y sus pacientes.



207

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

217 *La SEF informa*
Cursos y másters. 219
Congresos. 220
Premio Amirall 221
XXVII Congreso de la SEF. Programa. 224

227 *Normas para los autores de colaboraciones*



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. Vocal del Comité de Evaluación de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Presidente de la Sociedad Española de Farmacología.

Novedades de la SEF

Al reanudarse de nuevo, tras las vacaciones estivales las actividades de nuestra Sociedad, me dirijo por última vez a todos los miembros de la Sociedad Española de Farmacología para rendir cuentas del período 2001-2005, en el que he tenido la oportunidad de ser Presidente de la S.E.F.

Ante todo me gustaría informarles, en nombre de toda la Junta Directiva, que estamos contentos y satisfechos de cómo se han desarrollado los acontecimientos en nuestra Sociedad.

En primer lugar, con la creación de la Fundación Española de Farmacología, que ha sido sin duda alguna, el mejor instrumento para el cumplimiento de los fines de nuestra Sociedad. Esta se rige a través de un Patronato en el que son miembros natos: el Presidente, el Vicepresidente, el Tesorero y el Secretario de la SEF, y cinco miembros designados en esta primera ocasión por la Junta Directiva que son: el Prof. Pedro Sánchez García, el Prof. Esteban Morcillo y los Dres. J. Aznar, Lluís Gómez y F. Taxonera. A través de esta Fundación, hemos pretendido contribuir al perfeccionamiento científico de los farmacólogos más jóvenes, con la realización de Cursos especializados y Plataformas de Encuentros y Debates.

Igualmente se han distribuido Becas, Premios y Ayudas en forma de Bolsas de viaje para Congresos con objeto de estimular y difundir los trabajos de investigación de nuestros asociados.

De esta forma se han podido conceder:

- 32 Becas para Cursos y Reuniones científicas de 300 € cada una.
- 12 Premios a las mejores comunicaciones orales y en carteles de 300 € cada una.
- 171 Bolsas de viaje para Congresos Nacionales de 300 € cada una.

- 23 Bolsas de viaje para Congresos Internacionales de 600 € cada una.

Todo esto junto con el premio de Jóvenes Investigadores que tradicionalmente venía entregando nuestra Sociedad y dotado con 1500 € hace un total de 84.300 €.

También cabe destacar, que gracias a los buenos oficios de nuestro Secretario Amadeu Gavaldá, el Premio Farmacología patrocinado por Laboratorios Ammirall, ha incrementado desde el año 2002 su dotación económica, pasando de 6.000 a 9.000 €.

Dada la estabilidad financiera de nuestra Sociedad, con una mayor y mejor contribución por parte de los Socios Corporativos Protectores, nos ha sido posible rebajar hasta unas tasas que podríamos definir como "simbólicas", las cuotas de nuestros asociados. Pasando de 36 a 30 € la de los Seniors y de 36 a tan sólo 15 € anuales, la de los socios menores de 30 años. Como fácilmente comprenderán el importe de las cuotas, no se acerca lo más mínimo al coste de los cuatro números anuales de la Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica.

También se han constituido diversos Grupos de Trabajo que han desarrollado en nuestro criterio, una labor extraordinaria.

El Grupo de Docencia, bajo la Coordinación y Dirección del Prof. J. Eladi Baños, ha debatido en profundidad a través de numerosas reuniones en Barcelona y tres Mesas Redondas presentadas en los diver-

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	
<small>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</small>	

Los Congresos realizados en este período, el necesario consenso para la organización de la Docencia teórica y práctica de la Farmacología Básica o Preclínica, así como la de la Terapéutica.

En el próximo Congreso de Gerona se analizará la situación actual del Programa de Convergencia Europea como también la problemática de la inserción profesional de los farmacólogos.

Sería muy deseable, que este enorme esfuerzo se viera reflejado en la publicación de un documento, que sirviera de base para su presentación al Ministerio de Educación de cara a la elaboración de los nuevos Planes de Estudio.

Con respecto al grupo de trabajo de Formación que tan admirablemente viene dirigiendo el Dr. Aznar, no tenemos suficientes palabras para agradecerle su generosidad y desinteresado esfuerzo por hacer posible el desarrollo de una serie de Cursos, que han venido a cubrir una inexistente e inadecuada formación dentro de nuestras Universidades.

El Dr. Aznar ha dirigido junto con las Dras. Abadía y Caturla y el Prof. García Ruiz, cuatro cursos de especialización. Dos de Preparación para Monitores de Ensayos Clínicos Madrid y Barcelona), otro de Buenas Prácticas de Laboratorio en Farmacología (Barcelona) y por último uno sobre Farmacoconomía (Madrid) dotado con 5 créditos por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud. Estos cursos, además del gasto de desplazamiento y profesorado han sido subvencionados por la Fundación Española de Farmacología con 55 Becas de 550 € cada una lo que hace un total de 30.250 €.

Independientemente de cumplir un objetivo prioritario de nuestra Sociedad, como es el de contribuir al perfeccionamiento científico de nuestros asociados, quizás de lo que más nos sentimos satisfechos con la realización de estos Cursos, es el de haber ayudado a la promoción de muchos jóvenes farmacólogos que han encontrado de esta forma su primer trabajo dentro de la Industria Farmacéutica.

Uno de los compromisos que asumió esta Junta Directiva desde el primer momento, fue el de ayudar a los Cursos plenamente consolidados de Perfeccionamiento Farmacológico. En este año 2005 se ha patrocinado a través de la Fundación el "XV Curso Avanzado sobre los receptores para Neurotransmisores", que con

tanto éxito y acierto vienen dirigiendo desde hace años los profesores García Sevilla y Pazos de las Universidades de las Islas Baleares y Cantabria respectivamente. El Curso con una inscripción de 29 asistentes fue dotado con 6,1 créditos por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud. Para el próximo año está previsto un Curso Avanzado sobre Metodología en Farmacología Clínica actualmente en fase de elaboración y que será dirigido por el Prof. J. Frías. Estamos completamente convencidos de la continuidad y el éxito permanente de estos Cursos.

El grupo de Trabajo de Publicaciones que tan admirablemente dirige el Prof. Antonio García García, ha puesto en marcha la Revista "Actualidad en Farmacología y Terapéutica", de periodicidad trimestral y con un éxito indiscutible.

Esta Revista estableció desde el comienzo un doble cometido:

en primer lugar como órgano de difusión de la S.E.F., con el objetivo de mantener una fluida relación con sus asociados y en segundo lugar conectar la Sociedad con los médicos de Atención Primaria, en todos aquellos aspectos relacionados con la utilización de medicamentos y que puedan afectar a su ejercicio profesional.

En estos momentos la Revista se reparte a 4000 médicos de Atención Primaria y son muchos los que canalizan sus inquietudes farmacológicas, a través del envío de numerosos casos clínicos-Fármaco terapéuticos, que han sido cuidadosamente analizados en sus diversos números. Esta proyección de la Sociedad hacia los médicos que realizan su ejercicio profesional, creemos que es uno de los logros más importantes que hemos conseguido.

La Revista se ha dividido en varias secciones bien delimitadas:

- "Ensayos Clínicos comentados" coordinados por el Prof. F. Abad.
- "Casos Fármaco-terapéuticos" a cargo del Prof. González Correa, donde se recogen las sugerencias que nos envían los Médicos de Atención Primaria.
- "Fronteras en Terapéutica" coordinada por la Dra. Mercedes Villarroya.
- "Nuevos medicamentos" dirigidos por el Dr. Santiago Cuellar, donde se analizan aquellos nuevos fármacos que trimestralmente han sido aprobados tanto por la Agencia Europea como por la Agencia Española del Medicamento y que hayan

- supuesto una verdadera innovación, acompañándose de un cuidadoso resumen de su aportación terapéutica.
- "El Fármaco y la Palabra" supervisado por el Prof. A. García García y donde los lectores nos dan su opinión sobre el correcto uso del lenguaje científico.
 - Por último se completa con otras secciones de colaboraciones variables como, "Fármaco vigilancia", "I + D + i "encomendada a los investigadores de la Industria Farmacéutica, "Farmacoterapia", "Énfasis en el Fármaco" y "Cultura y Fármacos" donde se recogen los hitos históricos en la Farmacología.
 - Dedicamos otra sección al recuerdo biográfico de todas aquellas figuras de la Farmacología Española que nos precedieron y que hicieron posible la creación de esta gran familia farmacológica.
 - Por último y cerrando cada número de la Revista, la Sociedad está presente en otra sección, "La S.E.F. informa", donde se recoge la información de interés para todos los asociados, como convocatorias de Becas, Premios, Realización de Cursos dirigidos a Jóvenes Socios, resúmenes de los Premios otorgados en Congresos...etc.

La labor del Prof. Antonio García junto con Luis Gandía como Secretario, ha sido extraordinaria y nunca le agradeceremos suficientemente sus desvelos, para ir mejorando número a número nuestra Revista con objeto de conseguir una publicación eficaz, amena, actualizada, innovadora y sobre todo con una plena independencia, pues en la misma no se permite ningún tipo de anuncios promocionales, ya que su financiación corre a cargo de la Fundación Española de Farmacología y la Fundación Teofilo Hernando.

Una de las tareas más importante que nos ha tocado afrontar, ha sido la renovación de nuestros Estatutos, con el fin de adaptarlos a las exigencias de la IUPHAR, que como todos conocen desde hace dos años se denomina Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica.

Al ser nuestra Sociedad la única en España que tiene representatividad reconocida dentro de su estructura orgánica, nos hemos visto obligados a reformar nuestros Estatutos con el fin de adecuarlos a sus exigencias. En el próximo congreso de Gerona en Asamblea Extraordinaria, procederemos a su presentación y a su aprobación, si se estima conveniente, con objeto de cumplir con este requisito antes del

Congreso de la IUPHAR en Pekín en el año 2006.

La elaboración de los nuevos Estatutos se han hecho bajo la dirección y supervisión de nuestro Secretario el Dr. Amadeu Gavaldá, cuyo esfuerzo por buscar un perfecto equilibrio entre las dos Divisiones ha sido verdaderamente encomiable, por lo tanto quede nuestro reconocimiento y gratitud junto con los otros componentes de la Comisión, los Profs. A. Quintana, J. Frías y M^a Isabel Loza.

Es intención de nuestra Sociedad colaborar con la EPHAR en la organización de Congresos Europeos. Es de todos conocido y mucho más por aquellos que han tenido a su cargo la organización de congresos, el esfuerzo y el enorme trabajo que representa realizar este tipo de eventos. Sin embargo la Sociedad Española de Farmacología no puede quedarse al margen de estos acontecimientos y a tal fin, hemos encargado a nuestro representante en la EPHAR el Prof. Tamargo, que realice las gestiones necesarias para presentar nuestra candidatura en el año 2012 y cuya sede sería la ciudad de Granada, corriendo la organización a cargo de un dinámico y eficaz equipo dirigido por el Prof. Zarzuelo.

Probablemente la actividad más importante de una Sociedad Científica, sea la realización y organización anual de sus congresos.

En este período se han celebrado tres congresos (Toledo, Cádiz y Salamanca) y estamos a punto de celebrar el de Gerona y también tenemos confirmado y comprometido el de Santiago de Compostela para el año 2006.

Desde esta Editorial quiero agradecer de nuevo en nombre de todos los socios a los Presidentes, Prof. F. Zaragoza, J. Gibert-Rahola, L. San Román y Pere Berga su cariñosa acogida y cuantos esfuerzos realizaron para hacernos una estancia muy agradable dentro de un cuidadoso programa científico. Conociendo la humanidad de la Profesora Maribel Cadavid y de todo el equipo que le rodea, el Congreso de Santiago también será inolvidable.

Por último, quiero notificarles que hemos procedido a una actualización del censo de asociados, dando de baja a todos aquellos que lo han solicitado o que no hayan cumplido con sus obligaciones societarias. El número de bajas ha sido de 55 y el número de altas en estos tres últimos años ha sido de 181. Confiamos plena-

mente que en el próximo Congreso de Gerona superemos ampliamente las dos centenas de nuevos asociados.

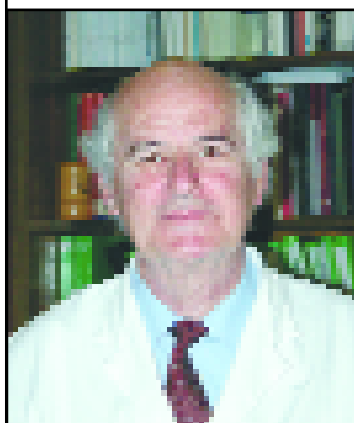
Para finalizar quiero agradecer muy sinceramente a todos aquellos que han compartido conmigo tareas en la Junta Directiva: al Prof. Boada en el tiempo que estuvo de Vicepresidente y que razones de peso le obligaron a pedir su sustitución; al anterior Tesorero el Dr. Lluís Gómez que con suma habilidad hizo posible un artificio financiero entre la Sociedad y la Fundación, que ha hecho posible la realización de nuestros objetivos; a los Vocales Profs. Julio Cortijo, Teresa Terán y J.P. de la Cruz, por su colaboración, trato cordial y atinados consejos en todas las ocasiones que los he necesitado y que han sido muchas.

Mi agradecimiento sin límites a los que ahora me acompañan en el gobierno de nuestra Sociedad, el Vicepresidente Prof. F. Zaragoza, el Tesorero A. Farré y los Vocales Profs. Quintana, Ballesta, Sánchez Ferrer y M. Isabel Loza. Ellos han dejado un recuerdo imborrable en mi vida y les pido que me disculpen si en alguna ocasión he abusado de su confianza, encomendándoles tareas complicadas y laboriosas.

Y por último quisiera dirigirme al Secretario de la Sociedad y de la Fundación el Dr. Amadeu Gavaldá, que me ha asistido y acompañado permanentemente en todas las ocasiones más importantes o menos trascendentes que me ha tocado vivir en estos años de Junta Directiva. Su capacidad infatigable de trabajo, su aliento constante en momentos de duda y de desánimo, su fácil resolución de problemas y sobretodo con su juicio sereno y razonado han constituido sin duda alguna, el mejor acicate y el mayor estímulo para desarrollar con la mejor de las intenciones este denso e intenso programa de trabajo que hemos venido realizando durante todos estos años y que ahora resumimos en esta Editorial.

Con el reconocimiento y la gratitud a todos los socios por la confianza depositada en la Junta Directiva, os envío por última vez como Presidente, el abrazo más cordial, más calido y más sincero.

Felipe Sánchez de la Cuesta Alarcón
Presidente de la S.E.F.



Antonio García García
 es Catedrático 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.

Origen y significado de FARMADRID

El profesor Antonio Rodríguez Artalejo (Universidad Complutense) organizó un luminoso encuentro de los Farmacólogos de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM). Era el número 14 de estas jornadas de un día de duración, que los farmacólogos de Madrid venimos celebrando anualmente a finales de cada curso académico, y que este año coincidió con San Fermín. Las 13 ediciones anteriores (de 1993 a 2004) se organizaron por los profesores Santos Barrigón (UCM), Antonio Rodríguez Artalejo (UAM), Federico Gago (UAH), Domingo Gargallo (GSK), José Angel Fuentes (UCM), Luis Fernando Alguacil (U. San Pablo CEU), María López de Ceballos (Instituto Cajal, CSIC), Luis Gandía (UAM), Enrique Gálvez (UAH), Jesús Pintor y María Teresa Miras Portugal (UCM), Francisco Abad (Hospital U. de la Princesa), Luis Emilio García Pérez (Lilly), Teresa Martín y Lucinda Villaescusa (UAH). Las reuniones se celebran de forma rotatoria en distintas universidades, hospitales, CSIC y laboratorios farmacéuticos, con la idea de alcanzar uno de sus objetivos, el de implicar a todos los sectores de la I+D+i del Medicamento y favorecer la multidisciplinariedad (farmacología, toxicología, bioquímica, fisiología, biología molecular, farmacología clínica, farmacogenética).

Empleo el adjetivo “luminoso” para referirme a Farmadrid XIV porque esta reunión ha batido al menos dos marcas. En reuniones anteriores el número de asistentes a la jornada variaba entre la treintena y los 60-70; en Farmadrid XIV nos dimos cita un centenar de farmacólogos. Por otra parte, el número de presentaciones (23 comunicaciones orales y 30 paneles) fue un hito llamativo de estas reuniones, según se refleja en la *figura 1*.

Una de las características notables de Farmadrid XIV fue la multidisciplinariedad. Pudimos ver un precioso estudio de química computacional sobre la interacción del litio con la GSK3, (Marco, Gago) junto a otro elegante análisis de un estudio de cohortes para determinar el riesgo de toxicidad hepática de los fármacos (De Abajo). O aspectos relacionados con los receptores nicotínicos, el calcio como mensajero y la exocitosis (Arnáiz, De Pascual, García de Diego, Olivos, Barahona, Eguiagaray, Díaz-Prieto, Cano-Abad, Gandía, Albillos, Pérez-Álvarez, Álvarez) junto a varios estudios de farmacogenética (Novalbos, Tabarés, Frías, Abad). Hubo abundancia de comunicaciones sobre el tema de cannabinoides en analgesia (Pascual), en trastornos motores (de Lago), en la enfermedad de Alzheimer (de Ceballos), o en el cáncer de mama (Caffarel). Nos preguntábamos por qué la industria farmacéutica no se mete más de lleno en este tema y concluimos que quizás es por miedo a la adicción. Pienso que si fuera tan solo por ese motivo no se hubieran desarrollado tantos analgésicos opioides.

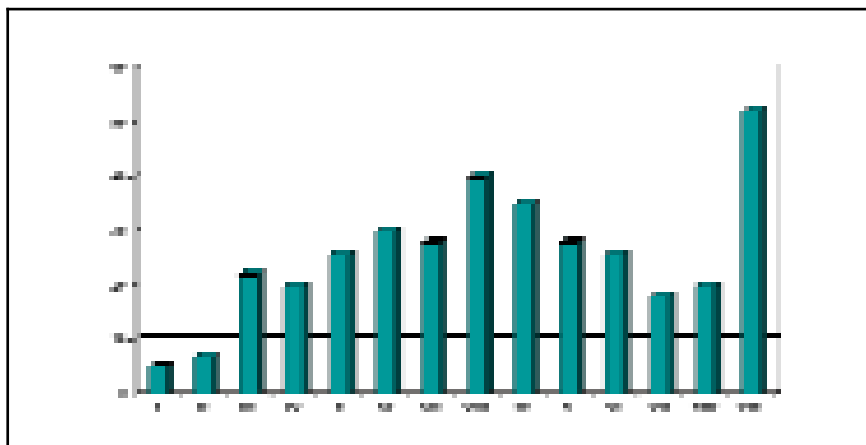


Figura 1 | Relación entre número de comunicaciones por jornada (ordenadas).

El tema de la neuroprotección farmacológica (ictus, enfermedades neurodegenerativas) estuvo omnipresente en la reunión. Se expusieron datos interesantes sobre derivados de tacrina (León, Marco, Villarroya), ligandos nicotínicos alfa 7 (Egea, Da Rosa, García-López), agonistas de cannabinoides (Lizasoain, Moro, Fernández-López), agonistas PPARgamma (Pereira, Lorenzo) y un largo etcétera. También estuvo muy bien representado el tema cardiovascular, con múltiples representantes de los sólidos grupos que trabajan en este tema (Valenzuela, Salaíces, Tamargo, Delpón, Zaragoza, Sánchez-Ferrer, Delgado, Tejerina), al igual que los receptores para nucleótidos (Miras-Portugal, Pintor).

Me dejo muchos nombres y temas, inevitable en una reseña como ésta, que tiene que ser breve de necesidad. Y no olvido la pléyade de jóvenes farmacólogos que acudieron a Farmadrid dispuestos a aprender y a enseñar. Para mí, ellos fueron lo mejor de Farmadrid XIV.

Farmadrid podría considerarse como un grupo de trabajo de la SEF. Estas reuniones son informales y espontáneas y acudimos a ellas con el afán de intercambiar ideas, en un ambiente amigable y de alto contenido científico. Rogué a nuestro vicepresidente, prof. Francisco Zaragoza, que nos honró con su presencia, que transmitiera a nuestro presidente, profesor Felipe Sánchez de la Cuesta y a los miembros de la Junta Directiva de la SEF, nuestra inquietud y la eficacia de estas reuniones, que tanto favorecen el establecimiento de colaboraciones pluridisciplinarias. Creo que sería bueno que Farmadrid se sintiera arropada por la SEF y que la SEF hiciera suyas este tipo de reuniones. Su coste es simbólico, pues el libro de resúmenes es casero, la publicidad es poco costosa y la comida de trabajo que se hace en el centro organizador es económica. La Fundación Teófilo Hernando ha patrocinado Farmadrid XIV. Esperamos que la SEF nos ayude a financiar Farmadrid XV.

El éxito de Farmadrid XIV tiene una explicación. El profesor Antonio Rodríguez Artalejo no se limitó a enviar publicidad por esa farragosa e indigestible red llamada Internet. Hizo algo esencial cuando queremos que las cosas salgan bien: añadir a la inspiración el trabajo tenaz, como aconsejaba Don Pablo Picasso. Nos llamó por teléfono a todos los coordinadores de grupo, nos pidió reiteradamente colaboración, nos comprometió con un proyecto que se ha convertido en una realidad atractiva tras 14 años de reuniones. Farmadrid es también un foro adecuado para que cristalice otro interesante proyecto que compromete a todos los farmacólogos de Madrid, la realización de un máster y programa de doctorado "europeo" en torno a la I+D+i de Fármacos.

Enhorabuena al profesor Artalejo y a sus colaboradores (Barahona, Olivos, Bustillo, Díaz) por su trabajo bien hecho y por ese acertado rebautismo de nuestras reuniones, Farmadrid. Esperemos que el alto listón de Farmadrid XIV se quede pequeño en Farmadrid XV que, seguramente, celebraremos en la joven Universidad Rey Juan Carlos I.

Antonio García García
Director



Dr. Antonio Liras
Profesor de Fisiología,
Universidad
Complutense de
Madrid y Miembro de
la Comisión Científica
de la Real Fundación
"Victoria Eugenia" de
Hemofilia

Terapia recombinante: ¿Del escepticismo a la aplicación de elección?

Desde que Watson y Crick describieran, en 1953, la molécula del ácido desoxirribonucleico (ADN), el desarrollo de los fármacos recombinantes ha sido imparable y aunque las primeras proteínas de este tipo que se utilizaron en la terapéutica clínica estimularon el escepticismo, lo cierto es que ahora, en los albores del siglo XXI, su gran disponibilidad (aunque a cambio de un alto coste), su alta eficacia y, sobre todo, su máxima seguridad para el paciente, especialmente ante el resurgimiento de las enfermedades emergentes, han hecho de estos productos la terapia de elección para muchas patologías.

Aunque se podría decir que el hombre desde tiempos inmemoriales ya utilizaba una "biotecnología rudimentaria" y empírica como podía ser la preparación del pan y bebidas alcohólicas o la mejora de cultivos y de animales domésticos, tuvieron que transcurrir todavía muchos siglos para que se produjera uno de los avances más espectaculares de la historia de la Farmacología cual fue el descubrimiento del ácido desoxirribonucleico (ADN) —el material genético definitorio de un ser vivo— por Watson y Crick, en 1953 (Watson y Crick, 1953). Este hecho iniciaba lo que hoy conocemos como la biotecnología "moderna", por la que somos capaces de inyectar un ADN en una célula bacteriana o eucariota (animal o vegetal) y aislar una determinada proteína —llamada recombinante— con una determinada función. Lo que a principios de los años 1950 podía parecer ciencia-ficción se transformó en una realidad cuando algunas proteínas pioneras como la insulina, la hormona del crecimiento o el activador de plasminógeno, se prepararon, de esta forma, para su uso terapéutico en clínica. Hoy, en los albores de nuestro siglo XXI, ya son cientos de proteínas terapéuticas las que se han producido de forma recombinante y alrededor de 30 las que se han aprobado para su uso clínico.

Pero, antes de esta realidad de la que hoy podemos disfrutar, la terapéutica ha tenido que asumir algunos acontecimientos dramáticos algunos de causa más leja-

na en el tiempo como la aparición de algunos casos de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en aquellos niños, en edad adulta, que fueron tratados con hormona del crecimiento obtenida de las glándulas hipofisarias de cadáveres; u otros mucho más recientes y dramáticos —años 1980— con la infección masiva y fatal por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, y por el virus de la hepatitis C (VHC) que puede derivar en hepatocarcinoma.

Dejando de lado el pasado y no invirtiendo más tiempo en ello del necesario para impartir una somera lección de cautela, el presente y más el futuro está y estará en las "medicinas recombinantes", productos que, por su propio y característico procedimiento de obtención basado en expresar un gen "terapéutico" (fragmento de ADN) en una célula para producir una proteína funcional y exenta de cualquier componente humano o animal, son especialmente "limpios", lo que ha hecho de estos productos la terapia de elección para muchas patologías actuales. Pero esta idea tan simple, que todavía está sedimentando en los ámbitos más conservadores, no se estableció, en los comienzos, de forma sistemática sino que más bien al contrario las primeras proteínas recombinantes que se utilizaron en la clínica, como la somatostatina en 1976, la insulina en 1982, la eritropoyetina en 1986, el activador tisular del plasminógeno en 1987 o los factores antihemofílicos en 1990, por citar algunos

ejemplos, suscitaron un exacerbado escepticismo —derivado del temor a lo enormemente desconocido— y que rodeaba a la aplicación de los nuevos y “revolucionarios” productos.

A pesar de aquello, se crearon cientos de pequeñas empresas, que en su mayor parte fueron luego absorbidas por grandes compañías, para afrontar los altos costes de inversión inicial, hasta tal punto que surgió un nuevo concepto de la empresa farmacéutica, la empresa biotecnológica, reorganizándose incluso las empresas farmacéuticas tradicionales hacia la farmacología genética, siendo los datos de mercado anual, en estos momentos, de unos 135 mil millones de euros. La inversión sigue aumentando y se estima que a medio o largo plazo más de un 25% del mercado farmacéutico mundial se abastezca de estos medicamentos. Si en 1996, en todo el mundo, estaban autorizados 32 fármacos con principios activos sintetizados mediante ingeniería genética, en 2006 se calcula que serán más de 300 las sustancias que hayan desarrollado las empresas de biotecnología.

Hoy día muchas proteínas recombinantes ya forman parte de la rutina terapéutica, algunas con casi veinte años de experiencia que han demostrado su seguridad y eficacia (Gibney y Johansson, 2004), y otras en fase de estudios preliminares (enfermedad de Graves, esclerosis múltiple, miastenia grave, esclerodermia, fenilcetonuria, galactosemias, hemoglobinopatías...). No nos planteamos ya si las vacunas que, en general son recombinantes, presentan algún riesgo para la salud de los pacientes que las utilizan que además son niños, ancianos y personas inmunodeprimidas; aceptamos perfectamente como recombinantes a los interferones para el tratamiento de larga e intensiva dosificación, por ejemplo, para la hepatitis C o a las vacunas más actuales como la de la hepatitis B basada en el antígeno HbsAg del virus y que se producen por ingeniería genética de un modo altamente seguro. Aún más, ¿hemos pensado que algunos péptidos recombinantes se utilizan como aditivos mejoradores del sabor de alimentos y como suplementos de dieta, así como en la industria química o cosmética, o que las melaninas recombinantes forman parte de bronceadores y protectores solares? En estos casos ¿no pensamos que sea arriesgado? Estamos inmersos, casi sin darnos cuenta, en la era de lo recombinante en que incluso somos capaces de preparar, de esta forma y libre de virus y priones, nuestra propia y más abundante proteína cual es la albúmina, que hasta ahora se obtenía a partir de plasma humano (Bosse y col., 2005).

Si evaluamos en base al criterio de la eficacia farmacológica, los productos derivados de plasma o de tejidos humanos o animales y los productos recombinantes no muestran discrepancias significativas. No sucede así cuando nuestro criterio es la seguridad para el paciente. Si pensamos, por ejemplo, en el tratamiento de ciertas coagulopatías congénitas, los productos recombinantes en sus 15 años de aplicación clínica en estos pacientes (1990-2005) no han producido ningún acontecimiento adverso grave y menos cabe esperarlos con los nuevos productos recombinantes de tercera generación exentos totalmente de proteínas humanas o animales (Manno, 2003; Ananyeva y col., 2004). Los hemoderivados plasmáticos (aunque actualmente seguros) en sus primeros 16 años de aplicación (1980-1996) ya habían ocasionado miles y miles de fallecimientos en todo el mundo por el VIH, y aún hoy, como consecuencia de aquello, muchos por hepatitis C. Hoy por hoy, sólo podemos elucubrar sobre los posibles riesgos de ambos tipos de productos; sobre el papel, los productos recombinantes podrían provocar estímulos mitogénicos debidos a posibles trazas de componentes de las células productoras pero... después de 20 años de su utilización en clínica todavía no se han descrito. Los productos plasmáticos o de origen humano en general, que aún siendo altamente seguros por los procedimientos para inactivar virus conocidos, no están exentos de los riesgos que ya se comienzan a demostrar, debido a los cambios sociales profundos que acontecen en el Mundo y que a nadie se le escapa, referidos a la transmisión de enfermedades nuevas (se han descrito 25 enfermedades nuevas en las dos últimas décadas) entre las que destacan las enfermedades priónicas, como la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) o “mal de las vacas locas” (Ironsides y Head, 2004) y cuyo riesgo de transmisión por vía sanguínea es cada vez más evidente (Llewelyn y col., 2004). También el riesgo de transmisión de las llamadas enfermedades emergentes en que aún conociendo el agente causal se han convertido, traspasando la barrera “interespecie”, en epidemias y pandemias en poblaciones en que antes no lo eran como es el caso del VIH y el virus de la gripe aviar (Ungchusak y col., 2005), u otros virus que puedan ser resistentes a los procesos de inactivación viral.

Es casi de consenso mundial el recomendar la utilización de productos recombinantes y así Europa con sus “Guías Europeas para las Terapias Recombinantes” (Celis y Silvester 2004) y varios países como el Reino Unido

(UKHCDO, 2003), Australia (HFA, 2004) e incluso España (CCRFVE, 2005) con sus recomendaciones, abogan por ello.

La pregunta inmediata es que si todo esto es así, ¿por qué no está más extendida todavía más, si cabe, la utilización de los productos recombinantes teniendo en cuenta los grandes avances metodológicos y de conocimiento en Biología Molecular? Es difícil responder a esta pregunta sin ir más allá de lo que la medicina hipocrática nos ha enseñado (Liras, 2001). Se puede pensar en razones de conservacionismo derivadas del temor a lo desconocido y poco tangible que es la Biología Molecular para un clínico y de volver a sufrir los dramáticos hechos ya vividos anteriormente. Pero, también podemos indagar sobre razones meramente económicas y de “solidaridad” para con el reparto del gasto de los tratamientos, porque hay que tener en cuenta que la tecnología recombinante representa un alto coste tanto del propio tratamiento en sí como de la inversión para las empresas farmacéuticas; también para las administraciones públicas que intentan desarrollar sus políticas sanitarias en un reparto equitativo de presupuestos y que muchas veces no sintonizan con médicos y pacientes. Por último, no

podemos descartar, por supuesto, la existencia de posibles conflictos de intereses por determinados productos.

En cualquier caso, la práctica clínica, que siempre ha sido una “acción de riesgo”, se hace ahora más complicada cuando existen productos más seguros y eficaces pero también más costosos. En este escenario el clínico que es el que debe tratar y curar al paciente con gran rigor hipocrático se encuentra en la tesitura de prescribir, con un margen a veces muy estrecho de actuación, el producto farmacológico más seguro y eficaz pero a la vez buscando el, a veces difícil, equilibrio entre seguridad y coste, a pesar de que tanto el médico como el paciente apuesten por los productos recombinantes de última generación como tratamientos de elección.

En definitiva, nos encontramos ante una interesante paradoja de la farmacología (evitable para algunos, insolventable para otros) de que el mayor avance en los procedimientos terapéuticos no siempre se relaciona con una mayor facilidad de aplicación de los mismos de una forma segura y eficaz, por la simple razón de ser más costosos. ¿Estaremos olvidando que la seguridad del paciente debe primar sobre el coste?

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ananyeva N, Khrenov A, Darr F y col. (2004)** Treating haemophilia A with recombinant blood factors: A comparison. *Expert Opin Pharmacother*, 5: 1061-70. Disponible en: <http://www.ashley-pub.com/doi/abs/10.1517/14656566.5.5.1061?cookieSet=1> [Consultado en septiembre de 2005].
2. **Bosse D, Praus M, Kiessling P y col. (2005)** Phase I comparability of recombinant human albumin and human serum albumin. *J Clin Pharmacol*, 45: 57-67.
3. **CCRFVE (Comisión Científica de la Real Fundación “Victoria Eugenia”) (2005)** Recomendaciones para la selección y uso de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia y otras coagulopatías congénitas. (En prensa).
4. **Celis P, Silvester G (2004)** European regulatory guidance on virus safety of recombinant proteins, monoclonal antibodies and plasma derived medicinal products. *Dev Biol*, 118: 3-10.
5. **Gibney J, Johannsson G (2004)** Safety of growth hormone replacement therapy in adults. *Expert Opin Drug Saf*, 3: 305-16.
6. **HFA (Fundación Australiana de Hemofilia) (2004)** Update on access to recombinant factor VIII and recombinant factor IX for the treatment of haemophilia in Australia. Disponible en: <http://www.haemophilia.org.au/news/id/11> [Consultado en septiembre de 2005].
7. **Ironside JW, Head MW (2004)** Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 284: 133-59.
8. **Liras A (2001)** Sobre los derechos del paciente. De la medicina hipocrática a nuestro Tercer Milenio. *Rev Fed Hemof*, 26: 41-4.
9. **Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS y col. (2004)** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 363: 417-21.
10. **Manno CS (2003)** The promise of third-generation recombinant therapy and gene therapy. *Semin Hematol*, 40(Suppl 3): 23-8.
11. **UKHCDO (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation) (2003)** Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 9: 1-23.
12. **Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF y col. (2005)** Probable person-to-person transmission of avian influenza A virus (H5N1). *N Engl J Med*, 352: 333-40.
13. **Watson JD, Crick FHC (1953)** A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737-8.



Influencia de las condiciones meteorológicas en la patología artrósica

*J. Vergés, E. Montell, E. Tomàs, C. Coronas,
G. Cumelles, G. Castañeda, N. Martí, I. Möller*

¿Quién no ha visitado alguna vez a un paciente capaz de predecir los cambios climáticos mediante el dolor articular y/o incapacidad funcional que padece? La relación observada entre los cambios climáticos y el dolor en pacientes reumáticos existe desde la época romana. Sin embargo, existe muy poca información publicada al respecto y la mayoría es contradictoria. El objetivo de este estudio es evaluar, mediante un estudio metodológicamente bien diseñado, si existe alguna relación entre las variables meteorológicas (temperatura, humedad y presión), y la presencia de dolor e incapacidad funcional en pacientes con artrosis.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica habitual, muchos pacientes con dolor articular o incapacidad funcional lo atribuyen a ciertas condiciones meteorológicas. Existe poca información publicada al respecto y la mayoría es contradictoria (1-8). Laborde y cols. (9), demostraron que las precipitaciones afectan al grado de dolor en pacientes afectados de artrosis que residen en zonas urbanas. No obstante, los datos publicados por Sibley no evidencian ninguna correlación entre las condiciones meteorológicas y los síntomas de la patología artrósica (3). Recientemente, en un estudio realizado por Hashkes, se observó que una terapia climática inducía una mejora temporal en los pacientes afectados de artritis inflamatoria (10).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de las condiciones climáticas en pacientes afectados de artrosis.

Concretamente, nos planteamos determinar si existe algún tipo de correlación estadísticamente significativa entre ciertas condiciones meteorológicas (temperatura, humedad y presión barométrica) y la presencia de sintomatología en pacientes afectados de artrosis (dolor articular e incapacidad funcional).

MÉTODOS

Descripción del estudio

El presente trabajo se realizó con pacientes del Instituto Poal de Reumatología de Barcelona y los datos fueron analizados por la Unidad de Salud Articular del Departamento Médico y Científico de Bioibérica Farma. Consistió en un estudio observacional, prospectivo, doble ciego que incluyó 80 pacientes afectados de artrosis comparados con un grupo control de 42 sujetos. El estudio se realizó en el área metropolitana de Barcelona, que se caracteriza por un clima típicamente mediterráneo.

Parámetros de valoración

Sintomatología en artrosis

Cada paciente recibió un cuestionario (*Health Assessment Questionnaire* -HAQ-) que debían rellenar a diario durante 31 días consecutivos. Dicho cuestionario consiste en una serie de preguntas referentes a la **capacidad funcional** del paciente con el objetivo de determinar el grado de dificultad para realizar ciertas actividades cotidianas (vestirse, acostarse y levantarse de la cama, abrir y cerrar un grifo, etc.), siendo los resultados posibles: 0 (ninguna dificultad), 1 (cierta dificultad), 2 (dificultad importante) o 4 (imposible de realizar la actividad). El HAQ también incluye una Escala Analógica Visual (EAV) de Huskisson de 0 a 100 mm para la evaluación del **dolor articular**.

J. Vergés, E. Montell, E. Tomàs, C. Coronas, G. Cumelles, G. Castañeda

Unidad de Salud Articular,
Departamento Médico y
Científico, Bioibérica Farma,
Barcelona.

N. Martí, I. Möller

Instituto Poal de
Reumatología, Barcelona.

Correspondencia
Dr. Josep Vergés
Dpto. Médico y Científico
Bioibérica, S.A.
Plaza Francesc Macià 7.
08029 Barcelona
correo-e:
jverges@bioiberica.com

VARIABLES METEOROLÓGICAS

Las variables meteorológicas estudiadas fueron:

- Temperatura
- Humedad
- Presión Atmosférica

La Unidad de Salud Articular del Departamento Médico y Científico de Bioibérica Farma recogía estos datos diariamente, a través de la página Web del "Servei Català de Meteorologia" (<http://www.gencat.es/servmet>).

En la práctica clínica habitual, muchos pacientes con dolor articular o incapacidad funcional lo atribuyen a ciertas condiciones meteorológicas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante los programas estadísticos SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") y StatXact. Las variables cuantitativas (EAV de Huskisson, HAQ, edad, peso, horas de terapia) fueron analizadas con un test de Kruskal-Wallis y ANOVA y las cualitativas (sexo, trabajo, exploración física) con el test de Fisher's. Con el fin de determinar las posibles correlaciones entre los distintos parámetros estudiados, se realizó un análisis de multivarianza.

Se escogió el modelo de regresión binaria para examinar la correlación entre las variables clínicas y las meteorológicas.

RESULTADOS

Nuestros datos demuestran los pacientes artrósicos sufren un incremento del dolor articular, en respuesta a una disminución de la presión, indicando, por tanto, que, condiciones bajas de presión atmosférica pueden intensificar el dolor articular en estos pacientes (Tabla 1, Figura 1). Por el contrario, dicha correlación no se observa con la humedad o con la temperatura.

La capacidad funcional de los pacientes no se ve modificada de un modo estadísticamente significativo por ninguna de las tres condiciones climáticas estudiadas (Tabla 2). Concretamente, se observa una cierta correlación entre la incapacidad funcional y la humedad ($p < 0.05$), pero no es concluyente, dado que el IC 95% está muy cercano al OR.

DISCUSIÓN

En una revisión, publicada por Jamison (11), de los efectos de las condiciones meteorológicas sobre el dolor, se proponen distintos mecanismos que podrían explicar dichos efectos, tales como determinados factores fisiológicos asociados con cambios en el clima, que podrían tener una repercusión en sujetos con un dolor crónico. Por otro lado, modificaciones de la presión barométrica también podrían inducir un desequilibrio temporal en la presión corporal que sensibilizaría las terminaciones nerviosas, causando un incremento en el dolor precedente a los cambios en la temperatura o humedad. Además, nuestros resultados también concuerdan con los experimentos realizados por algunos clínicos que definen a estos pacientes como pacientes barométricos.

En un estudio realizado por Vergés, J, y col. (12), también se demuestra que algunas variables meteorológicas inciden en la aparición del dolor en la artritis reumatoide, ya que se observó que un descenso de la temperatura aumenta el riesgo de dolor articular.

CONCLUSIÓN

Estos datos, obtenidos en el área metropolitana de Barcelona, sugieren que determinados pacientes afectados de artrosis responden a una reducción de la presión atmosférica con un incremento del dolor articular.

Por consiguiente, en el futuro podría ser factible modular los tratamientos no farmacológicos y farmacológicos para algunos pacientes artrósicos en función de la previsión meteorológica y evitar, en la medida de lo posible, el dolor articular y la incapacidad funcional

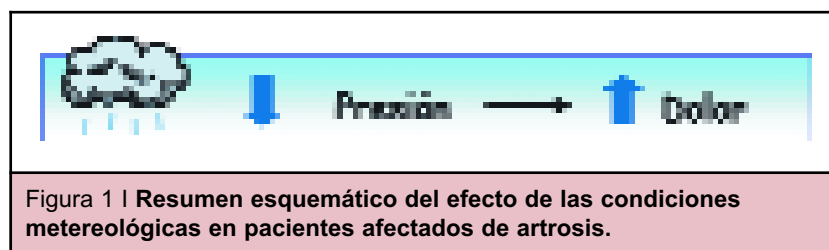


Figura 1 | Resumen esquemático del efecto de las condiciones meteorológicas en pacientes afectados de artrosis.

Tabla 1 | Modelo de regresión binaria de la correlación entre dolor articular (EAV de Huskisson) y las variables meteorológicas en pacientes afectados de artrosis (n=80). * $p < 0,005$

	OR	IC 95%	Valor P
Temperatura	1,042	(0,854-1,270)	0,688
Presión	0,793	(0,647-0,972)	0,026*
Humedad	0,963	(0,784-1,183)	0,720

OR (Odd Ratio) es el parámetro que determina la correlación entre las condiciones meteorológicas y la sintomatología de la enfermedad reumática.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Tabla 1 | Modelo de regresión binaria de la correlación entre incapacidad funcional (HAQ) y las variables meteorológicas en pacientes afectados de artrosis (n=80). *p<0,005

	OR	IC 95%	Valor P	OR (Odd Ratio) es el parámetro que determina la correlación entre las condiciones meteorológicas y la sintomatología de la enfermedad reumática. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.
Temperatura	0,973	(0,945-1,002)	0,069	
Presión	0,986	(0,970-1,003)	0,109	
Humedad	0,990	(0,980-0,999)	0,037*	

En un futuro podría ser factible modular los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para algunos pacientes artrósicos en función de la previsión meteorológica

asociados a la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

RESUMEN

En la práctica clínica habitual, muchos pacientes con dolor articular lo atribuyen a ciertas condiciones meteorológicas.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de las condiciones climáticas en pacientes con artrosis.

Métodos: El presente trabajo se realizó con pacientes del Instituto Poal de Reumatología de Barcelona y los datos fueron analizados por Bioibérica Farma. Consistió en un estudio prospectivo, doble ciego que incluyó 80 pacientes con artrosis, comparados con un grupo control de 42 sujetos. La evaluación del dolor (EAV de Huskisson) y la capacidad fun-

cional (HAQ) se determinaron diariamente durante un mes y las variables climáticas estudiadas fueron: temperatura, humedad y presión atmosférica.

Nuestros datos demuestran que los pacientes artrósicos experimentan un aumento del dolor articular en respuesta a una disminución de la presión, indicando que las condiciones de baja presión atmosférica exacerban el dolor en estos pacientes.

Estos datos sugieren que en el futuro podría ser factible modular los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para algunos pacientes artrósicos en función de la previsión meteorológica y evitar, en la medida de lo posible, el dolor articular y la incapacidad funcional asociados a la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes

BIBLIOGRAFÍA

- Edstrom, G.; Investigations into the effect of a hot, dry microclimate on the peripheral circulation, etc., of arthritis patients. *Annals Rheumatic Diseases*, 1948; 7: 76-92.
- Hollander, J.L.; The controlled-climate chamber for study of the effects of meteorological changes on human diseases. *Transactions of the New York Academy of Sciences*, 1961; 24: 167-172.
- Sibley, J.T.; Weather and arthritis symptoms. *The Journal of Rheumatology*, 1985; 12: 707-710.
- Patberg, W.R.; Nienhuis, R.L.; Veringa, F.; Relation between meteorological factors and pain in rheumatoid arthritis in a marine climate. *The Journal of Rheumatology*, 1985; 12: 711-715.
- Guedj, D.; Weinberger, A.; Effect of weather conditions on rheumatic patients. *Annals Rheumatic Diseases*, 1990; 49:158-159
- Strusberg, I.; Mendelberg, R.C.; Serra, H.A.; Strusberg, A.M.; Influence of weather conditions on rheumatic pain. *The Journal of Rheumatology*, 2002; 29: 335-338.
- Acasuso, M.; Insua, J.L.; Influencia de las variables climáticas sobre la patología musculoesquelética. *Revista Española de Reumatología*, 2002; 5, 174-175.
- Aikman, H.; The association between arthritis and the weather. *International Journal of Biometeorology*, 1997; 40:192-199.
- Laborde, J.M.; Dando, W.A.; Powers, M.J.; Influence of weather on osteoarthritis. *Social Science & Medicine*, 1986; 23: 549-554.
- Hashkes, P.J.; Beneficial effect of climatic therapy on inflammatory arthritis at Tiberias Hot Springs. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2002; 31: 172-177.ar
- Jamison, R.N.; Influence of weather on report of pain. *Technical Corner from IASP Newsletter*, July/August 1996.
- Vergés, J.; Montell, E.; Tomàs, E.; Cumelles, G.; Castañeda, G.; Martí, N.; Möller, I.; Weather conditions can influence rheumatic diseases. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 2004; 47: 134-136.

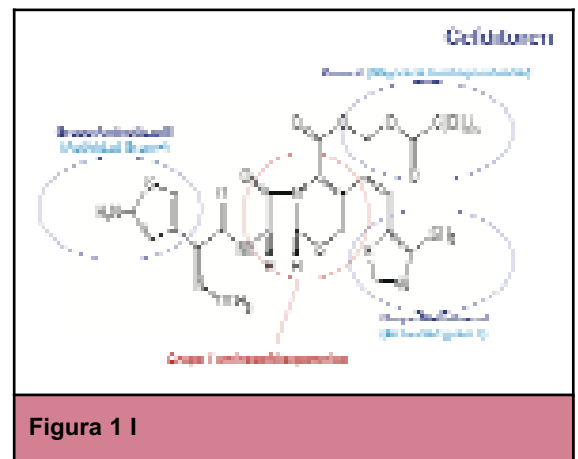
Cefditoren: un avance en el tratamiento de la Infección Respiratoria Bacteriana

Dra. Mercedes Aldeguer Martínez y Dr. Jesús Frías Iniesta

*El cefditoren es una cefalosporina de tercera generación que se administra por vía oral en forma de pivoxilo, un profármaco que es hidrolizado por las esterases intestinales liberando a la circulación la forma activa. El cefditoren posee un amplio espectro de actividad antibacteriana frente a gérmenes gram positivos y negativos, estable frente a la hidrólisis de la mayoría de las beta-lactamasas más comunes, siendo particularmente activo frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y *S. pyogenes*, principales patógenos implicados en infecciones del tracto respiratorio y de piel y tejidos blandos.*

Es ciertamente relevante que la actividad del cefditoren frente a cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina sea superior a la del resto de las cefalosporinas orales y equivalente a la de cefotaxima y ceftriaxona. Por tanto el cefditoren abre la posibilidad de tratar por vía oral las infecciones respiratorias y de la piel y tejidos blandos adquiridas en el medio extrahospitalario, particularmente en aquellos países, como España y Francia donde la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia intermedia y alta a la penicilina supera en algunas zonas el 40% (1).

La especialidad es el resultado de un proyecto iniciado por Meiji Seika Kaisha en Japón desarrollado posteriormente en Estados Unidos y en Europa. En Japón y Corea se encuentra comercializado desde hace años, y desde Agosto de 2001 también en EEUU (figura 1). En 2004 se autorizó en España, Italia, Portugal, Irlanda y Grecia y viene a posicionarse como un nuevo antibiótico que intenta acercarse al ideal de nuevos antibióticos, fármacos con perfil de administración cómodo, con mayor eficacia antimicrobiana in vivo e in vitro, escasa capacidad de selección de mutantes, con escasos efectos adversos y todo ello a un coste razonable.



ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

La actividad "in vitro" del cefditoren se ha investigado a través de un gran número de aislamientos de gérmenes procedentes de los ensayos clínicos en Fase III, de estudios comparativos con otros antimicrobianos así como de los datos del Proyecto ARISE (Antibiotic Resistance Isolates in Southern Europe), un estudio desarrollado en España, Portugal, Italia y Grecia en 3643 aislamientos clínicos de patógenos como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. aureus* y *S. pyogenes*.

Dra. Mercedes Aldeguer Martínez

Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Universidad Complutense de Madrid.

Dr. Jesús Frías Iniesta

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia

Dr. Jesús Frías Iniesta
correo-e: jesus.frias@uam.es

El cefditoren es claramente más activo que otras cefalosporinas orales: cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, y muestra una actividad similar o ligeramente superior a la de cefotaxima y la ceftriaxona

A partir de estos datos se puede establecer la actividad del cefditoren frente a distintos microorganismos frecuentemente involucrados en la infección respiratoria y en la de piel y tejidos blandos.

En el ámbito de los microorganismos grampositivos, resulta de especial interés la actividad del cefditoren frente a cepas de *S. pneumoniae*, con valores de CMI₅₀ de 0,03, 0,5 y 1 µg/ml para las cepas sensibles, de resistencia intermedia y de alta resistencia a la penicilina, respectivamente (2-8). El cefditoren es claramente más activo que otras cefalosporinas orales: cefaclor, cefuroxima, cefixima y cefpodoxima, y muestra una actividad similar o ligeramente superior a la de cefotaxima y la ceftriaxona (CMI₅₀ 0,03, 0,5 y 2 µg/ml, respectivamente) (3, 4), siendo la actividad del cefditoren equivalente a la de cefotaxima y ceftriaxona y superior a la de cefpodoxima, cefuroxima y cefixima frente a los aislados de *S. pneumoniae*, independientemente del nivel de resistencia a la penicilina (4). Por otra parte, la actividad bactericida del cefditoren es elevada y equiparable a la de cefotaxima, incluso frente a cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina (9). Además, el cefditoren muestra una elevada actividad frente a *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa sensibles a la meticilina (CMI₅₀ 0,5-1 µg/ml) (4,5,10,11) y es muy activo frente a *S. pyogenes* (CMI₅₀ 0,007 µg/ml) (9,11). Como otras cefalosporinas, cefditoren no es activo frente a *Staphylococcus* resistentes a la meticilina, ni frente a las distintas especies de *Enterococcus* (6,11-12).

En cuanto a los gérmenes gramnegativos, el cefditoren se comporta como la cefalosporina más activa frente a aislados clínicos de *H. influenzae*, independientemente de la producción de β-lactamasa, con unos valores de CMI₅₀ que oscilaron entre 0,01 y 0,06 µg/ml (3,4,6,10,12,13). Frente a *M. catarrhalis* β-lactamasa (+), que constituyen el 90% de los aislados clínicos de esta especie, el cefditoren es más activo que cefuroxima y tan activo como cefpodoxima y cefotaxima, con valores de CMI₅₀ entre 0,25 y 0,5 µg/ml. (4,6,10,12,14). El cefditoren, como otras cefalosporinas orales o parenterales muestra una excelente actividad tanto frente a *Neisseria meningitidis* como frente a *Neisseria gonorrhoeae*, incluyendo cepas productoras de β-lactamasa.

Frente a otros gramnegativos más relacionados con la infección nosocomial, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*, revela una situación variable. No tiene actividad fren-

te a *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacterioides fragilis* o patógenos respiratorios atípicos incluyendo *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella* sp y tiene solo actividad variable frente a anaerobios. (4,9,11).

El análisis comparativo confirma una gran similitud entre la actividad "in vitro" del cefditoren y el de la cefotaxima frente a estos patógenos, lo que abre un amplio abanico de posibilidades terapéuticas para el nuevo fármaco.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El cefditoren pivoxilo es un profármaco oral absorbible que es rápidamente hidrolizado mediante la acción de esterasas a la cefalosporina activa, cefditoren.

El perfil farmacológico del cefditoren se ha estudiado mediante el desarrollo completo de 23 ensayos en Fase I, realizados en Europa y en los Estados Unidos siguiendo las recomendaciones del *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) y de la *Food and Drug Administration* (FDA). En total se han incluido 527 individuos, en su mayoría voluntarios sanos de ambos sexos, aunque también se han estudiado 43 enfermos con diferentes grados de insuficiencia renal y 22 con hepatopatía con distintos grados de función hepatocelular. El cefditoren pivoxilo se administró tanto en dosis única como múltiple, principalmente a las dosis de 200 y 400 mg propuestas para su utilización en clínica.

Farmacocinética

En la (Tabla 1) se recogen los datos farmacocinéticos más relevantes obtenidos de los diferentes ensayos.

Después de la administración oral del cefditoren pivoxilo, la absorción del producto activo cefditoren se produce en el tracto gastrointestinal tras la hidrólisis del primero mediada por esterasas. Las concentraciones plasmáticas medias máximas son de 2,6 y 4,1 µg/ml y se alcanzan alrededor de 2,5 horas después de la administración de 200 y 400 mg, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta, calculada comparando los valores de ABC_∞ después de una dosis de 200 mg por vía oral con los de una dosis de 100 mg por vía intravenosa mediante infusión continua durante 1 hora, es aproximadamente de un 15-20% (15).

El cefditoren tiene una cinética lineal desde 100 mg hasta 600 mg aunque a las dosis más altas se observan incrementos en la concentración máxima (C_{max}) con ABC ligeramente inferior-

Tabla 1 | Parámetros farmacocinéticos del cefditoren tras la administración de 200 y 400 mg

	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	ABC_{∞} ($\text{mg}\cdot\text{h/ml}$)	k_e (h^{-1})	CL/F (l/h)	f_e (%)	CL_R (l/h)
cefditoren-pivoxilo 200 mg							
Media	2,5	2,59	7,92	0,511	27,2	18,7	4,8
DE	0,8	0,62	2,09	0,100	8,5	4,7	1,4
%CV	32	24	26	20	31	25	28
cefditoren-pivoxilo 400 mg							
Media	2,7	4,14	14,58	0,454	29,5	15,5	4,3
DE	1,0	0,92	3,89	0,107	8,2	4,1	1,2
%CV	36	22	27	24	28	27	28

El cefditoren-pivoxilo es un profármaco oral absorbible que es rápidamente hidrolizado mediante la acción de esterazas a la cefalosporina activa, cefditoren.

res, aunque no significativos a lo esperado (15-19). Tras la administración de dosis múltiples, la farmacocinética fue similar a la obtenida después de la administración de dosis única, sin que se detectase acumulación (16,18,19). Tampoco hay diferencias clínicamente relevantes en la cinética entre hombres y mujeres (20). La variabilidad interindividual es baja, con coeficientes de variación para los principales parámetros que oscilan entre 21 y 29%. Lo mismo cabe decir de la variabilidad intraindividual que se sitúa entre el 15 y 17% (21,22).

La ingesta de alimentos, especialmente con contenido graso, potencia la absorción, aumentando los valores de C_{max} y ABC en un 49% y un 69% respecto a las concentraciones en ayunas (23).

El volumen de distribución (V/f) en estado estacionario no es significativamente diferente del calculado tras una administración única, y se muestra relativamente independiente de la dosis, estando siempre en el intervalo de 40-65 litros (17,19). El porcentaje de unión a proteínas se ha estimado en un 88% (24).

Los estudios de difusión a varios tejidos y fluidos relevantes sugieren que la penetración hasta el lugar de acción es suficiente para obtener una acción bactericida sobre los microorganismos sensibles. En la mucosa bronquial la penetración fue del 60% y en la secreción bronquial del 20% de la concentración plasmática (25).

Después de la administración oral, el cefditoren se absorbe rápidamente recuperándose sin metabolizar a través de orina hasta un 18% de la

dosis administrada, independientemente de la dosis o de la duración del tratamiento (16,19). La vida media es de 1 a 1,5 horas, el aclaramiento total ajustado a biodisponibilidad es de 25-30 l/hora y el aclaramiento renal de 80-90 ml/minuto aproximadamente (16,18). Estudios isotópicos en voluntarios sanos sugieren que la fracción no absorbida se elimina en heces donde aparece la mayor parte del cefditoren administrado en forma de metabolitos conocidos como P7 y M-OH. El cefditoren pivoxilo no se detecta en extractos fecales ni en orina (26).

La excreción a través de leche se estudió de forma preliminar en 3 voluntarias (27) después de la administración de una dosis de 200 mg y en todos los casos la concentración en este fluido estuvo por debajo del límite de detección de la técnica ($<0,01 \mu\text{g/ml}$). No obstante estos datos se consideran escasos para recomendar la administración del cefditoren a mujeres lactantes.

La hidrólisis del cefditoren pivoxilo a cefditoren, tiene como resultado la formación de pivalato, que se elimina en un 99% a través de orina en forma de pivaloilcarnitina por lo que da lugar a un descenso de los niveles plasmáticos de carnitina, que no obstante se recuperan rápidamente sin detectarse alteraciones en las pruebas de laboratorio que puedan atribuirse a la depleción de carnitina.

A igualdad de dosis y en relación con la población adulta promedio, los niveles plasmáticos del cefditoren son algo superiores en los individuos de más de 65 años, siendo los valores de C_{max} y ABC aproximadamente un

Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos ponen de manifiesto que el cefditoren no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las isoformas principales de CYP450

26% y un 33% mayores respectivamente. No se requiere un ajuste de dosis ya que estas diferencias no presentan relevancia clínica (20).

En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) se obtuvieron valores de Cmax y ABC ligeramente superiores a los observados en individuos sanos y la excreción urinaria fue un 38% mayor. Estas variaciones no comprometen la eficacia ni la seguridad del cefditoren por lo que no son necesarios ajustes de dosis en estos pacientes (28,29). No obstante, debido a la ausencia de datos se desaconseja la administración en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CLcr 50-80 ml/min) las variaciones en los parámetros farmacocinéticos del cefditoren son clínicamente poco relevantes y no hacen preciso un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-49 ml/min) y grave (CLcr < 30 ml/min) la Cmax aumenta aproximadamente en un 50% y el ABC es alrededor de 2,5-3 veces superior a la encontrada en individuos sanos, por lo que se recomienda que en pacientes con insuficiencia moderada la dosis total diaria no supere los 200 mg cada 12 horas y en aquellos con insuficiencia grave no se supere la dosis de 200 mg/día (30).

Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos ponen de manifiesto que el cefditoren no inhibe el metabolismo mediado por ninguna de las isoformas principales de CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) (31).

La administración simultánea con antiácidos como hidróxido de aluminio o magnesio tiende a limitar la absorción, lo que se manifiesta por una disminución de un 13-16% en Cmax y del 5-16% en el ABC (32) siendo poco probable que estas variaciones afecten a la eficacia clínica del

cefditoren. Cuando se administra cefditoren pivoxilo con antagonistas de los receptores H2 como famotidina o cimetidina, la absorción también se ve disminuida, aunque en este caso el efecto es más acusado (disminución del 25-33% en Cmax y del 14-22% en ABC), por lo que no está indicado el tratamiento concomitante (32). En caso de ser precisa la administración concomitante del cefditoren pivoxilo con estos fármacos se recomienda separar las dosis un mínimo de 2 horas.

La administración repetida y concomitante del cefditoren pivoxilo con anticonceptivos formulados a base de etinil estradiol y levonorgestrel no tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética del etinil estradiol, aunque se produce un incremento significativo del ABC del levonorgestrel (33).

Al igual que ocurre con otros antibióticos β-lactámicos, la administración concomitante del cefditoren pivoxilo y probenecid hace que se produzca un incremento del 49% en Cmax, de un 122% en ABC y de un 53% en la vida media, disminuyendo la excreción renal del antibiótico en un 41% (34).

Farmacodinámica

Se ha establecido que para los antibióticos β-lactámicos, el parámetro farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia clínica es el tiempo en el que las concentraciones plasmáticas del antibiótico están por encima de la concentración mínima que inhibe el microorganismo (CMI) y en particular se ha sugerido que los regímenes de dosificación más eficaces son aquellos en los que el tiempo por encima de la CMI excede al menos el 40% del intervalo de dosificación (35,36).

Utilizando las concentraciones plasmáticas medias del cefditoren tras la administración de

Tabla 2 | Porcentaje del intervalo de dosificación durante el cual las concentraciones plasmáticas totales del cefditoren* exceden la CMI (µg/ml).**

Dosis del cefditoren pivoxilo	CMI	2	1	0.5	0.25	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008
200 mg bid	Media	9.2	24.6	37.3	49.6	63.5	77.2	88.1	95.2	98.5
	DE	6.5	6.3	6.9	8.5	10.8	12.0	10.8	7.3	4.6
400 mg bid	Media	24.8	38.7	51.3	64.8	79.4	91.5	98.0	99.8	100.0
	DE	7.7	7.9	9.3	10.8	11.6	8.9	3.9	1.3	0.3

* Concentraciones plasmáticas del cefditoren obtenidas de 71 y 84 individuos incluidos en 8 ensayos de Fase I. ** Valores de CMI del proyecto ARISE (5)

Tabla 3 | Estimación de la eficacia de cefditoren frente a diferentes patógenos en función del tiempo de exposición.

Microorganismo (número de aislados)	CMI _{50/90} (µg/ml)*	Porcentaje del intervalo de dosificación por encima de las CMI _{50/90}	
		200 mg BID (n=71)	400 mg BID (n=84)
<i>S. pneumoniae</i> , Pen-S (n=586)	≤0.03/≤0.03	88/88	98/98
<i>S. pneumoniae</i> , Pen-I (n=146)	0.12/0.5	64/37	79/51
<i>S. pneumoniae</i> , Pen-R (n=145)	0.5/1	37/25	51/39
<i>S. aureus</i> (n=709)	0.5/0.5	37/37	51/51
<i>S. pyogenes</i> (n=590)	≤0.03/≤0.03	88/88	98/98
<i>H. influenzae</i> , Amox-S (n=977)	≤0.03/≤0.03	88/88	98/98
<i>H. influenzae</i> , Amox-I (n=76)	≤0.03/≤0.03	88/88	98/98
<i>H. influenzae</i> Amox-R (n=160)	≤0.03/≤0.03	88/88	98/98
<i>H. parainfluenzae</i> (n=112)	≤0.03/0.06	88/77	98/91
<i>M. catarrhalis</i> (n=142)	0.06/0.25	77/50	91/65

*Valores obtenidos en el proyecto ARISE (5)

El régimen de 200 mg dos veces al día es suficiente para ejercer una buena actividad frente a los patógenos respiratorios más comunes. Los resultados sugieren que la dosis de 400 mg dos veces al día, podría proporcionar un tiempo del intervalo de dosificación suficiente para superar la CMI de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina.

200 y 400 mg obtenidas en los diferentes estudios en Fase I y tomando las CMI de los microorganismos más frecuentemente responsables de las infecciones del tracto respiratorio y de la piel y tejidos blandos se han calculado el porcentaje de intervalo por encima de la CMI para diferentes puntos de corte. En las (Tablas 2 y 3) se pormenorizan estos resultados.

Con cualquiera de ambas dosis las concentraciones plasmáticas del cefditoren superan durante más del 95% del intervalo de dosificación concentraciones iguales o inferiores a 0,015 µg/ml, mientras que concentraciones de 0,12 µg/ml se alcanzan durante el 64% y el 79% del intervalo tras la administración de 200 mg y 400 mg, respectivamente. Si tenemos en cuenta una CMI del cefditoren de 0,5 µg/ml, inhibitoria para el 90% de los microorganismos responsables de infección respiratoria y de piel y tejidos y blandos, con la dosis de 200 mg se alcanza esa concentración durante un 37% del intervalo de dosificación, porcentaje que se eleva hasta el 51% tras la dosis de 400 mg. Aunque, obviamente, el tiempo de exposición por encima de la CMI es superior tras la administración de 400 mg dos veces al día, el régimen de 200 mg dos veces al día es suficiente para ejercer una buena actividad frente a los patógenos respiratorios más comunes. Los resultados sugieren que la dosis de 400 mg dos veces al día,

podría proporcionar un tiempo del intervalo de dosificación suficiente para superar la CMI de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina.

EFICACIA CLINICA

Durante la fase de desarrollo clínico se han realizado 17 ensayos clínicos en diversas patologías en un total de 9065 pacientes de los cuales 5724 han sido tratados con cefditoren pivoxilo. Los estudios realizados fueron diseñados de acuerdo a las recomendaciones internacionales para investigar la eficacia de antimicrobiano y se compararon con los tratamientos antibióticos de referencia. En la práctica totalidad de los estudios se valoró también la eficacia microbiológica en aquellos pacientes en los que se aisló al menos un patógeno potencial al comienzo del estudio y fue posible hacer una valoración posterior.

El cefditoren penetra rápidamente en el tejido broncopulmonar y tonsilar, así como en los líquidos inflamatorios o no inflamatorios.

Faringoamigdalitis aguda

La faringoamigdalitis es una infección común de la faringe y amígdalas que constituye un motivo frecuente de visita al médico. Muy a menudo, esta enfermedad es una infección viral autolimitada que no necesita tratamiento

El cefditoren penetra rápidamente en el tejido broncopulmonar y tonsilar, así como en los líquidos inflamatorios o no inflamatorios.

antibiótico. Sin embargo, *S. pyogenes* es el patógeno responsable del 10% al 30% de los casos y en ese supuesto, es necesario establecer un diagnóstico y tratamiento correcto no sólo para prevenir complicaciones supurativas sino para prevenir además potenciales complicaciones no supurativas como la fiebre reumática. El cefditoren pivoxilo ha demostrado su eficacia en 3 ensayos de Fase III realizados en Europa y Estados Unidos (37,38,39). En estos estudios se compararon tratamientos con cefditoren pivoxilo a dosis de 200 mg cada 12 horas durante 5 días con Penicilina V 400 mg cada 8 horas durante 10 días o cefditoren pivoxilo 200 mg cada 12 horas durante 10 días y Penicilina V 250 mg cada 6 horas durante 10 días.

En total se incluyeron 1011 pacientes con amigdalitis aguda por *S. pyogenes* confirmada mediante test rápido. La mayoría de los pacientes eran jóvenes (alrededor de un 20% entre 12 y 17 años, alrededor de un 55% entre 12 y 30 años), que forman parte de la población con más riesgo de padecer fiebre reumática, la complicación principal de la faringoamigdalitis por *S. pyogenes* no tratada o parcialmente tratada.

La eficacia clínica del cefditoren pivoxilo dos veces al día fue equivalente a la de Penicilina V, siendo el porcentaje de curaciones clínicas del orden del 90%. En cuanto a la erradicación microbiológica, cefditoren pivoxilo 200 mg demostró ser significativamente superior a Penicilina V.

Sinusitis aguda

Las sinusitis bacterianas agudas son enfermedades frecuentes que pueden complicarse con infecciones virales del tracto respiratorio superior. Estas infecciones pueden suponer un riesgo para el paciente en lo que a complicaciones supurativas intracraneales se refiere, incluyendo empiema epidural o subdural, absceso cerebral o tromboflebitis séptica de los senos cavernosos. Generalmente, el diagnóstico se basa en los signos y síntomas y confirmación radiológica. La obtención de muestras para diagnóstico microbiológico es complicada y tiene que ser realizada por especialistas. La técnica de referencia sigue siendo la punción directa de senos, ya que el riesgo de contaminación por colonización por flora habitual parece ser menor que cuando se utilizan técnicas realizadas por aspiración endonasal o con muestras obtenidas mediante torundas. Los patógenos bacterianos más frecuentemente implicados en la sinusitis aguda son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S.aureus*. El tratamiento antibiótico de la sinusitis bacte-

riana bien diagnosticada está ampliamente reconocido pero hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos el patógeno no se conocerá antes de empezar el tratamiento y éste será por tanto empírico, durante parte o la totalidad del mismo. La duración del tratamiento es generalmente de 7 a 10 días. No cabe duda de que la elección inadecuada de un antimicrobiano puede ser causa de fracaso terapéutico lo que puede contribuir a una evolución hacia sinusitis crónica con sus correspondientes secuelas.

El cefditoren pivoxilo ha demostrado su eficacia en tres estudios de Fase III, un estudio europeo y dos estudios realizados en Estados Unidos (40,41,42). En estos estudios el cefditoren se ha utilizado a dosis de 200 o 400 mg cada doce horas durante 10 días en comparación con cefuroxima axetilo 250 mg también dos veces al día durante 10 días, o amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 500 mg y 875 mg cada 12 horas durante 10 días, en otros dos estudios. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de sinusitis aguda confirmada por rayos X, ultrasonografía o CT, en un estudio se tomaron muestras mediante torunda para cultivos bacteriológicos y en otro se pudo realizar punción de senos.

En total se incluyeron 1817 pacientes entre los tres estudios. Los resultados integrados de los dos estudios realizados en Estados Unidos indican que los porcentajes de eficacia clínica en los pacientes evaluables tratados con cefditoren pivoxilo 200 mg, cefditoren pivoxilo 400 mg y los comparadores fueron similares al final del tratamiento (79%, 80% y 82% respectivamente), sin que se demostraran diferencias estadísticas por lo que se concluye que ambos grupos del cefditoren pivoxilo fueron igualmente eficaces y equivalentes al comparador. Los resultados microbiológicos están en la misma línea.

El estudio europeo, más pequeño, también demostró equivalencia terapéutica entre cefditoren pivoxilo y cefuroxima axetilo (95% y 90% respectivamente). En este estudio se pudieron hacer aislamientos con cultivo positivo en 50% de los pacientes con *S. pneumoniae* y *H. influenzae* como patógenos primarios. La eficacia clínica del cefditoren pivoxilo en sinusitis bacteriológicamente documentada causada por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* fue 100% y 92%, respectivamente.

Exacerbación aguda de la bronquitis crónica

La bronquitis crónica es un proceso bien definido que se complica con procesos agudos

La experiencia de uso con cefditoren en la neumonía adquirida en la comunidad se ha sustentado en los 4 ensayos realizados durante la fase de desarrollo clínico del medicamento. Dos se han llevado adelante en Europa y dos como parte del desarrollo americano

de exacerbación (EABC) cuyas causas pueden ser la polución ambiental o la presencia de alérgenos y patógenos víricos y bacterianos. Es de destacar que los microorganismos aislados con más frecuencia del esputo de los pacientes con EABC son semejantes en todo el mundo e incluyen *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*. Diferentes estudios han demostrado la utilidad de los antibióticos en el tratamiento de la EABC, especialmente en pacientes con al menos 2 de los 3 síntomas siguientes: aumento de disnea, incremento del volumen del esputo y/o incremento de su purulencia. El patógeno responsable rara vez se aísla en la práctica clínica debido a la dificultad para obtener muestras sin contaminación de la flora normal. Por lo tanto, el tratamiento es empírico y necesita cubrir los posibles patógenos responsables considerando sus patrones de resistencia.

El cefditoren pivoxilo ha demostrado su eficacia en tres estudios de Fase III, uno de ellos realizado en Europa y dos realizados en Estados Unidos (43,44,45). El estudio europeo de diseño aleatorio y doble ciego compara cefditoren pivoxilo 200 mg dos veces al día durante 5 días y cefuroxima axetilo 250 mg dos veces al día durante 10 días en pacientes adultos con EABC confirmada (FEV1 < 80%) y gravedad correspondiente a la clasificación de Anthonisen en niveles I y II. El estudio siguió criterios de infección y valoración bacteriológica (esputo) de acuerdo con estudios previos en esta enfermedad. Los dos estudios americanos son también doble ciego y con distribución aleatoria de tratamientos a tres posibles brazos paralelos, cefditoren pivoxilo 200 mg cada 12 horas, cefditoren pivoxilo 400 mg cada 12 horas y un tercer brazo de referencia que fue cefuroxima axetilo 250 mg cada 12 horas o claritromicina 500 mg cada 12 horas durante de 10 días respectivamente. Los pacientes incluidos tenían edades comprendidas entre los 13 y 90 años con el diagnóstico EABC o bronquitis asmática crónica. Los criterios principales de valoración fueron la eficacia clínica y microbiológica.

En total se analizaron los resultados de 574 pacientes adultos del estudio realizado en Europa. Ambos grupos de tratamiento fueron bioequivalentes en términos de eficacia clínica con porcentajes de curación al final del tratamiento del 80% y 83% en los grupos tratados con cefditoren pivoxilo y cefuroxima axetilo, respectivamente.

Los estudios americanos han permitido estudiar 1521 pacientes con aislados microbianos en el momento de la inclusión. Siendo los resulta-

dos de las tres ramas al final del tratamiento equivalentes tanto en términos de eficacia clínica (cefditoren pivoxilo 200 mg 88%, cefditoren pivoxilo 400 mg 89% y comparadores combinados 90%) como microbiológica.

Neumonía adquirida en la comunidad

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una enfermedad con una incidencia que oscila entre 100-500 casos por 100000 de población y año, con índices de mortalidad que varían enormemente dependiendo de la gravedad de las enfermedades de base y de la población afectada y de su edad. Globalmente se estima que tiene una mortalidad del 18% que oscila entre el 0 y el 89% en los distintos grupos de enfermos. El diagnóstico de la NAC se basa en signos y síntomas clínicos de enfermedad respiratoria aguda con confirmación significativa en la radiografía de tórax. En más del 50% de los casos no se logra un diagnóstico etiológico y, en cualquier caso, los resultados del cultivo no están generalmente disponibles de inmediato. Ello obliga a un uso empírico de antimicrobianos que debe comenzar rápidamente. Dado que *S. pneumoniae* es el primer agente causal de la NAC en cualquiera de los distintos grupos de población, es importante seleccionar los antibióticos activos frente a *S. pneumoniae* y frente a la mayoría de los patógenos habituales. Las recomendaciones para el tratamiento antibiótico empírico de la NAC generalmente incluyen el uso de aminopenicilinas asociadas o no a clavulánico, cefalosporinas o macrólidos. En nuestro medio la resistencia frente a penicilinas está próxima al 50%, y en el caso de los macrólidos las cifras de resistencia en España superan el 20%, lo que supone un factor de preocupación adicional a la hora de elegir el tratamiento.

La experiencia de uso con cefditoren en la neumonía adquirida en la comunidad se ha sustentado en los 4 ensayos realizados durante la fase de desarrollo clínico del medicamento. Dos se han llevado adelante en Europa y dos como parte del desarrollo americano (46,47,48, 49).

Uno de los estudios europeos se diseñó como un ensayo aleatorio comparativo y doble ciego con tres ramas de tratamiento: cefditoren pivoxilo 200 mg dos veces al día, cefditoren pivoxilo 400 mg dos veces al día y amoxicilina-clavulánico 500 mg tres veces al día durante 10 días. En el estudio se incluyeron 411 pacientes con diagnóstico de NAC que cumplían criterios diagnósticos estándar incluyendo fiebre >38° y se obtuvieron muestras para cultivo microbiológico. Los resultados finales mostraron equi-

La eficacia clínica del cefditoren pivoxilo en sinusitis bacteriológicamente documentada causada por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* fue 100% y 92%, respectivamente.

valencia entre los tratamientos estudiados. En cuanto a la eficacia microbiológica, un 17% de los pacientes fueron documentados microbiológicamente, aislándose 35 cepas de *S. pneumoniae* y demostrándose equivalencia en estos pacientes entre los 3 grupos de tratamiento.

Los 2 estudios americanos son semejantes, aleatorios y comparativos con tres grupos paralelos de tratamiento. Los tratamientos fueron cefditoren pivoxilo 200 mg dos veces al día, cefditoren pivoxilo 400 mg dos veces al día o cefpodoxima proxetilo 200 mg dos veces al día o amoxicilina clavulánico 875 mg también dos veces al día durante 14 días. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de NAC y antes del inicio del tratamiento se obtuvo una muestra de esputo para estudio bacteriológico y una muestra de sangre para hemocultivo. Se incluyeron un total de 1653 pacientes entre los dos estudios. Las variables principales fueron eficacia clínica y microbiológica.

Los porcentajes de pacientes curados clínicamente fueron muy similares en ambos estudios cefditoren pivoxilo 200 mg: 89%; cefditoren pivoxilo 400 mg: 90% y comparadores: 91%, desprendiéndose del estudio de los intervalos de confianza que los tres tratamientos son equivalentes. Los porcentajes de eficacia microbiológica en los pacientes evaluables al final del tratamiento fueron también equivalentes en los tres grupos: cefditoren pivoxilo 200 mg: 86%; cefditoren pivoxilo 400 mg: 86% y comparadores: 88%.

El otro estudio europeo fue un estudio piloto, abierto, no comparativo, realizado en Hungría, país frecuentemente referenciado por su alta prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina. El diagnóstico de neumonía se basó igualmente en criterios estándar incluyendo la presencia de fiebre $>38^{\circ}$ y se obtuvieron muestras para cultivo microbiológico. Se incluyeron 86 pacientes en los que se observaron porcentajes de eficacia al final del tratamiento del 86% y 90%. La respuesta en pacientes con *S. pneumoniae* fue del 91%.

La eficacia clínica al final del tratamiento en pacientes con NAC por neumococo fue del 90% (43/48) en el grupo cefditoren pivoxilo 200 mg, del 96% (43/45) en el grupo cefditoren pivoxilo 400 mg y del 96% (43/45) en el grupo tratado con cefpodoxima proxetilo 200 mg. En otro de los estudios estos porcentajes fueron del 95% (19/20) en el grupo cefditoren pivoxilo 200 mg, 96% (25/26) en el grupo cefditoren pivoxilo 400

mg y del 89% (17/19) en el grupo amoxicilina-clavulánico 875 mg. Cuando estos resultados se agrupan, 130 de 139 pacientes (93%) con NAC por *S. pneumoniae* fueron evaluados como cura. Es interesante mencionar, que el cefditoren pivoxilo consigue erradicar a 25 de 27 cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina (92%) aisladas en ambos estudios.

La clasificación de pacientes según Fine indica que alrededor de un 40% de los pacientes presentaban neumonía al menos moderada (Fine \geq III), por lo que los resultados de eficacia en los pacientes estratificados según Fine en los estudios controlados, sugieren que cefditoren pivoxilo 200 mg es suficiente para tratar de manera eficaz a los pacientes de clase I-II, mientras que los más graves (clases III-IV) presentan porcentajes de eficacia superiores con la dosis de cefditoren pivoxilo 400 mg lo que llevaría a recomendar esta dosis para el tratamiento de pacientes más graves y/o con factores de riesgo.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen un grupo heterogéneo en el que se consideran patógenos varios microorganismos. Las bacterias más habituales en las infecciones de piel adquiridas en la comunidad en la población no-inmunodeprimida, son *S. aureus* y *S. pyogenes*. Siempre que sea posible, el tratamiento antibiótico debe instaurarse en función del patógeno causante, sin embargo, frecuentemente es necesario un tratamiento empírico ya que frecuentemente la confirmación del patógeno es difícil o imposible de obtener, bien porque el material que se obtiene para cultivo sea escaso, o porque la carga bacteriana del mismo sea baja, o porque predominen las sustancias inhibitorias tisulares, o los enfermos ya hayan recibido antimicrobianos en el momento de obtener la muestra. El antibiótico elegido debe incluir en su espectro de actividad una buena cobertura frente a cocos gram-positivos así como una buena penetración en la piel.

El cefditoren pivoxilo ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las infecciones cutáneas no complicadas en dos ensayos de Fase III realizados en Estados Unidos en 1685 pacientes (50). Ambos estudios siguieron idéntico diseño: multicéntricos, doble ciego, aleatorios, controlados, y con tres grupos paralelos. Los tratamientos administrados fueron cefditoren pivoxilo 200 mg cada 12 horas, cefditoren pivoxilo 400 mg cada 12 horas y cefuroxima axetilo 250 mg cada 12 horas o cefadroxilo monohidrato 500 mg también cada 12 horas.

Como con otros medicamentos antibacterianos, y fundamentalmente con los β -lactámicos, los acontecimientos adversos registrados con cefditoren pivoxilo incluyen más frecuentemente: diarrea, náusea, cefalea, dolor abdominal y candidiasis vaginal

Entre las enfermedades principales había celulitis (24%), heridas infectadas (23%), abscesos (9%), impétigo (8%), foliculitis (10%) y forunculosis (4%).

La curación fue de 89 % para cefditoren pivoxilo 200 mg, de 88% para cefditoren pivoxilo 400 mg, y 90 % para los comparadores cefuroxima y cefa-droxilo, demostrándose en ambos estudios equivalencia entre ambos grupos del cefditoren pivoxilo y los comparadores, tanto en eficacia clínica como en eficacia microbiológica. (88%, 86% y 85%, respectivamente)

En el 50% de los pacientes hubo aislamiento, principalmente *S. aureus* (63%) y en un 6% de los casos se aisló *S. pyogenes* (n= 49). La erradicación de *S. aureus* se obtuvo aproximadamente en el 90% de los pacientes y la erradicación de *S. pyogenes* en el 100%.

SEGURIDAD

En total se han recogido datos de 5724 pacientes incluidos en los ensayos de Fase III tratados con cefditoren pivoxilo por vía oral. Como con otros medicamentos antibacterianos, y fundamentalmente con los β -lactámicos, los acontecimientos adversos registrados con cefditoren pivoxilo incluyen más frecuentemente: diarrea, náusea, cefalea, dolor abdominal y candidiasis vaginal (Tabla 4). Como cabía

esperar, esta incidencia es mayor en los pacientes que recibieron 400 mg del cefditoren pivoxilo que en aquellos que recibieron la dosis más baja (200 mg). Aunque la diarrea fue el acontecimiento adverso más frecuente con ambas dosis, la intensidad fue en general leve en el 60% de los pacientes y en más del 75% de ellos no fue necesario tomar ninguna medida como consecuencia de la misma.

En general, los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo tuvieron mayor incidencia de diarrea y dolor abdominal, mientras que en los incluidos en el grupo tratado con 200 mg del cefditoren pivoxilo se observó menor incidencia de candidiasis vaginal que en el de los fármacos comparadores.

Un total de 160 pacientes (2,8%) tratados con cefditoren pivoxilo comunicaron acontecimientos adversos graves. Entre los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo que comunicaron acontecimientos adversos graves, 8 en cada régimen terapéutico consideraron posible o probablemente relacionados dichos efectos con la administración del antibiótico. Por otra parte, los pacientes tratados con cefditoren pivoxilo 400 mg abandonaron prematuramente los estudios con mayor frecuencia que en el grupo comparador, principalmente por diarrea.

Tabla 4 | Acontecimientos adversos relacionados más frecuentes (incidencia >1%) en los pacientes tratados con cefditoren-pivoxilo y los comparadores combinados. Datos para ambas series como "n (%)".

	Serie europea			Serie americana		
	200 mg	400 mg	Comparadores	200 mg	400 mg	Comparadores
Total pacientes con al menos un A. Adverso relacionado	70 (10,4)	25 (11,3)	80 (11,5)	654 (24,4)	621 (28,8)	658 (24,8)
Diarrea	27 (4,0)	6 (2,7)	17 (2,4)	291 (10,9)	321 (14,9)	216 (8,2)
Nausea	8 (1,1)	1 (0,4)	10 (1,4)	99 (3,7)	118 (5,5)	118 (4,5)
Dolor abdominal	9 (1,3)	3 (1,3)	5 (0,7)	55 (2,1)	43 (2,0)	33 (1,2)
Dispepsia	2 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	37 (1,4)	33 (1,59)	39 (1,5)
Vómitos	2 (0,2)	2 (0,9)	4 (0,5)	19 (0,7)	21 (1,09)	30 (1,1)
Cefalea	1 (0,1)	1 (0,4)	2 (0,2)	67 (2,5)	41 (1,9)	60 (2,3)
Alteraciones hepáticas	7 (1,0)	7 (3,1)	11 (1,5)	8 (0,3)	5 (0,2)	9 (0,3)
Alteración del gusto				11 (0,4)	4 (0,2)	44 (1,7)
Candidiasis vaginal*	2 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,1)	36 (2,5)	60 (5,3)	75 (5,1)

*Referido al porcentaje de mujeres

Los parámetros de laboratorio y las constantes vitales no experimentaron cambios importantes como consecuencia del tratamiento con cefditoren pivoxilo.

En general el perfil de seguridad del cefditoren pivoxilo es similar al de otras cefalosporinas y al de amoxicilina/clavulánico, si bien la dosis de 200 mg es en general mejor tolerada que la de 400 mg produciéndose menor incidencia de acontecimientos adversos y menor número de suspensiones del tratamiento. Además, los datos analizados en función de las características demográficas indican que no es necesario un ajuste de dosis en función de la edad, sexo o peso.

Los estudios realizados demuestran que no es necesario un ajuste de dosis en poblaciones especiales como ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática leves-moderadas.

Existen datos de farmacovigilancia postcomercialización procedentes de Japón donde se han prescrito alrededor de 25 millones de envases en el periodo 1994-2000. Durante este periodo se han notificado 130 acontecimientos adversos graves (5 por cada 100000 prescripciones) siendo los más frecuentes los trastornos generales (28), hepatobiliares (25), piel y anejos (24) y trastornos gastrointestinales (20).

CONCLUSIONES

El cefditoren pivoxilo es una cefalosporina de tercera generación para administración oral con un perfil farmacocinético equiparable al de otros fármacos del grupo. Su farmacocinética es lineal y su biodisponibilidad y penetración en los tejidos son similares a las de otras cefalosporinas. Los estudios realizados demuestran que no es necesario un ajuste de dosis en poblaciones especiales como ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática leves-moderadas. Por otra parte, no se han detectado interacciones farmacocinéticas relevantes, excepto en lo que se refiere a su absorción disminuida cuando se administra de forma simultánea con antiácidos o con inhibidores anti H2.

El cefditoren pivoxilo es un antibiótico muy activo frente a los patógenos que se relacionan habitualmente con las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. Su actividad "in vitro" se ha estudiado frente a un elevado número de aislados clínicos procedentes, muchos de ellos, de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Particularmente relevante resulta la actividad del cefditoren pivoxilo frente a cepas de *S. pneumoniae* con valores de CMI₉₀ de 0,03, 0,5 y 1 µg/ml para las cepas sensibles, de resistencia intermedia y de alta resistencia a la penicilina, respectivamente. En general, el cefditoren pivoxilo es claramente más activo que las restantes cefalosporinas orales y muestra una actividad similar a la de la

cefotaxima. El cefditoren pivoxilo muestra, asimismo, una elevada actividad frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis* independiente de la producción de β-lactamasa. Además, su perfil es excelente frente a *S. pyogenes* y *S. aureus* sensible a meticilina.

Los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en Europa y Estados Unidos ponen de manifiesto que el cefditoren pivoxilo es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda, sinusitis aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, así como de las infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas. Las dos pautas posológicas de cefditoren pivoxilo, 200 mg bid y 400 mg bid, fueron equivalentes a los antibióticos comparadores tanto en eficacia clínica como microbiológica. En los estudios de neumonía adquirida en la comunidad realizados en Estados Unidos se ha observado que, si bien la eficacia clínica es equivalente entre los grupos de tratamiento, la eficacia microbiológica en relación con los comparadores es más clara con la dosis de 400 mg de cefditoren pivoxilo. Por ello, parece razonable considerar esta pauta de dosificación para el tratamiento de la NAC, especialmente en pacientes más graves o en los que se haya confirmado la presencia de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina.

Por otra parte, el perfil de seguridad de cefditoren pivoxilo es similar al de otras cefalosporinas y los efectos adversos atribuibles al fármaco consisten principalmente en trastornos gastrointestinales como diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal así como candidiasis vaginal. Durante el tratamiento con cefditoren pivoxilo se ha comprobado que los niveles de carnitina disminuyen aunque recuperan rápidamente sus valores habituales una vez finalizado el mismo, no habiéndose detectado alteraciones en las pruebas de laboratorio que puedan atribuirse a la depleción de carnitina.

En resumen, el cefditoren pivoxilo reúne características microbiológicas y clínicas que lo sitúan en una posición muy favorable respecto del resto de las cefalosporinas orales de que disponemos en la actualidad, con ellas comparte, por otro lado, los moderados efectos adversos que, en general, no tienen excesiva relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Marchese A, Schito GC. Resistance patterns of lower respiratory tract pathogens in Europe. *Int J of Antimicrob Ag* 2000; 1: 525-9.
- Fenoll A, Bustamante M, Campos J, et al. The in vitro activity of (ME1206) against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Programme and Abstracts, 18th International Congress of Chemotherapy 1993, Abstract 994, p. 288, and Internal Report. Meiji Seika Kaisha Report No. [1207]-0853.
- Fernández-Roblas R, López J, Ramos J, et al. In vitro activity of against clinical isolates of penicillin-susceptible and -resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemoth* 1996; 37: 1038-9.
- Martínez-Beltrán J, Cantón R, Coronel P, et al. (ME1206): antimicrobial profile in a multicenter study. Abstracts of the 34th ICAAC 1994, Abstract E46, p. 51, and Internal Report. Meiji Seika Kaisha Report No. [1207]-0839.
- Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, et al. ARISE project (Antibiotic Resistance Isolates in Southern Europe). Tedec-Meiji Farma Internal Report, 2001.
- Biedenbach DJ, Croco M, Jones RN, et al. Antimicrobial activity of , a new oral cephalosporin tested against recent clinical isolates of Pneumococci, *Haemophilus* and *M. catarrhalis*. Abstracts of the 98th General Meeting of American Society for Microbiology 1998.
- Jones RN, Biedenbach DJ, Croco MAT, et al. In vitro evaluation of a novel orally administered cephalosporin () tested against 1249 recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Diag Micr Infec Dis* 1998; 31: 573-8.
- Spangler S, Jacobs M, Appelbaum P. Activities of RPR 106972 (a new oral streptogramin), (a new oral cephalosporin), two new oxazolidinones (U-100592 and U-100766), and other oral and parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Ch* 1996; 40(2): 481-4 and Internal Report. Meiji Seika Kaisha Report No. [1207]-0378.
- Cantón R, Liñares J, Martínez-Beltrán J, et al. Bactericidal activity of (ME1206) on *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus* of the *viridans* group. Abstracts of the 34th ICAAC 1994, Abstract E11, p. 28, and Internal Report. Meiji Seika Kaisha Report No. [1207]-0840.
- Felmingham D, Robbins MJ, Ghosh G, et al. An in vitro characterization of , a new oral cephalosporin. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20(4): 127-47.
- Chin N, Zhang Y, Neu H. In vitro activity of a new cephalosporin ME-1206 compared with other agents. *Diag Micr Infec Dis* 1991; 14: 417-24.
- Felmingham D, Robbins MJ, Ghosh G et al. In vitro activity of (ME1206) against clinical bacterial isolates. Programme and Abstracts, 18th International Congress of Chemotherapy 1993, Abstract 996, p. 288, and Internal Report. Meiji Seika Kaisha No. [1207]-0748-3.
- Pérez-Trallero E, Alcorta M, Montes M, et al. Comparative bactericidal activity of (ME1206) on *Haemophilus influenzae*. Abstracts of the 34th ICAAC 1994, Abstract E63, p. 250, and Internal Report. Meiji Seika Kaisha Report No. [1207]-0840.
- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Palavecino-Fasola EL, et al. Activity of against *Haemophilus* species and *Moraxella catarrhalis*. Abstracts of the 37th ICAAC 1997. Abstract E-103, p. 132.
- Phase I Internal report. An open, balanced study in 8 male volunteers to assess the absolute bioavailability of ME1207 administered as a single oral dose of 200mg. Besselaar Clinical Research Unit Report No. 823/7. July, 1994.
- Phase I Internal report. : A Phase I, double-blind, placebo-controlled, multiple oral dose, safety, tolerability and pharmacokinetic study in healthy male and female subjects (Protocol CEF-97-001). Covance Clinical Research Unit Report No. 744/10. December, 1997.
- Phase I Internal report. ME1207: A double-blind, placebo-controlled, multiple oral dose, safety, tolerance and pharmacokinetic study in healthy male volunteers GHBH/Hazleton Clinics Report No. 823/1. May, 1993.
- Phase I Internal report. ME1207: A double-blind, placebo-controlled, rising multiple oral dose, safety, tolerance, and pharmacokinetic study in 9 healthy male volunteers. GHBH/Hazleton Clinics Report No. 823/3. December, 1992.
- Phase I Internal report. pivoxil: A phase I study on the pharmacokinetics and tolerance of single and multiple dose (ME101). CIFA, Navarra University. Tedec-Meiji Farma Report. April, 1994.
- Phase I Internal report. The effect of age and gender on the single and multiple-dose pharmacokinetics of in healthy subjects (Protocol CEF-97-016). TAP Drug Metabolism Report No. 4. July, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/221, September, 1999).
- Phase I Internal report. pivoxil: A phase I, open, randomly balanced two-way crossover study in 24 healthy male subjects to investigate the bioequivalence of two different tablet formulations (3-layer tablet and l-layer tablet) at a dose level of 200mg. Covance Clinical Research Unit Report No. 1582/5. April, 1999.
- Phase I Internal report. Comparative bioavailability of 200mg pivoxil tablets manufactured by Lilly del Caribe (Puerto Rico) to 200mg pivoxil tablets manufactured by Meiji Seika Kaisha, Ltd. (Japan) (Protocol CEF-97-013). TAP Drug Metabolism Report No. 1, November, 1998. (Clinical Report No. R & D/99/097, April, 1999).
- Phase I Internal report. ME1207: A two-way, open, crossover study, in healthy volunteers to assess the influence of a standard high fat breakfast on the oral bioavailability of ME1206, after a single dose of its pivaloyloxymethyl ester. GHBH/Hazleton Clinics Report No. 823/2. May, 1992.
- Phase I Internal report. Abbott Drug Metabolism Report No. 1-The *in vitro* protein binding of [¹⁴C] in human plasma. Abbott Laboratories Division 46 Report No. R&D/99/281. June, 1999 in Mulford DJ, Mayer M. Pharmacokinetics of in subjects with normal or impaired renal function (Protocol CEF-97-017). TAP Drug Metabolism Report No. 9. October, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/485, November 1999). Appendix C from appendix 16.1.13.
- Phase I Internal report. Tissue penetration of pivoxil: An open phase I study to assess the concentrations of pivoxil in bronchial secretions, bronchial mucosa, epithelial lining fluid (ELF) and alveolar macrophages (Ams) after administration of a single 400 mg oral dose to 24 male or female subjects (HP 10050/05; ME105). Tedec-Meiji Internal Report. June, 2001.
- Phase I Internal report. The metabolism and excretion of [aminothiazole-2-¹⁴C] pivoxil in healthy male subjects (Protocol CEF-97-014). TAP Drug Metabolism Report No. 7. November, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/383, November, 1999).
- Black C. An in vitro investigation to estimate the potential for inhibition of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 and CYP3A4 by . TAP Pharmaceutical Report.
- Yasuda J, Yamamoto T, Iwasaku K, et al. Pharmacokinetic and clinical studies of ME1207 in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy* 1992; 40 (S2): 610-3. Meiji Seika Report [1207-0145].
- Phase I Internal report. Pharmacokinetics of cefditoren in subjects with normal or impaired hepatic function (Protocol CEF-97-015). TAP Drug Metabolism Report No. 5. August, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/291, September, 1999).
- Phase I Internal report. Pharmacokinetic evaluation of cefditoren-pivoxilo (ME1207) in patients with impaired hepatic function (ME107). Tedec-Meiji Farma Report. February, 2001.
- Phase I Internal report. Pharmacokinetics of in subjects with normal or impaired renal function (Protocol CEF-97-017). TAP Drug Metabolism Report No. 9. October, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/485, November, 1999).
- Phase I Internal report. The effect of an H₁ receptor antagonist or an antagonist or an antacid on the pharmacokinetics of in healthy subjects (Protocol CEF-97-018). TAP Drug Metabolism Report No. 8. October, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/486, October, 1999).
- Phase I Internal report. The effect of pivoxil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and levonorgestrel in healthy female subjects (Protocol CEF-97-012). TAP Drug Metabolism Report No. 2. April, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/220. July, 1999).
- Phase I Internal report. The effect of probenecid on the pharmacokinetics of in healthy subjects (Protocol CEF-98-023). TAP Drug Metabolism Report No. 6. August, 1999. (Clinical Report No. R&D/99/290, October, 1999).
- Craig WA. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
- Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Micr Infec Dis* 1995; 22: 89-96.
- Phase III Internal report. Multicentre, phase III, randomised comparative study: cefditoren-pivoxilo (ME1207) with penicillin V in the treatment of acute bacterial pharyngotonsillitis in adults (ME309). Tedec-Meiji Farma Report. April, 2002.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of cefditoren-pivoxilo and penicillin VK in the treatment of patients with streptococcal pharyngitis (CEF-97-008). TAP Pharmaceuticals Report. August, 1999.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of cefditoren-pivoxilo and penicillin V in the treatment of patients with streptococcal pharyngitis (CEF-97-010). TAP Pharmaceuticals Report. September, 1999.
- Phase III Internal report. Multicentre, prospective, comparative, phase III study of cefditoren-pivoxil (cefditoren-pivoxilo) versus Cefuroxime-axetil in the treatment of acute community-acquired sinusitis (ACAS) in adults (ME305). Tedec-Meiji Farma Report. June, 2001.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of Pivoxil and Augmentin (Amoxicillin/Clavulanate Potassium) in the treatment of patients with acute Maxillary sinusitis (CEF-97-004). TAP Pharmaceuticals Report. September, 1999.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of Pivoxil and Augmentin (Amoxicillin/Clavulanate Potassium) in the treatment of patients with acute bacterial sinusitis (CEF-97-007). TAP Pharmaceuticals Report. November, 1999.
- Phase III Internal report. Efficacy of -pivoxil compared to cefuroxime-axetil in patients with acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis in adults (ME303). Tedec-Meiji Farma Report. May, 2001.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of pivoxil and Cefuroxime Axetil in the treatment of acute bacterial exacerbation of chronic Bronchitis(CEF-97-003). TAP Pharmaceuticals Report. October, 1999.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of pivoxil and clarithromycin in the treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (CEF-97-005). TAP Pharmaceuticals Report. November, 1999.
- Phase III Internal report. Multicentre, phase III, randomised dose-ranging study comparing two doses of -pivoxil (cefditoren-pivoxilo) with Amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of bacterial community acquired pneumonia in adults(ME301). Tedec-Meiji Farma Report. August, 2000.
- Phase III Internal report. An open, multicentre, international study to evaluate the efficacy of pivoxil taken orally as 400 mg twice daily for ten days in adult patients with community-acquired pneumococcal pneumonia (ME310). Tedec-Meiji Farma Report. July, 2000.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of pivoxil and cefpodoxime proxetil in the treatment of community-acquired pneumonia (CEF-97-002). TAP Pharmaceuticals Report. December, 2001.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of Pivoxil and Amoxicillin/Clavulanate (Augmentin) in the treatment of community-acquired pneumonia (CEF-97-006). TAP Pharmaceuticals Report. August, 2001.
- Phase III Internal report. Comparative safety and efficacy of pivoxil and Cefuroxime axetil in the treatment of patients with uncomplicated skin or skin structure infection (CEF-97-009). TAP Pharmaceuticals Report. October, 1999.
- Bucko AD, Hunt BJ, Kidd SL, Hom R. Randomized, double-blind, multicenter comparison of oral 200 or 400 mg BID with either cefuroxime 250 mg BID or cefadroxil 500 mg BID for the treatment of uncomplicated skin and skin-structure infections. *Clin Ther*. 2002 Jul; 24(7):1134-47.

Eficacia del interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis C crónica

Eva Andrés-Mateos, M^a Dolores López-Maderuelo

El interferón es un componente esencial en el tratamiento de la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis C (VHC). La modificación covalente del interferón alfa-2a o 2b mediante la unión de una cadena de polietilenglicol (PEG) ha originado un compuesto con una absorción sostenida, un aclaramiento lento y una vida media más larga que su análogo no modificado. Esto le permite mantener unas concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico durante más tiempo para producir un efecto antiviral sobre el VHC, posibilitando una única administración semanal.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C crónica afecta a más de 300 millones de personas en el mundo. A mediados de los años 70, se comenzó hablar del virus de la hepatitis noA noB como el posible origen de la hepatitis que no era producida por ninguno de los virus, fármacos o causas conocidas hasta ese momento como agentes etiológicos de esta patología. En la actualidad, se considera enfermedad de declaración obligatoria por su peligro de transmisión y se incluye como enfermedad profesional.

El conocimiento actual sobre esta enfermedad es limitado debido al descubrimiento relativamente reciente del virus que la ocasiona, el virus de la hepatitis C (VHC) fue descubierto en 1987 por M. Houghton, y a la dificultad para realizar un diagnóstico precoz.

El VHC es un virus RNA pequeño con envuelta, perteneciente a la familia Flaviviridae. Se caracteriza por su gran capacidad de mutación, por lo que posee gran variabilidad genética. El análisis filogenético indica la existencia de múltiples genotipos, clasificados en varios tipos diferentes de VHC (1-6) que a su vez se dividen subtipos distintos (a, b, c). Esta variabilidad tiene gran importancia, ya que, el

curso y severidad de la enfermedad parece depender del genotipo, y además, complica el desarrollo de vacunas y condiciona la sensibilidad del virus al tratamiento con interferón.

En más del 50% de los enfermos con hepatitis C se desconoce la vía de contagio, en los casos en los que identificados, es casi exclusivamente por contacto con sangre o hemoderivados, siendo otras vías de infección (sexual o vertical) poco frecuentes.

Aproximadamente el 75% de los casos de hepatitis C cronican. El hecho de que la transición desde la forma aguda a la forma crónica generalmente sea asintomática, junto a que la infección por VHC tiene un desarrollo a largo plazo (con una media de desarrollo de cirrosis en torno a 30 años) hace que normalmente se detecte en estadios presintomáticos al encontrarse una bioquímica hepática anormal o como resultado de la frecuente evolución de la enfermedad a cirrosis y hepatocarcinoma. Los datos bioquímicos tampoco permiten un diagnóstico definitivo, ya que, aunque las actividades gamma-glutamyltransferasa y transaminasa suelen estar aumentadas, este incremento tiene poca relevancia a la hora de valorar el grado de inflamación hepática, siendo nece-

Eva Andrés-Mateos, M^a Dolores López-Maderuelo
Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:
Eva Andrés-Mateos
Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, UAM.
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029, Madrid
correo-e: eva.andres@uam.es

El interferón no interacciona directamente con los virus, pero induce en las células enfermas y en sus vecinas la producción de otras proteínas que impiden la replicación viral

saría en la mayor parte de los casos una biopsia hepática para determinar el alcance del daño y diagnosticar la hepatitis crónica.

El descubrimiento del interferón en 1957 por Alick Isaacs y Jean Linderman lo detectaron como una glucoproteína liberada por las células infectadas por los virus que era capaz de interferir con la aparición de nuevas infecciones víricas. El interferón no interacciona directamente con los virus, pero induce en las células enfermas y en sus vecinas la producción de otras proteínas que impiden la replicación viral. En realidad, se trata de una superfamilia, cada vez más numerosa, de citoquinas (pequeñas proteínas que transmiten señales de una célula a otra) que modulan la actividad de casi todos los componentes del sistema inmunitario, reforzando la capacidad inmune del organismo.

La mayoría de los interferones se agrupan en función de la secuencia aminoacídica de sus estructuras proteicas en tres clases (alfa, beta y gamma). La familia alfa, el grupo más amplio y diverso, comprende más de 20 miembros, y es el de uso más generalizado. En 1981 la FDA aprobó su utilización para el tratamiento de hepatitis crónica C, hasta ese momento no se disponía de terapéutica eficaz contra esta infección.

En la actualidad, los enfermos son tratados con 3-10 millones de unidades de interferón alfa tres veces a la semana, en gran parte de los casos en combinación con ribavirina (1000 mg al día en pacientes con peso inferior a 75 kg y 1200 mg en pacientes con peso superior a 75 kg). El tratamiento combinado es más efectivo que solo la administración de interferón, sin embargo, tiene los mismos efectos secundarios que este último, con el riesgo añadido del desarrollo de anemia hemolítica, siendo necesario en estos casos reducir la dosis de ribavirina. Estos tratamientos requieren un seguimiento exhaustivo semanal de los pacientes en las 4 primeras semanas, y mensual si las concentraciones de hemoglobina y los recuentos de células blancas son estables. En el 40% de los pacientes se logra una respuesta sostenida tras un tratamiento de al menos 6 meses para eliminar los síntomas y periodos más prolongados para evitar recidivas.

Las principales limitaciones para la utilización del interferón son su corta vida media y los importantes efectos secundarios en dosis terapéuticas. Tiene una vida media de aproximadamente 8 horas, por lo que durante el tratamiento hay fluctuaciones de sus concentraciones plasmáticas en los pacientes. La adminis-

tración del interferón tres veces por semana no impide que se observe un aumento de la carga viral durante los días sin tratamiento. En la mayoría de los experimentos con modelos animales el interferón ha sido más efectivo cuando se administró antes de la inoculación o durante los estadios tempranos de la infección, antes de la aparición de las señales clínicas de la enfermedad y del pico de replicación del virus en los órganos diana. Sin embargo, como consecuencia de los inconvenientes anteriormente mencionados, no es posible utilizar el interferón como profilaxis o terapia en la hepatitis C.

Las nuevas estrategias terapéuticas tienen como objetivo el desarrollo de interferones con una vida media más larga y fármacos antivirales alternativos cuya administración sea más cómoda y con menos efectos secundarios. La obtención de la secuencia aminoacídica y la estructura tridimensional de los interferones ha permitido gracias a la ingeniería genética el desarrollo de interferones modificados. El peginterferón es el resultado de unir covalentemente una cadena del polietilenglicol al interferón alfa. Este compuesto presenta una mayor absorción, un aclaramiento más lento y una vida media más larga que el interferón no modificado.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los peginterferones son derivados del interferón alfa-2a o alfa-2b modificados mediante la unión covalente de una cadena de polietilenglicol (PEG), un polímero soluble en agua, no tóxico, que se excreta fácilmente en orina. La cadena de PEG hace que el fármaco se absorba de forma sostenida tras la inyección subcutánea y disminuya el aclaramiento por el riñón. Esta cadena se hidroliza posteriormente en el hígado liberando el interferón.

El peso molecular del polímero depende del número de repeticiones de la molécula que lo forma, además puede ser lineal o ramificado y puede unirse a la proteína por distinto tipo de enlace. Las cadenas de PEG pequeñas y lineales tienen un periodo de absorción sostenido más corto y un aclaramiento renal mayor que las cadenas largas y ramificadas.

La unión de PEG al IFN alfa le confiere una vida media plasmática mayor y una disminución de la antigenicidad del IFN, al reducir la probabilidad de que el sistema inmune desarrolle anticuerpos contra él.

El interferón alfa-2a está unido a una cadena ramificada de 40 Kda, mientras que el alfa-2b está unido a una cadena lineal de 12 Kda. Esto

El peginterferón es el resultado de unir covalentemente una cadena del polietilenglicol al interferón alfa. Este compuesto presenta una mayor absorción, un aclaramiento más lento y una vida media más larga que el interferón no modificado.

Dentro de los efectos inmunomoduladores del interferón alfa, se encuentran la activación de los macrófagos, aumentando su capacidad presentadora de antígeno y su actividad bactericida, la generación de linfocitos T citotóxicos, el aumento de la secreción de Ig M, G y A y la inhibición la producción de Ig E

Los estudios más recientes han demostrado una eficacia más elevada del peginterferón alfa-2a o alfa-2b frente a los tratamientos actuales

provoca, que en el primer caso la concentración plasmática máxima se alcance entre las 45-60 horas y se mantenga de 50-80 h después de la administración, mientras que en el segundo caso la C_{max} se alcanza entre las 15-44 horas y se mantienen en el tiempo entre 48-72.

También difiere la distribución de ambos fármacos, en el caso del alfa-2b se distribuye prácticamente por todo el organismo con un $V_d=0.99$ l/kg, mientras que el alfa-2a es algo inferior pues no penetra en algunos compartimentos. Otra diferencia se produce en el aclaramiento, en el alfa-2a disminuye 100 veces respecto al interferón y en el peginterferón alfa-2b disminuye unas 10, en ambos se considera que la eliminación renal es aproximadamente de un 30%.

No se ha evaluado la farmacocinética de los peginterferones en pacientes menores de 18 años o con disfunción hepática severa. Los datos en mayores de 65 años sugieren que las dosis no deben modificarse en función de la edad.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

El interferón ejerce su actividad uniéndose a receptores específicos en la superficie celular, lo que desencadena la activación de una serie de vías intracelulares entre las que se encuentra la ruta de transducción JAK/STAT. Finalmente se produce la inducción de distintos genes.

El mecanismo antiviral conlleva la activación de tres enzimas de dobles cadenas de RNA: la 2' 5'-oligoadenilato sintetasa, que activa a la endorribonucleasa celular latente (Rnasa L) encargada de destruir el RNA viral y celular, e inhibe la transcripción y la síntesis proteica inducida por virus; la proteínquinasa, que fosforila dIF2 suprimiendo la síntesis proteica; y finalmente, se induce la síntesis de una fosfodiesterasa que inhibe la elongación del péptido.

Por tanto, estos mecanismos antivirales llevan a la inhibición de la penetración, del desrevestimiento viral, la síntesis de mRNA, el procesamiento de proteínas virales, el ensamblaje y la liberación del virus.

Dentro de los efectos inmunomoduladores del interferón alfa, se encuentran la activación de los macrófagos, aumentando su capacidad presentadora de antígeno y su actividad bactericida, la generación de linfocitos T citotóxicos, el aumento de la secreción de Ig M, G y A y la inhibición la producción de Ig E. Además, induce la liberación de histamina por los mastocitos, estimula la actividad de las células NK,

y suprime la división celular e induce la diferenciación celular.

EFICACIA CLÍNICA

Los estudios más recientes han demostrado una eficacia más elevada del peginterferón alfa-2a o alfa-2b frente a los tratamientos actuales. La eficacia del tratamiento se midió en función de los niveles de VHC-RNA, de aminotransferasas y por biopsia hepática.

En los ensayos comparativos que se han realizado del peginterferón alfa-2a frente al interferón alfa-2a, los pacientes fueron tratados durante 48 semanas con 180 μ g una vez por semana, observándose una normalización de las enzimas hepáticas y una respuesta virológica sostenida 24 semanas después de la interrupción del tratamiento en un 30 % de los pacientes tratados con peginterferón frente a un 8% con interferón. En estudios recientes, se comparó la eficacia de 90-180 μ g peginterferón alfa-2a administrado una vez por semana frente a 3-6 millones de unidades de interferón alfa-2a administrado 3 veces por semana durante 48-72 semanas dependiendo del ensayo. Los individuos tratados con peginterferón mostraban una respuesta virológica sostenida y una normalización de las aminotransferasas a las 24 semanas desde la interrupción del tratamiento en un 39-34% con la dosis de 180 μ g y de un 20% con la dosis de 80 μ g frente al 19-14% de los tratados con IFN (Tabla 1).

Respecto al peginterferón alfa-2b, en pacientes con hepatitis C crónica sin tratamiento previo, se estudió la seguridad y la eficacia a las 48 semanas de tratamiento con 3 dosis distintas de peginterferón (0.5, 1 y 1.5 μ g/Kg administradas subcutáneamente una vez por semana), frente al interferón alfa-2b (3 millones de UI, 3 veces por semana). Se observó una respuesta virológica sostenida (el RNA del VHC se encontraba por debajo del límite de detección 6 meses después del tratamiento) con el peginterferón del 18, 25 y 23% respectivamente frente a un 12 % con el interferón (Tabla 2).

En ambos casos, tanto en el peginterferón alfa-2a como en el alfa-2b, las tasas de respuesta fueron más elevadas y sostenidas, en aquellos pacientes con un número de copias víricas inferior a 2 millones y cuyo genotipo era el 2 o el 3.

EFFECTOS ADVERSOS

El patrón de reacciones adversas descrito para el peginterferón fue cualitativamente similar al del interferón. La incidencia y la severidad fue mayor según se aumentó la dosis, pero en

Tabla 1 | tasas de respuesta al tratamiento con peginterferón alfa-2a frente al interferón alfa-2a.

	PEGINTERFERON ALFA-2a		INTERFERON ALFA-2a
	90 µg (N=96)	180 µg (N=87)	3x10 ⁶ U (N=88)
Respuesta virológica (%)			
Semana 48	42	44	14
Semana 72	15	30	8
Respuesta bioquímica (%)			
Semana 48	35	39	22
Semana 72	20	34	15
Respuesta al tratamiento (%)			
Semana 48	31	29	10
Semana 72	15	30	8

Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, mialgia, inflamación o dolor en el lugar de aplicación, malestar general (astenia, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, vértigo), trastornos gastrointestinales, dolor muscular, trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, insomnio e irritabilidad), alopecia y faringitis

general, fue de leve a moderada y manejable con la terapia adicional apropiada o el ajuste de la dosis.

Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, mialgia, inflamación o dolor en el lugar de aplicación, malestar general (astenia, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, vértigo), trastornos gastrointestinales, dolor muscular, trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad, insomnio e irritabilidad), alopecia y faringitis (Tabla 3).

La granulocitopenia se dio en un 4% y la trombocitopenia en un 7% de los pacientes. Estas fueron las principales razones para la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, sin embargo, la supresión fue más común con el interferón (9%) que con el peginterferón (4-6%).

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

En la actualidad, el tratamiento óptimo para la hepatitis C crónica es la administración combinada de interferón alfa con ribavirina. La seguridad y eficacia de esta combinación no está suficientemente documentada.

La monoterapia con peginterferón está indicada, en caso de intolerancia a la terapia combina-

da, para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos, comprobada histológicamente, con marcadores séricos positivos (como son la elevación de las transaminasas sin descompensación hepática) y con la presencia en suero de VHC-RNA o anticuerpos anti-VHC.

Para el tratamiento de la hepatitis C crónica con peginterferón alfa-2a, se administrará subcutáneamente una dosis de 90-180 µg una vez por semana, durante al menos 6 meses. En los pacientes en los que se observe una reducción del VHC-RNA a los 6 meses, el tratamiento se continuará durante al menos otros 6 meses adicionales, es decir en total un año de tratamiento.

La monoterapia con peginterferón alfa-2b consiste en la administración subcutánea de una única dosis, 0,5 o 1,0 µg/Kg, una vez a la semana al menos durante 6 meses. La dosis debe seleccionarse basándose en los datos de seguridad y eficacia. En aquellos pacientes que muestren la desaparición del VHC-RNA a los 6 meses en sangre, el tratamiento debe continuarse durante otros 6 meses adicionales.

Si se desarrollan efectos adversos durante el curso del tratamiento, se recomienda que la dosis de peginterferón se modifique a la

Tabla 2 | tasas de respuesta al tratamiento con peginterferón alfa-2b frente al interferón alfa-2b.

	PEGINTERFERON ALFA-2b			INTERFERON ALFA-2b
	0.5 mg/kg (N=315)	1.0 mg/kg (N=298)	1.5 mg/kg (N=304)	3x10 ⁶ U (N=307)
Respuesta virológica (%)	17	24	23	12
Respuesta bioquímica (%)	18	25	23	12
Respuesta al tratamiento (%)	24	29	28	18

Tabla 3 Efectos adversos más comunes		
Efectos adversos	Peginterferón 1.0 µg/kg (porcentaje pacientes)	Interferón 3x10 ⁶ U (%) (porcentaje pacientes)
Trastornos en el sitio de aplicación Inflamación, dolor	47	20
Malestar general Cefalea Fatiga Síntomas gripales Rigidez Fiebre Pérdida de peso	56 52 46 23 22 11	52 54 38 19 12 13
Trastornos gastrointestinales Nauseas Anorexia Diarrea Dolor abdominal	26 20 18 15	20 17 16 11
Sistema músculo-esquelético Dolor muscular	56	58
Desordenes psiquiátricos Depresión Insomnio Ansiedad/irritabilidad	29 23 28	25 23 34
Piel Alopecia	22	22

mitad de la de partida. Si persisten o se repiten después del ajuste, se interrumpirá el tratamiento.

Se recomienda una reducción de la dosis si el recuento de neutrófilos es $<0,75 \cdot 10^9/l$ o si el recuento de plaquetas es $<50000 \cdot 10^9/l$. Y la suspensión del tratamiento si el recuento de neu-

trófilos es $<0,50 \cdot 10^9/l$ o el de plaquetas es $<25000 \cdot 10^9/l$.

También es recomendable la monitorización y el ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, desaconsejándose su utilización en caso de insuficiencia hepática así como en adolescentes y niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heathcote, E.J., Schiffman, M.L., Cooksley, W.G.E. et al. (2000). Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med.* 343:1673-80.
2. Zeuzem, S., Feinman, M.D., Rasenack, J. et al. (2000). Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 343:1666-72.
3. Johnson, H.M., Bazer, F.W., Szente, B.E. et al. (1994). Eficacia terapéutica de los interferones. *Investigación y ciencia.* Julio: 40-47.
4. Vilcek, J., Sen, G.C.: Interferons and other Cytokines. En: Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, P.M. et al. (ed.): *Fundamental Virology.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp. 341-365.
5. PegIntron®. Scientific Discussion and Summary of product characteristics. CPMP/0244/00. EMEA 2000

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

APARATO CARDIOVASCULAR

INSUFICIENCIA CARDIACA

La eplerenona (Inspro®, Pfizer) es un antagonista de los receptores de la aldosterona, la principal hormona mineralcorticoide endógena. En su calidad, inhibe la síntesis de los péptidos que gobiernan los procesos de retención de sodio, así como los de la secreción de potasio, en las células del túbulo distal. Todo ello supone una pérdida moderada de sodio con la orina, limitando la de potasio.

Ha sido autorizada para la *“reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI igual o menor del 40%) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente, en adición a la terapia estándar incluyendo betabloqueantes”*.

Guarda una estrecha relación estructural con la espironolactona y, evidentemente, con la aldosterona, aunque el espectro de actividades de la eplerenona es algo más selectivo que el de la espironolactona, al carecer prácticamente de actividad sobre otros tipos de receptores esteroideos que no sean expresamente los de aldosterona.

La eplerenona ha demostrado reducir en torno a un 15% la mortalidad general de los pacientes con insuficiencia cardiaca tras un infarto agudo de miocardio reciente. También se ha descrito una disminución del 13% en la variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por motivos cardiovasculares, todo ello en relación con el placebo.

Este efecto no es ciertamente espectacular, pero sí es importante, especialmente si se tiene en cuenta que la reducción de la mortalidad comienza a apreciarse ya a partir del primer mes de tratamiento. Estadísticamente, la utilización del medicamento permite salvar la vida a 23 pacientes adicionales de cada 1000 tratados, al menos durante un periodo equivalente al del estudio clínico.

Anteriormente, el estudio RALES había analizado los efectos de la espironolactona (25 mg/día) en pacientes con insuficiencia cardíaca grave tratados durante 24 meses con la triple terapia, observándose una mejora de la clase funcional y una reducción de las hospitalizaciones, aumentando la supervivencia de estos pacientes en un 30%. Por otro lado, el hallazgo de que la espironolactona disminuía los valores plasmáticos del péptido aminoterminal del procolágeno tipo III vino a confirmar la importancia de la inhibición de la fibrosis en los efectos del bloqueo de los receptores de aldosterona.

La eplerenona es el primer antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, ya que, aunque la espironolactona es igualmente un antagonista de estos receptores, también tiene una actividad clínicamente relevante sobre los receptores androgénicos y progestagénicos, lo que le confiere un perfil toxicológico algo más complejo que el de la eplerenona. Específicamente, la incidencia de ginecomastia, mastalgia e impotencia sexual es inferior con eplerenona. Posiblemente, ésta sea la principal diferencia expresable en términos clínicos entre ambos medicamentos, al menos hasta

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

La eplerenona es un antagonista de los receptores de la aldosterona, autorizada para la prevención de la mortalidad producida por la insuficiencia cardiaca asociada a un infarto agudo de miocardio reciente. El efecto es importante, especialmente si se tiene en cuenta que la reducción de la mortalidad comienza a apreciarse ya a partir del primer mes de tratamiento.

La nueva vacuna anticólera es una combinación de la subunidad B no tóxica de la toxina colérica y bacterias enteras muertas. Esta vacuna oral sustituye a una parenteral, menos eficaz y peor tolerada.

que se disponga de ensayos clínicos directamente comparativos con eplerenona y espironolactona. No obstante, por el momento, la espironolactona solo está oficialmente indicada, con relación a la insuficiencia cardiaca, en "edemas asociados con insuficiencia cardiaca congestiva"; es decir, no comparte explícitamente la indicación autorizada ahora para la eplerenona como tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes infartados.

En los últimos años, el empleo de IECA, betabloqueantes y espironolactona ha permitido reducir notablemente la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca. No obstante, todavía el pronóstico de la insuficiencia cardiaca sigue siendo malo, con tasas de supervivencia que están muy por debajo de muchos tipos de cáncer y que ponen de relieve la necesidad de tratamientos más eficaces.

En este contexto, la incorporación de un nuevo fármaco específicamente estudiado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes infartados, aporta un nuevo impulso en un área de gran relevancia clínica y con un pronóstico poco favorable. Sin duda, está muy lejos de ser la respuesta definitiva, pero supone un escalón más en esta lucha contra la mortalidad cardiovascular.

TERAPIA ANTIINFECCIOSA SISTÉMICA

CÓLERA

La nueva vacuna anticólera (Dukoral®, Esteve) es una combinación de la subunidad B no tóxica de la toxina colérica (obtenida por técnicas de ADN recombinante) y bacterias enteras muertas (por calor o por formol) de *Vibrio cholerae* 01, serotipos Inaba y Ogawa, de los biotipos clásico y El Tor. Ha sido autorizada para la "inmunización activa en adultos y niños a partir de los dos años que vayan a visitar áreas endémicas o epidémicas".

Las respuestas protectoras a seis meses son del 85-100%, descendiendo al año a un 60-65% e incluso más en periodos más prolongados. En los niños menores de seis años (y mayores de dos), la respuesta es elevada durante los seis primeros meses, pero desciende de forma notable en relación con los adultos. La respuesta se considera eficaz a partir del séptimo día tras la segunda dosis (entre dos y seis semanas después de la primera).

La presencia de la subunidad B de la toxina colérica en la vacuna es importante, ya que incrementa de forma notable la capacidad inmunogénica y protectora durante los primeros ocho meses.

La vacuna oral anticólera presenta un perfil toxicológico bastante benigno, con efectos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas, etc) de carácter leve y transitorio. Así pues, es una vacuna razonablemente eficaz y bastante segura.

La profilaxis quimioterápica o inmunológica del cólera tiene, en términos prácticos, una importancia relativa, limitada a situaciones especiales. Es preciso tener en cuenta que la mayoría de los pacientes infectados por la bacteria no desarrollan síntomas clínicos y que entre aquellos que sí lo hacen, menos del 10% desarrollan cuadros graves. Sin embargo, estos últimos son lo suficientemente importantes como para justificar la inmunización activa selectiva. En este sentido, no puede olvidarse que algunos pacientes llegan a perder hasta 20 litros de agua, lo cual es capaz de provocar la pérdida de la consciencia e incluso la muerte en menos de 24 horas.

Durante más de 40 años se dispuso de una vacuna anticólera de administración parenteral¹, de eficacia moderada (50% de protección durante 3-6 meses) y no exenta de efectos adversos, tanto locales como sistémicos. Por el contrario, actualmente se considera que las vacunas anticólericas deben ser administradas por vía oral, con el fin de estimular la inmunidad local intestinal, crítica para prevenir el ataque de la endotoxina colérica.

Aparentemente, la introducción comercial de una vacuna anticólera en un país como España donde hace décadas que no se ha registrado ninguna muerte por cólera y los muy contados casos clínicos registrados proceden en exclusiva de inmigrantes de zonas endémicas, el valor de la nueva vacuna oral no parece ser crítico desde el punto de vista de sanidad pública, pero tiene un papel significativo para los viajeros internacionales con destino y permanencia en puntos donde el cólera es endémico.

Aunque el riesgo de contraer el cólera es muy bajo para los turistas convencionales, la inmunización puede estar justificada en personas como las dedicadas a funciones de atención sanitaria que se desplacen a zonas epidémicas de cólera, especialmente en zonas donde no esté garantizada la higiene en el suministro de agua y de alimentos.

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal autorizado para cuadros de psoriasis resistentes o intolerantes a la terapia inmunosupresora y fototerapia convencional. Aparentemente, no supera la eficacia del etanercept en esta indicación; sin embargo, el perfil toxicológico del efalizumab es, también aparentemente, algo más benigno.

El mitotano ha sido autorizado para el tratamiento sintomático del carcinoma de la corteza suprarrenal avanzado. El fármaco no cura ni afecta significativamente a la progresión de la enfermedad, pero permite controlar la mayor parte de los síntomas asociados.

TERAPIA ANTINEOPLÁSTICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES

PSORIASIS

El efalizumab (Raptiva®, Serono) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁, autorizado para el "tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA".

Se une selectivamente a la subunidad CD11a del antígeno asociado a la función leucocitaria de tipo 1 (LFA-1), presente en la superficie de los linfocitos T activados, inhibiendo la unión de este último a las moléculas de adhesión intercelular 1, 2 y 3 (ICAM-1, 2 y 3). Este proceso interfiere con la adhesión de los linfocitos a otros tipos de células, bloqueando la emigración de los linfocitos T a través de las células endoteliales vasculares y su unión a los queratinocitos (la ICAM-1 es sobreexpresada por los queratinocitos y las células endoteliales de las placas psoriásicas). El efalizumab provoca una regulación a la baja (infra-expresión) de la CD11a por internalización del receptor y posterior degradación en el interior celular.

El efalizumab inhibe diferentes acciones relacionadas con los linfocitos T, como son la activación primaria en los nódulos linfáticos, el movimiento dentro de las lesiones psoriásicas, la interacción con los queratinocitos, la activación secundaria en las placas psoriásicas y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Estudios de 12 semanas de duración han mostrado tasas de respuesta terapéutica² del 22-35% (2,5-4,5% con placebo). Estos valores son algo menores entre los pacientes no respondedores a la terapia sistémica de referencia (metotrexato, ciclosporina, etc).

La administración en periodos prolongados (hasta 15 meses) a pacientes que han respondido satisfactoriamente anteriormente al efalizumab parece mantener la eficacia, con porcentajes de respuesta terapéutica de hasta un 50%.

Aparentemente, el efalizumab no supera la eficacia del etanercept en esta indicación, atendiendo a comparaciones en paralelo de estudios diferentes, aunque la comparación de estudios en paralelo solo puede tener un mero sentido orientativo.

Sin embargo, el perfil toxicológico del efalizumab es, también aparentemente, algo más benigno que el del etanercept. No obstante, se ha citado la aparición de sordera en algunos pacientes, dependiendo de la dosis administrada (1% con 1 mg/kg, 3,7% con 2 mg/kg y 0,6% con placebo). Por otro lado, algunos estudios han mostrado un aumento (hasta el doble que el placebo) de la incidencia de infecciones, aunque generalmente de escasa entidad.

No parece que la suspensión del tratamiento se relacione con la reagudización de la psoriasis, aunque esto sí puede ocurrir con alguna frecuencia entre los pacientes que no han respondido al tratamiento.

CARCINOMA DE CORTEZA SUPRARRENAL

El mitotano (Lysodren®, HRA Pharma) ha recibido su autorización para el "tratamiento sintomático del carcinoma de la corteza suprarrenal avanzado (inextirpable, metastático o de recaída)". Inhibe funcionalmente las glándulas corticosuprarrenales a través de un mecanismo poco conocido y modifica el metabolismo periférico de los corticosteroides endógenos. El efecto final es una reducción drástica de los niveles sanguíneos de los 17-hidroxycorticosteroides fisiológicos. Con el objetivo de contrarrestar los síntomas del síndrome de Cushing asociado al adenocarcinoma suprarrenal, induce farmacológicamente un estado de insuficiencia suprarrenal.

La experiencia clínica con mitotano es amplia pero de casi imposible sistematización, ya que gran parte de los estudios clínicos disponibles no son controlados, presentan notables diferencias metodológicas entre ellos y fueron llevados a cabo en pequeños grupos de pacientes.

En general, el mitotano es capaz de provocar regresión tumoral en un cierto porcentaje (25-30%) de pacientes, aunque sin efecto sobre su supervivencia. No obstante, más del 80% de los tumores funcionales hiperproductores de hormonas esteroideas ven limitada su actividad de forma manifiesta por el mitotano, lo que conduce a una mejora notable de la sintomatología asociada al cuadro tumoral.

No hay datos directamente comparables con otras terapias, especialmente con antineoplásicos (cisplatino, doxorubicina, etopósido), pero no parece que haya diferencias sustanciales, en un

análisis en paralelo, de los efectos sobre la evolución tumoral, mientras que toxicológicamente son peor tolerados los antineoplásicos convencionales.

El mitotano puede ser valorado como una innovación de cierto interés terapéutico, ya que, aunque el fármaco no cura ni afecta significativamente a la progresión de la enfermedad, sí permite controlar sustancialmente la mayor parte de los síntomas asociados a la hiperproducción esteroidea de este tipo de tumores, cuya manifestación más característica es el síndrome de Cushing. Aunque su toxicidad no es nada desdeñable, sí es comparativamente preferible por los pacientes con relación a la quimioterapia antineoplásica convencional.

El pemetrexed es un nuevo agente quimioterápico perteneciente al grupo de los antimetabólicos del ácido fólico que ha demostrado leves mejoras en cuanto a eficacia (mesotelioma pleural maligno) o toxicidad (cáncer de pulmón no microcítico) en relación con la terapia estándar

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO / CANCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

El pemetrexed (Alimta®, Lilly) es un antimetabolito del ácido fólico que inhibe la *timidilato sintasa*, la *dihidrofolato reductasa* y la *glicinamida ribonucleótido formiltransferasa*, todas ellas esenciales en los procesos de síntesis *de novo* de la timidina y de los nucleótidos de tipo purínico. Esto se traduce en la detención del ciclo celular en las fases G₁/S, lo cual es seguido al cabo de un día de un proceso de apoptosis, que conduce a la desintegración celular al cabo de otras 24 horas. Esta acción parece ser un elemento clave en la interacción citotóxica sinérgica observada entre el pemetrexed y ciertos agentes antineoplásicos que actúan dañando la estructura del ADN, como los derivados del platino y las antraciclina.

El pemetrexed ha sido autorizado para el *“tratamiento, en combinación con cisplatino, de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable que no han recibido quimioterapia previamente, así como para el tratamiento en monoterapia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático que han sido tratados previamente con quimioterapia”*.

Los datos clínicos disponibles parecen mostrar una significativa superioridad de la asociación de pemetrexed y cisplatino, frente a cisplatino solo en pacientes con mesotelioma pleural maligno. No obstante, esta superioridad solo implica una prolongación de la supervivencia de algo menos de tres meses (12,1 vs 9,3) y a costa de un incremento de la toxicidad, tanto hematológica (neutropenia, leucopenia, trombopenia) como digestiva (náuseas, vómitos, anorexia, etc).

No obstante, supone una relativa mejora en relación con la terapéutica estándar para un proceso que, como el mesotelioma pleural maligno, constituye una patología muy poco común (de hecho, entra dentro de la categoría de indicaciones “huérfanas”).

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, los resultados clínicos no indican diferencias apreciables con relación al docetaxel, con supervivencias del orden de ocho meses en ambos casos, si bien la toxicidad parece ser algo más manejable que con docetaxel.

APARATO LOCOMOTOR

OSTEOPOROSIS

El ranelato de estroncio (Protelos®, Servier) ha sido autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, con el fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Actúa incrementando la formación de hueso mediante la potenciación de la replicación de las células precursoras de osteoblastos, así como del incremento de la síntesis de colágeno y de otras proteínas no colagénicas por los osteoblastos maduros. Por otro lado, parece reducir la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y su actividad resorptiva.

La parte activa del fármaco consiste en el estroncio de la molécula. Aparentemente, el estroncio puede sustituir al calcio, provocando una reducción de la secreción de hormona paratiroidea. Asimismo, algunos de los efectos parecen estar mediados por la acción agonista parcial (calcio-mimética) sobre los receptores sensibles al calcio (CaR) presentes en células tanto óseas como de otros tipos.

El ranelato de estroncio incrementa la densidad mineral en diversas localizaciones óseas. Así, al cabo de tres años de tratamiento, se estima que aumenta en torno a un 14% en vértebras lumbares y en un 8% en el cuello femoral. No obstante, hay que tener en cuenta que la propia fijación del estroncio sobre los huesos y la mayor absorción de los rayos X por este elemento, provocan valores más elevados (en torno a un 50%) en la densidad mineral ósea medida por absorciometría de rayos X. Por ello es necesario el empleo de fórmulas correctoras en la estimación de la densidad mineral ósea mediante esta técnica o utilizar otro tipo de densitómetros.

El ranelato de estroncio ha sido autorizado para la prevención de fracturas óseas osteoporóticas.

Alcanza niveles de eficacia equiparables a la terapia estándar, con un mecanismo de acción nuevo. Se administra por vía oral cómodamente y con una buena tolerabilidad por parte de los pacientes. Sin embargo, existen algunas sombras e incertidumbres.

El incremento vertebral y femoral de la densidad mineral ósea se correlaciona clínicamente con una significativa reducción de la incidencia de nuevas fracturas óseas, tanto vertebrales como de cadera. Después de tres años de tratamiento, la reducción del riesgo de nuevas fracturas óseas es del orden del 40% en las pacientes con fracturas previas y se alcanza el 70% entre aquellas pacientes osteopénicas sin fracturas previas. En el caso de las fracturas de cadera, la reducción del riesgo de nuevas fracturas se cifra en torno al 36%, idéntica reducción que se obtiene entre las pacientes sin fracturas previas. La respuesta al tratamiento es relativamente rápida y evidente durante el primer año, manteniéndose a largo plazo (al menos tres años).

Estos resultados son similares a los registrados después de tres años de tratamiento con otros agentes terapéuticos utilizados en la osteoporosis: teriparátida: 65%, risedronato: 49%, alendronato: 47%, Raloxifeno: 30%. En el estudio *Fracture Intervention Trial* (FIT), el alendronato produjo una reducción del 53% en la incidencia de fracturas de cadera, un 45% en las vertebrales y un 30% en todas las fracturas clínicas.

En general, el ranelato de estroncio es un medicamento relativamente bien tolerado por los pacientes, con efectos adversos asociados al tratamiento de carácter leve y transitorio. Los más comunes son de naturaleza digestiva (náuseas y diarrea) y raramente obligan a suspender el tratamiento. No obstante, se ha detectado un aumento del 50% del riesgo de tromboembolismo venoso entre las pacientes tratadas durante el primer año de tratamiento, siendo incluso mayor (70%) para el tromboembolismo pulmonar. Un dato que obliga a mantener una vigilancia clínica específica en este aspecto, amén de la necesaria farmacovigilancia, ante los efectos desconocidos a largo plazo de la incorporación de estroncio al organismo en cantidades no fisiológicas.

BIBLIOGRAFÍA

Eplerenona

1. **Barnes BJ, Howard PA.** Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(1): 68-76.
2. **Keating GM, Plosker GL.** Eplerenone : a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs.* 2004; 64(23): 2689-707.
3. **Macdonald JE, Kennedy N, Struthers AD.** Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity, and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment. *Heart.* 2004; 90(7): 765-70.
4. **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1309-21.
5. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 709-17.
6. **Tang WH, Francis GS.** Trends and treatment of heart failure developing after acute myocardial infarction. *Am Heart Hosp J.* 2003; 1(3): 216-8.
7. **Tamargo J, López-Sendón J.** Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57: 447-64.

Vacuna anticolerica

1. **Ciznar I, Hussain N, Ahsan CR, et al.** Oral cholera vaccines containing B-subunit-killed whole cells and killed whole cells only. I. Cross-reacting antigens of members of family Vibrionaceae and the vaccines. *Vaccine.* 1989; 7(2): 111-6.
2. **Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Dukoral. CHMP/4089/03. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 1 de abril de 2005).
3. **Karlsen TH, Sommerfelt H, Klomstad S, et al.** Intestinal and systemic immune responses to an oral cholera toxoid B subunit whole-cell vaccine administered during zinc supplementation. *Infect Immun.* 2003; 71(7): 3909-13.
4. **Sanchez JL, Hayashi KE, Kruger HF, Meza R, English CK, Vidal W, Svennerholm AM, Taylor DN.** Immunological response to Vibrio cholerae O1 infection and an oral cholera vaccine among Peruvians. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89(5): 542-5.
5. **Sanchez JL, Trofa AF, Taylor DN, et al.** Safety and immunogenicity of the oral, whole cell/recombinant B subunit cholera vaccine in North American volunteers. *J Infect Dis.* 1993; 167(6): 1446-9.
6. **Taylor DN, Cardenas V, Perez J, Puga R, Svennerholm AM.** Safety, immunogenicity, and lot stability of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rCTB) cholera vaccine in Peruvian adults and children. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61(6): 869-73.

7. **World Health Organization.** Cholera. <http://www.who.int/topics/cholera/es/> (visitada el 25-4-2005).

Efalizumab

- Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Raptiva. CPMP/65656/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 22 de abril de 2005).
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al; Efalizumab Study Group.** Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290(23): 3073-80.
- Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG, et al; EFALIZUMAB STUDY GROUP.** Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3(6): 614-24.
- Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, et al.** Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol.* 2002; 138(5): 591-600.
- Leonardi CL.** Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2004; 17(5): 393-400.
- Lodeiro C, Serrano J, del Pozo J.** Psoriasis. *Guías Clínicas.* 2003; 3 (9).
- Menter A, Gordon K, Carey W, et al.** Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005; 141(1): 31-8.
- Papp KA.** Efalizumab: Advancing psoriasis management with a novel, targeted T-cell modulator. *Drugs Today (Barc).* 2004; 40(11): 889-99.
- Ricardo RR, Rhoa M, Orenberg EK, et al.** Clinical benefits in patients with psoriasis after efalizumab therapy: clinical trials versus practice. *Cutis.* 2004; 74(3): 193-200.
- Saini R, Tutrone WD, Weinberg JM.** Advances in therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept, adalimumab, tazarotene, and pimecrolimus. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(2): 273-80.
- Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A.** Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 Suppl 2: ii87-90.

Mitotano

- Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M.** Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60(3): 273-87.
- Berruti A, Terzolo M, Pia A, et al.** Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer.* 1998; 83(10): 2194-200.
- Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, et al.** Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1993; 11(1): 161-5.
- Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Lysodren. CPMP/712/04. European

Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 1 de abril de 2005).

- Decker RA, Elson P, Hogan TF, et al.** Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *Surgery.* 1991; 110(6): 1006-13.
- Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al.** Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol.* 2000; 11(10): 1281-7.
- Ng L, Libertino JM.** Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003; 169(1): 5-11.
- Tanaka K, Kumano Y, Kanomata N, et al.** Oncocytic adrenocortical carcinoma. *Urology.* 2004; 64(2): 376-7.
- Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, et al.** Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer.* 2000; 88(5): 1159-65.

Pemetrexed

- Agudo Trigueros A.** Mesotelioma pleural y exposición ambiental al amianto. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, España. 2003.
- Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, et al.** Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2002; 13(5): 737-41.
- Committee for Proprietary Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Alimta. CHMP/1020/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 1 de abril de 2005).
- Gatzemeier U.** Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Oncology (Huntingt).* 2004; 18(13 Suppl 8): 26-31.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.** Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9):1 589-97.
- Monnerat C, Le Chevalier T, Kelly K, et al.** Phase II study of pemetrexed-gemcitabine combination in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(16): 5439-46.
- Postmus PE.** Activity of pemetrexed (alimta), a new antifolate, against non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 38 Suppl 2: S3-7.
- Reck M, Gatzemeier U.** Chemotherapy in stage-IV NSCLC. *Lung Cancer.* 2004; 45 Suppl 2: S217-22.
- Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, et al.** Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(8): 1556-61.
- Scagliotti GV, Novello S, Crino L, Rosell R.** Pemetrexed in front-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology (Huntingt).* 2004; 18(13 Suppl 8): 32-7.

- Smit EF, Mattson K, von Pawel J, et al.** ALIMTA (pemetrexed disodium) as second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann Oncol.* 2003; 14(3): 455-60.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.** Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; 21(14): 2636-44.
- Vogelzang NJ.** Multimodality therapy in mesothelioma: role of chemotherapy. *Thorac Surg Clin.* 2004; 14(4): 531-42.

Ranelato de estroncio

- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial.** Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(11): 4118-24.
- Committee for Human Medicinal Products.** European Public Assessment Report (EPAR). Protelos. CPMP/1216/04. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 19 de mayo de 2005).
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350(5): 459-68.
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al.** Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5): 2060-6.
- Pors Nielsen S.** The biological role of strontium. *Bone.* 2004; 35(3): 583-8.
- Reginster JY, Meunier PJ.** Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int.* 2003; 14 Suppl 3: S56-65.
- Reginster JY, Derosis R, Dougados M, et al.** Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int.* 2002; 13(12): 925-31.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul C, et al.** Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5): 2816-22.
- Seeman E, Eisman JA.** Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust.* 2004; 180(6): 298-303.

1 En España estuvo comercializada hasta el año 2001, fecha en que fue retirada del mercado
 2 Pacientes que alcanzan el PASI-75 (mejoría del 75% o mayor en el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*),

Corticosteroides con vitaminas del Grupo B para administración parenteral: modificación de las condiciones de autorización

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 13 de mayo de 2005 (Ref. 2005/10)

Con motivo de la notificación de algunos casos graves de trastornos óseos (necrosis avascular de cabeza de fémur) relacionados con tratamientos prolongados con asociaciones de corticosteroides y vitaminas del grupo B administrados por vía parenteral (ver medicamentos en la tabla 1), el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha procedido a re-evaluar la relación beneficio-riesgo de estos productos.

Dado que las reacciones adversas notificadas están relacionadas con los efectos del uso prolongado de los corticosteroides, la conclusión del CSMH fue que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos es favorable únicamente cuando su uso se limita al tratamiento de **procesos agudos** durante **periodos cortos**.

La AEMPS, por tanto, ha procedido a modificar las condiciones de autorización de estos medicamentos como se describe a continuación.

Indicaciones terapéuticas

INZITAN®: Tratamiento sintomático de patología aguda dolorosa como lumbalgias, ciáticas, lumbociáticas; neuritis, polineuritis.

NEURODAVUR PLUS®: Tratamiento sintomático de la patología aguda dolorosa de la espalda, con o sin compromiso neurológico (dorsopatías), como lumbalgias, cervicalgias, tortícolis; y patología dolorosa secundaria a afectación de los nervios periféricos (dolor neuropático), como neuritis, radiculitis, neuropatías, polineuropatías, ciática.

El tratamiento debe limitarse a periodos cortos de 6 días de duración, administrando una dosis de una ampolla diaria o una ampolla cada dos días. Únicamente en casos excepcionales el tratamiento se podrá continuar un máximo de 12 días.

Nunca prolongar el tratamiento más de lo establecido, pues la administración continuada

Medicamento (laboratorio)	Fecha de autorización	Composición por ampolla	Presentaciones
INZITAN® (Lab. KERN Pharma)	Enero 1968	Dexametasona 4 mg, Tiamina (HCl) 50 mg, Cianocobalamina 250 microgramos, Lidocaína (HCl) 60 mg	6 ampollas de 2 ml
INZITAN® (Lab. KERN Pharma)	Marzo 1970	Dexametasona fosfato sódico 1,6 mg, Hidroxocobalamina acetato 5,0 mg, Tiamina HCl 50,0 mg, Piridoxina HCl 50,0 mg, Lidocaína HCl 12,5 mg	6 ampollas de 2,5 ml

Tabla 1 | Medicamentos con corticosteroides y vitaminas B, para administración parenteral.

puede ocasionar osteoporosis en mujeres tras la menopausia y en hombres mayores de 70 años, o casos de fragilidad ósea con necrosis avascular de huesos largos, como fémur o húmero, más frecuentes en jóvenes y menores de 50 años¹⁻³.

No debe de reiniciarse el tratamiento hasta que hayan transcurrido al menos 6 meses de finalizar el tratamiento inicial.

Se recomienda a los pacientes que lleven consigo una tarjeta advirtiendo del tratamiento en curso y de que avisen a otros médicos y en particular a los anestésistas, en el caso de nuevas visitas médicas.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro

Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en:

<http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>

1. Saag KG. Prevention of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Sout Med J.*, 2004, 97: 555-558.
2. Donnan PT, Libby G, Boyter AC, Thompson P. The population risk of fractures attributable to oral corticosteroids. *Pharmacoepidemiol Drug Safe.* 2005; 14: 177-186 (www.interscience.wiley.com).
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med.* 2005; 257: 374-384.

Suspensión de comercialización de Veraliprida (Agreal®) (Efectiva el 15 de junio de 2005)

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 20 de mayo de 2005 (Ref. 2005/11)

La veraliprida es un fármaco con actividad anti-dopaminérgica autorizado en España en el año 1983. Actualmente solo se encuentra comercializada una especialidad farmacéutica con veraliprida: Agreal®, indicada en el tratamiento de los sofocos (crisis vasomotoras) y de las manifestaciones psicofuncionales de la menopausia confirmada.

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha recibido diversas notificaciones de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas (fundamentalmente depresión, ansiedad y síndrome de retirada) y de tipo neurológico (discinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo), algunas de ellas graves. Las reacciones adversas de tipo neurológico aparecen durante el tratamiento, mientras que las reacciones adversas psiquiátricas también pueden aparecer como reacciones de retirada al finalizar un ciclo de tratamiento o interrumpir el mismo.

Por este motivo, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) ha procedido a reevaluar el balance beneficio-riesgo de veraliprida en sus indicaciones autorizadas, analizando toda la información disponible tanto acerca de las reacciones adversas como de la eficacia del medicamento.

La conclusión del CSMH ha sido que el balance beneficio-riesgo de veraliprida resulta desfavorable en las indicaciones autorizadas, recomendando a la AEMPS la suspensión de comercialización de veraliprida (Agreal®).

Considerando las recomendaciones del CSMH, la AEMPS ha decidido adoptar las siguientes medidas:

Suspender la comercialización de veraliprida (Agreal®). Con objeto de disponer de un margen de tiempo razonable para que los profesionales sanitarios y los pacientes estén suficientemente informados de esta medida, dicha suspensión será efectiva a partir del día 15 de junio de 2005. A partir de esta fecha cesará la distribución por parte del laboratorio titular a las oficinas de farmacia.

Actualmente no se dispone de recomendaciones sobre pautas específicas de retirada del tratamiento con veraliprida, la cual es aconsejable que se realice de forma gradual a criterio médico, con una mayor vigilancia en aquellas pacientes con antecedentes de cuadros de ansiedad o depresión

Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular (actualización de la nota informativa 2005/05, de febrero de 2005)

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 29 de junio de 2005 (Ref. 2005/12)

Como continuación de la nota informativa 2005/05 (ver AFT Vol. 3, Nº 2) del pasado mes de febrero, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunica que el pasado 27 de junio la Agencia Europea de medicamentos (EMA) ha hecho público el resultado final del procedimiento de revisión (arbitraje) que pretendía evaluar el balance beneficio-riesgo del uso de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2. Los anti-inflamatorios comercializados en España que se han incluido en la revisión son los siguientes: celecoxib, etoricoxib y parecoxib.

Las conclusiones finales del CHMP son las siguientes:

Además del riesgo cardiovascular asociado a uso de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2, valdecoxib (Bextra®, anti-inflamatorio no comercializado en España) presenta un riesgo añadido de reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales, por lo que el balance beneficio-riesgo se considera desfavorable. Sobre la base de esta conclusión la Agencia Europea de Medicamentos solicitó al laboratorio Pfizer la suspensión de comercialización de valdecoxib (Bextra®), la cual fue aceptada voluntariamente por la compañía el pasado mes de abril.

Como ya se adelantaba el pasado mes de febrero (ver nota informativa 2005/05), el CHMP ha concluido que son necesarias nuevas contraindicaciones y precauciones de uso del resto de los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 comercializados. Esto es debido a que los datos revisados indican que existe un riesgo de reacciones adversas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) asociado al uso de este tipo de anti-inflamatorios, el cual se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento.

Los anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 se han contraindicado en pacientes con enfermedad arterial periférica, además de las situaciones indicadas en febrero de 2005 y actualmente incluidas en las fichas técnicas de estos productos (ver nota informativa 2005/05 y las fichas técnicas de celecoxib-

Celebrex®, etoricoxib-Arcoxia® y parecoxib-Dynastat® disponibles en www.agemed.es).

Estos medicamentos se deben utilizar con especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o bien, son fumadores.

Se recomienda a los médicos que utilicen la dosis más baja posible y la duración del tratamiento sea la más corta posible.

El CHMP considera necesario reforzar la información relativa a las reacciones de hipersensibilidad, así como las reacciones adversas cutáneas que, aunque infrecuentes, pueden resultar fatales. Este tipo de reacciones se pueden presentar con cualquiera de los anti-inflamatorios inhibidores de la COX-2, ocurren en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento y los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos pueden tener un riesgo mayor de desarrollarlas.

El CHMP ha concluido que cuando se prescriben respetando las condiciones de uso señaladas, los anti-inflamatorios inhibidores de la COX-2 presentan un balance beneficio-riesgo favorable.

Se puede consultar una información más detallada en la nota de prensa de la EMA y en el documento de preguntas y respuestas sobre los inhibidores de las COX-2. También se pueden consultar las notas informativas emitidas con anterioridad por la AEMPS: NI 2001/09; NI 2004/10; NI 2004/15; NI 2004/17.

Carisoprodol (Mio- Relax[®], Relaxibys[®]): Riesgo de abuso y dependencia

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 29 de junio de 2005 (Ref. 2005/13)

El carisoprodol es un relajante muscular relacionado estructuralmente con meprobamato, un hipnótico-sedante que no se encuentra disponible en la actualidad, en el que se transforma por metabolización hepática.

En España, el carisoprodol se encuentra comercializado como monofármaco (Mio-Relax[®]) y asociado a paracetamol (Relaxibis[®]) desde 1960 y 1962 respectivamente, con indicaciones autorizadas en distintos tipos de patologías de tipo inflamatorio o post-traumático que cursan con dolor y rigidez muscular.

Con motivo de la notificación de varios casos de abuso y dependencia asociados al uso de carisoprodol, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha procedido a re-evaluar el balance beneficio-riesgo en sus indicaciones actuales.

Tomando como base las recomendaciones del CSMH, la AEMPS considera necesario llamar la atención de los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

Las especialidades que contienen carisoprodol, Mio-Relax[®] y Relaxibis[®], únicamente deben utilizarse bajo prescripción médica.

Los datos disponibles indican que existe un potencial de abuso y dependencia asociado a carisoprodol, habiéndose producido casos de síndrome de retirada tras tratamientos prolongados en los que se utilizaban dosis elevadas.

La duración del tratamiento con carisoprodol debe de ser la mínima necesaria para el control de la sintomatología del paciente. En términos generales no debería ser superior a quince días de tratamiento. En el caso de que este periodo se sobrepase se recomienda precaución en su prescripción y reevaluar la necesidad del tratamiento.

La AEMPS está procediendo a actualizar la información del producto mediante la ficha técnica y el prospecto. Una vez actualizados se adjuntarán a esta nota informativa en la web de la AEMPS (<http://www.agemed.es>). Además, ha solicitado al laboratorio titular de la autorización que realice los estudios oportunos con objeto de conocer la importancia de la conversión de carisoprodol a meprobamato en cuanto a la farmacocinética y acciones farmacológicas de carisoprodol, información que se incorporará a la ficha técnica de las especialidades una vez finalizado el estudio.

Prohibición de fórmulas magistrales con productos anorexígenos y estimulantes del sistema nervioso central: Benfluorex, Prolintano, Pemolina, Fenilpropanolamina y Tiratricol

Reproducimos en esta Sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, publicada el 30 de junio de 2005 (Ref. 2005/14)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento de la utilización de ciertos principios activos en formulación magistral con fines anorexígenos, como benfluorex, pemolina, prolintano, fenilpropanolamina y tiratricol.

Estos fármacos anorexígenos se han retirado del mercado farmacéutico español por diferentes problemas de seguridad (benfluorex, pemolina, prolintano), se han limitado en formulaciones similares (fenil-

propanolamina) o nunca han estado autorizados en España como especialidad farmacéutica (tiratricol):

EL BENFLUOREX es un derivado estructural de fenfluramina y dexfenfluramina. En 1997 se suspendió la comercialización de estos dos anorexígenos, debido a la aparición de casos de hipertensión arterial pulmonar, y en marzo de 2000 se anuló su autorización de comercialización. Si bien benfluorex no tenía las mismas indicaciones terapéuticas autorizadas,

mostraba efectos anorexígenos, por lo que de forma simultánea se hizo un seguimiento específico de su seguridad. En marzo de 2003 se publicó en España un caso de valvulopatía cardíaca múltiple¹ asociada a benfluorex. Este caso es idéntico a los descritos en los casos de valvulopatía asociada a los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina, a la enfermedad cardíaca carcinoide y a la valvulopatía por alcaloides ergotámicos, como indican los autores en la discusión del caso. La anulación de la autorización de comercialización, a solicitud del laboratorio titular, se concedió con fecha 28 de marzo de 2003.

LA PEMOLINA (o pemolina, magnesio) es una oxazolidina, estimulante del Sistema Nervioso Central con acciones similares a la dexanfetamina; que se encontraba formando parte como sustancia activa en un medicamento junto con vitaminas, ácidos nucleico, glutación, enzimas y coenzimas. Con motivo de casos de hepatotoxicidad notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y su potencial tolerancia y síndrome de retirada su balance beneficio-riesgo se revisó por el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH), que recomendó a la AEMPS en 2001 la supresión de este fármaco y la adecuación de la fórmula de la especialidad farmacéutica correspondiente. Acciones similares a la retirada en el Reino Unido en 1999 y en Italia en 1998.

EL PROLINTANO es un estimulante central derivado de dexanfetamina, que se encontraba comercializado en España, asociado a un complejo vitamínico, con indicaciones como 'trastornos de la senectud, y agotamiento por diversas causas', entre otras. Con motivo de las notificaciones que se recibieron en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de casos de tolerancia y dependencia, su balance beneficio/riesgo fue revisado por el CSMH en noviembre de 2001, proponiéndose la suspensión de comercialización como estimulante central. Finalmente se anuló el registro de acuerdo con el laboratorio titular.

LA FENILPROPANOLAMINA (DCI) es un simpaticomimético utilizado como descongestionante nasofaríngeo, al igual que efedrina y fenilefrina, autorizado en España en diversos preparados para tratamiento de los síntomas de los procesos gripales y catarrales. Sin embargo, no ha existido ningún medicamento autorizado en España como supresor del apetito para el tratamiento de la obesidad. En otros países sí ha estado autorizada como anorexígeno. Debido a los resultados de un estudio epidemiológico conocido en el año 2000, en el que se constataba un incremento del riesgo de hemorragia cerebral en mujeres jóvenes que recibían este medicamento como supresor del apetito, se retiró de los EE.UU. Los resultados de este estudio motivaron que la AEMPS limitara la dosis diaria en adultos a 100 mg en los medicamentos en los que forma parte como descon-

gestionante nasofaríngeo, tal como hizo público mediante nota informativa².

EL TIRATRICOL (DCI) es un metabolito de la triiodotironina (liotironina o T3), también conocido como Triac o con el nombre comercial Triacana[®], que en ningún momento ha sido autorizado su uso como especialidad farmacéutica por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo. Su efecto farmacológico se explica por una acción periférica lipolítica selectiva, estando contraindicado su uso en pacientes con hipertiroidismo, o durante el embarazo y en pacientes con coronariopatías. Así mismo, en pacientes diabéticos se pueden alterar los niveles de glucemia. Entre los efectos adversos asociados al uso de tiratricol, se citan: insomnio, nerviosismo, sudoración, diarrea y, excepcionalmente, puede ocasionar infarto agudo de miocardio o hemorragia cerebral. En noviembre de 1999, la Food & Drug Administration (FDA) ordenó retirar del mercado los preparados con tiratricol, que estaban comercializados como "suplementos dietéticos" en los EE.UU., debido a los graves efectos adversos de tipo cardiovascular que puede causar. El 21 de noviembre de 2000, la FDA emitió una Nota informativa³ sobre la retirada de otros preparados con tiratricol.

Debido a estas razones, consultado el Servicio de Formulario Nacional de esta Agencia, y basándose en lo establecido en la Ley 25/1990 del Medicamento, en sus artículos 35 y 36 en los que se establecen los requisitos sanitarios de las fórmulas magistrales, y en particular el 35.1 que establece que *"las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España"*, y que se desarrolla en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, en particular en el artículo 4.1, se recuerda la prohibición del uso de estos principios activos (benfluorex, pemolina, prolintano, fenilpropanolamina y tiratricol) como anorexígenos en fórmulas magistrales o en preparados oficiales en España.

Referencias:

Rafel Ribera J, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahún N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvulopatía cardíaca asociada al uso de benfluorex. Rev Esp Cardiol 2003; 56 (2): 215-216

AEMPS. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano sobre la seguridad de las especialidades farmacéuticas que contienen fenilpropanolamina entre sus principios activos. 13 de diciembre de 2000.

FDA. Warns against consuming dietary supplements containing tiratricol. Disponible en la URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01057.html>

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Coordinado por José A. González Correa
Universidad de Málaga

Crisis anginosas e hipertensivas de difícil tratamiento

Cristóbal Urbano Carrillo, Antonio Esteban Luque

Paciente de 52 años de edad que, cuando iba a ser sometida a cateterismo coronario sufre, en la inducción anestésica, episodio de hipertensión arterial brusca con cifras tensionales de hasta 250/120, rubefacción facial y piloerección entrando en insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico por lo que es trasladada desde quirófano a la Unidad de Cuidados Intensivos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Dudosa alergia a eufilina. Ningún factor de riesgo cardiovascular salvo postmenopausia.

Infarto agudo de miocardio con ST elevado de localización lateral un mes previo al ingreso actual, tratado con fibrinólisis con estreptoquinasa, complicado con fracaso cardíaco (Killip II-III), y episodio de taquicardia supraventricular conducida con aberrancia. Pico de CK de 700 y troponina I de 27. Se le realizó coronariografía, que mostró: hipoquinesia severa antero-apical, FE 45%, PTDVI 30, coronarias angiográficamente normales de dominancia derecha, gradiente mitral de 16 mmHg, tricúspide de 5 mmHg y gasto cardíaco de 6,4 l/m. Presiones pulmonares en límite de la normalidad. Durante su estancia en planta presentó varios episodios de dolor torácico de carácter muy atípico acompañados de ansiedad y cambios en ECG que se atribuyeron a hiperventilación. Fue valorada por Psiquiatría que recomendó tratamiento farmacológico por síndrome ansioso-depresivo. Fue dada de alta a su domicilio presentando un perfil lipídico normal, intolerancia a betabloqueantes por fatigabilidad e hipotensión. Hiperreactividad bronquial, sin tratamiento habitual, con escasos episodios en los últimos años.

En tratamiento, previo al ingreso actual, con: AAS 100, amlodipino 10, enalapril 5, paroxetina 20, ranitidina, clorazepato dipotásico y nitroglicerina (NTG) sublingual.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde el alta hospitalaria, presentó episodios frecuentes de dolor torácico, cervical y

mandibular, en ocasiones con respuesta a NTG sublingual. Se le realizó ergometría un mes y medio después del infarto que fue negativa clínica y eléctricamente, finalizado por agotamiento a los 5 minutos del protocolo de Bruce. En la semana previa al ingreso, presenta cuadro febril de hasta 39º con tos, expectoración y molestias torácicas de carácter pleurítico. Acudió a Urgencias, prescribiéndole broncodilatadores inhalados y un mucolítico, y siendo dada de alta a domicilio. En los últimos días, afebril.

Acude a urgencias por presentar cefalea intensa que se acentúa con los cambios posturales, y se acompaña con cortejo vegetativo. No cede con la analgesia habitual. Le realizan TAC craneal que no detecta alteraciones. ECG con ritmo funcional con onda P negativa en territorio inferior y PR corto a 60 lpm, sin alteraciones en la repolarización CK 60, troponina 0.95, dímero D 1278. Resto normal. Estando en Urgencias, refiere sensación opresiva en garganta, a la exploración TA 199/91, FC 67 lpm, Killip I. Acusado latido supraesternal. Pasa a área de Observación y en el segundo ECG se aprecia ritmo sinusal con ST ascendido 1-2 mm en territorio inferior y lateral con morfología cóncava. En la monitorización alterna ritmo sinusal con ritmo auricular bajo y funcional, y presenta cifras tensionales altas que requieren urapidilo iv, presentando cuadro vagal durante su administración. Se decide ingreso en unidad coronaria.

EXPLORACIÓN AL INGRESO

Consciente y orientada con dolor torácico de carácter opresivo. Impresión de gravedad. Regular perfusión. TA 101/65 FC 86 lpm, SpO2

Cristóbal U. Carrillo,
Antonio Esteban Luque
Servicio de Cardiología,
Hospital Regional
Universitario "Carlos
Haya". Málaga

Correspondencia:
José A. González Correa
Depto. de Farmacología
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga
correo-e:
correa@uma.es

98% con oxigenoterapia (con reservorio). Eupneica, tolerando decúbito. No presenta ingurgitación venosa yugular. Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, limpia y simétrica. Abdomen globuloso, blando y deprimible. Extremidades sin edemas, pulsos radiales palpables y simétricos, pedios palpables, débiles bilateralmente. El ECG de ingreso en UCI coronarias, durante el episodio de dolor, mostraba ritmo sinusal a 73 lpm, ascenso de ST de 1-2 mm inferior y lateral, derivaciones derechas sin alteraciones. Radiografía de tórax normal.

EVOLUCIÓN

La paciente ingresa con clínica de angor atípico y cortejo neurovegetativo y ECG con ascenso de ST en territorio inferolateral de concavidad superior. Troponina de 95 con CK normal. Ante esto, se decide administrar rt-PA a mitad de dosis. El dolor cede aunque el ST persistió elevado. El ecocardiograma al ingreso sugería cuadro de pericarditis y se descartó patología aórtica, presentando contractilidad segmentaria no alterada. La paciente seguía refiriendo cefalea persistente.

Durante su estancia en UCI, y a raíz de la monitorización de constantes, el personal de enfermería alerta sobre cambios bruscos en la tensión arterial, con cambios desde 190 de TAS a 70 de TAS en intervalos de minutos sin mediar medicación alguna. Esta labilidad tensional severa se mantiene cíclicamente. En el ECG continuo se evidencia alternancia de ritmo de la unión con sinusal apareciendo esporádicamente ritmo de marcapasos auricular migratorio. La tendencia inicial era a bradicardia, aunque posteriormente presentó rachas de taquicardia sinusal.

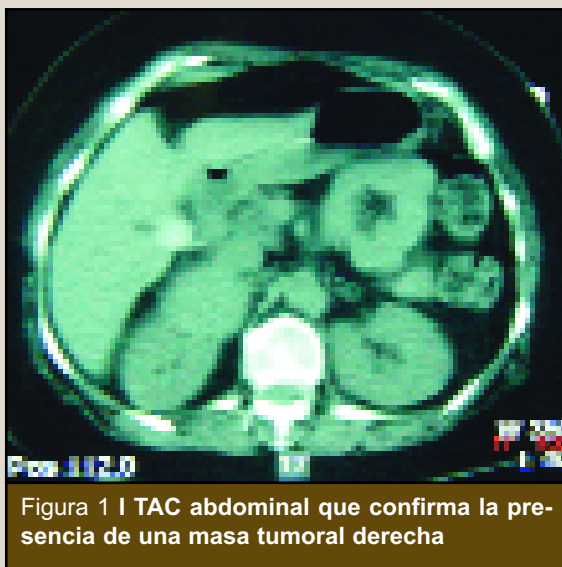


Figura 1 | TAC abdominal que confirma la presencia de una masa tumoral derecha

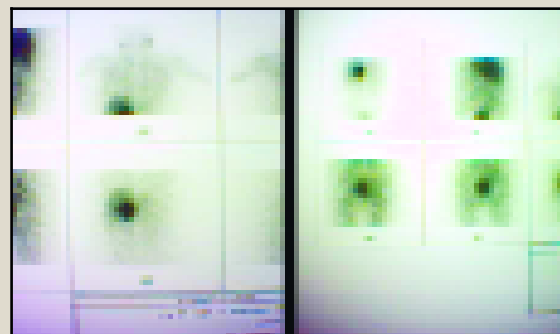


Figura 2 | Gammagrafía que revela la presencia de un foco de captación de gran intensidad en zona de glándula suprarrenal derecha

En sesión clínica se toma la decisión de realizar nuevo cateterismo al día siguiente del ingreso en la Unidad de Coronaria. Dado el nerviosismo de la paciente se decide efectuarlo bajo anestesia. Durante la inducción anestésica la paciente sufre episodio de hipertensión arterial brusca con cifras tensionales de hasta 250/120, rubefacción facial y piloerección entrando en insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico por lo que es trasladada desde quirófano a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se realiza ecocardiograma en el que se evidencia masa en polo superior de riñón derecho de 6x6x5 cm, compatible con tumoración suprarrenal, hallazgo confirmado por TAC abdominal (Figura 1). Ante la sospecha fundada de feocromocitoma se realiza análisis de catecolaminas en orina que resultaron patológicamente elevadas y gammagrafía con foco de captación de gran intensidad situado en área correspondiente a glándula suprarrenal derecha (Figura 2). Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico. Desde el inicio de la sospecha de feocromocitoma, se instauró tratamiento con doxazosina mejorando sustancialmente la clínica y las crisis de la paciente. Se contacta con Endocrinología, que decide iniciar tratamiento con fenoxibenzamina. Desde la administración de este fármaco la paciente se mantuvo hemodinámicamente estable.

Posteriormente fue intervenida bajo anestesia general. Durante el acto quirúrgico presentó una elevación brusca de TAS en el momento en que el cirujano manipuló la glándula afecta, con una bajada brusca al clampar la vasculatura de la misma. Se realiza suprarrenalectomía derecha abierta extirpándose tumoración suprarrenal de 7-8 cm de diámetro, encapsulada y muy vascularizada que se confirmó posteriormente, por parte del Servicio de Anatomía Patológica, que se trataba de un feocromocitoma (Figura 3).

La paciente evolucionó sin problemas. Se mantuvo ECG en ritmo sinusal con las alteraciones ya comentadas del ST en territorio inferolateral.

REFLEXIONES

La forma más frecuente de manifestación del feocromocitoma es la hipertensión rebelde al tratamiento. Existen múltiples causas desencadenantes de crisis hipertensivas de aparición súbita y sorprendente por liberación brusca de catecolaminas al torrente circulatorio, y una muy poco frecuente es la inducción anestésica. La principal causa de morbimortalidad en estos pacientes son las cardiovasculares, relacionadas sobre todo con arritmias del tipo de la taquicardia y fibrilación ventriculares. Por todo esto, ante situaciones de HTA rebelde al tratamiento médico, aparición en pacientes ingresados de arritmias inexplicables en el contexto de crisis hipertensivas de aparición brusca, o bien estas últimas al administrar determinadas medicaciones, es recomendable introducir dentro de las posibles causas el diagnóstico diferencial de feocromocitoma.

El feocromocitoma es un tumor derivado de células cromafines y productor de catecolaminas. Afecta del 0.3-0.95% de la población. En el

90% de los casos se desarrolla a expensas de las células paraganglionares del SNS por que se suelen localizar en las glándulas suprarrenales a nivel de la médula suprarrenal y en el 10% restante a nivel de los ganglios simpáticos. Acontece en el 0.1% de los pacientes hipertensos. Sus manifestaciones clínicas y morbilidad están relacionadas con la liberación de catecolaminas. Estudios de necropsia señalan que la mayor parte de los feocromocitomas no se diagnostican en la clínica.



Figura 3 | Tumoración suprarrenal extirpada, con el diagnóstico anatomopatológico de feocromocitoma

Posible utilidad de la farmacogenética en el manejo de pacientes epilépticos

Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, y col.

Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5507-12.

La carbamacepina y la fenitoína son dos de los fármacos más utilizados para el tratamiento de los pacientes con epilepsia. Al igual que ocurre con otros fármacos antiepilépticos, se observa una gran variabilidad entre la dosis que se utiliza en cada paciente y la respuesta terapéutica. El control de la epilepsia suele ser un proceso lento en el que se comienza suministrando dosis pequeñas y se aumenta de manera progresiva hasta que se llega a la dosis más adecuada para cada paciente (dosis de mantenimiento). Este ajuste de dosis, en el caso de la carbamacepina es especialmente lento debido a que este fármaco induce su propio metabolismo (fenómeno de autoinducción) al estimular un aumento en la expresión del CYP3A4, enzima hepática del sistema del citocromo P450 metabolizadora de numerosos medicamentos. En el caso de la fenitoína también es complicado el ajuste de dosis porque presenta un rango terapéutico estrecho y un metabolismo saturable que puede hacer que pequeños incrementos de la dosis den lugar a que la concentración aumente por encima del rango y conlleve riesgo de toxicidad. Además, los posibles efectos adversos producidos por los fármacos antiepilépticos son relativamente comunes (visión doble, dolores de cabeza e incremento de las convulsiones), lo que hace que el proceso de ajuste de dosis se haga de manera cauta y gradual.

El pasado mes de Abril se publicó uno de los primeros estudios cuyos resultados podrían ayudar a un ajuste de dosis más rápido y seguro para la carbamacepina y la fenitoína (1). Tate y sus colaboradores (Center for Population Genomics and Pharmacogenomics, UK) han evaluado la asociación entre la dosis máxima prescrita para ambos fármacos en pacientes epilépticos (que en teoría es un indicador de la

dosis de mantenimiento) y varios polimorfismos de procesos implicados en la farmacocinética y la farmacodinamia de estos compuestos, como una enzima metabolizadora (CYP2C9, una enzima del sistema del citocromo P450), un transportador (glicoproteína P) y una proteína receptora o diana terapéutica (subunidad α de un canal de sodio, codificada por el gen SCN1A). Se analizaron 281 pacientes tratados con fenitoína y 425 pacientes tratados con carbamacepina, obteniéndose la información de una base de datos computerizada. Para la carbamacepina no se analizó el CYP2C9 porque no está implicado en el metabolismo de este fármaco.

La fenitoína es metabolizada principalmente por el CYP2C9 (90%) y minoritariamente por el CYP2C19. Numerosos estudios anteriores habían demostrado que las dos mutaciones más comunes para el CYP2C9 en la raza caucásica (*2 y *3) mostraban una reducción en el aclaramiento de éste y otros fármacos, siendo esta reducción muy acusada en el alelo *3 porque codifica para una enzima inactiva.

Tanto la carbamacepina como la fenitoína tienen como diana la subunidad α del canal de sodio sensible a voltaje, que en sistema nervioso está codificada principalmente por los genes SCN1A, 2A, 3A y 8A. Los autores decidieron estudiar el gen SCN1A porque en otros estudios se había relacionado con algunas formas de epilepsia de herencia mendeliana (2-3). En este estudio se han analizado varios SNPs (single nucleotide polymorphisms, polimorfismos de un único nucleótido) del gen SCN1A, pero el que se ha asociado a la dosis de antiepilépticos ha sido el polimorfismo IVS5-91 G>A que afecta a una región de "splicing" alternativo. Este polimorfismo se localiza en la

Rosario López Rodríguez,
Jesús Novalbos y
Francisco Abad Santos

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

región 5' de un sitio donador de "splicing" para un exon (5N) que aparentemente se expresa durante el desarrollo fetal. El alelo más común (A) rompe la secuencia de "splicing" haciendo posible que la expresión en la etapa adulta del exon 5N sea reducida en comparación con la expresión del exon 5A (mayoritario en adultos). En caso de mutación (G) aumenta la expresión de exon 5N, pero no se conoce que implicación funcional puede tener.

En este estudio se ha encontrado una asociación significativa entre este SNP del gen SCN1A y la máxima dosis media de carbamazepina, siendo ésta de 1313, 1225 y 1083 mg/día para los genotipos AA, AG y GG, respectivamente (1).

Para la fenitoína, se observó una asociación significativa entre el alelo *3 del CYP2C9 y la dosis, como ya se había visto en estudios anteriores. La máxima dosis para individuos con 0, 1 ó 2 copias del alelo *3 fue 354, 309 y 250 mg/día respectivamente. No se encontró ninguna asociación significativa para el alelo *2. Al analizar el efecto del polimorfismo del gen SCN1A con la dosis de fenitoína también se encontró una asociación significativa, siendo la dosis máxima de 373, 340 y 326 mg/día para AA, AG y GG respectivamente. Cuando se examinó conjuntamente el genotipo para SCN1A y CYP2C9 también se encontró una asociación entre la dosis y los distintos genotipos: 250, 297 y 377 mg/día para *3*3/GG, *1*3/AG y *1*1/AA, respectivamente (1).

En un estudio previo se encontró una relación clara entre el polimorfismo para CYP2C9 y CYP2C19 y los parámetros farmacocinéticos de fenitoína, aunque la influencia de la mutación en el CYP2C9 era más relevante que en el CYP2C19 (4). En base a los resultados obtenidos, los autores recomendaban la dosis de fenitoína más adecuada para cada polimorfismo: 5.5-7 mg/kg para pacientes sin mutaciones, 5-6 mg/kg para pacientes metabolizadores lentos para CYP2C19, 3-4 mg/kg para metabolizadores lentos para CYP2C9, y 2-3 mg/kg para pacientes metabolizadores lentos para las dos enzimas. No obstante, en el estudio actual no se analizó el CYP2C19 porque es responsable de menos del 10% del metabolismo de la fenitoína.

La glicoproteína P está implicada en la absorción de la fenitoína y posiblemente de la carbamazepina, y en el paso de

estos fármacos a través de la barrera hemato-encefálica para llegar a su lugar de acción a nivel neuronal. En un estudio previo se asoció el polimorfismo de este transportador con la epilepsia fármacorresistente, aunque la asociación era débil (5). Sin embargo, en este estudio no se encontró ninguna asociación entre la dosis y los polimorfismos de la glicoproteína P ni para fenitoína ni para carbamazepina (1). En otro estudio reciente con 400 pacientes (170 respondedores y 230 no respondedores) que recibían diferentes tratamientos antiepilépticos, este polimorfismo tampoco se asoció a la respuesta al tratamiento (6).

No se encontró ninguna asociación entre el genotipo y la presencia de efectos adversos con ninguno de los fármacos, pero un estudio basado en datos retrospectivos tiene muchas limitaciones para detectar los efectos adversos.

Una limitación importante de este estudio es que se hizo de forma retrospectiva y se utilizó la dosis máxima recibida por cada paciente, que puede ser un indicador de la dosis de mantenimiento, pero en muchos casos no es la misma. Sería más adecuado realizar un estudio prospectivo y comparar las características farmacogenéticas con respecto a la dosis que necesita cada paciente para controlar la sintomatología. Este tipo de diseño permitirá determinar si las variantes genéticas tienen realmente un efecto suficientemente grande como para ser de relevancia clínica. Otra limitación es que no se tuvieron en cuenta los tratamientos concomitantes que estaban recibiendo los pacientes, algunos de los cuales pueden ser inductores (por ejemplo, fenobarbital) o inhibidores (por ejemplo, ácido valproico) de enzimas metabolizadoras.

En resumen, con estos resultados se evidencia que hay polimorfismos en las enzimas metabolizadoras y las dianas terapéuticas que nos pueden ayudar a predecir la dosis más adecuada de los fármacos anti-epilépticos o el grado de respuesta terapéutica esperado. No obstante, estos resultados no se deben considerar definitivos hasta que sean confirmados por otros autores. Pero sí que podemos concluir que el análisis de enzimas metabolizadoras, transportadores y dianas terapéuticas puede ser un buen punto de comienzo para los estudios farmacogenéticos que en un futuro cercano contribuirán a una mayor individualización del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5507-12.
2. Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 236-43.
3. Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003; 61: 765-9.
4. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 534-40.
5. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442-8.
6. Sills GJ, Mohanraj R, Butler E, McCrindle S, Collier L, Wilson EA, Brodie MJ. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005; 46: 643-7.

Coindritín sulfato: un nuevo tratamiento para la psoriasis? A propósito de 11 casos

Vergés J., Montell E., Herrero M., Perna C., Cuevas J., Dalmau J., Pérez M. y Möller I.

El condroitín sulfato es un glicosaminoglicano natural presente en el cartílago, piel, vasos sanguíneos, ligamentos y tendones. Esencialmente, los glicosaminoglicanos del cartílago constituyen agregados de alto peso molecular que contribuyen a las propiedades mecánicas y elásticas de dicha estructura.¹ El efecto terapéutico de condroitín sulfato en pacientes artrósicos es debido a una actividad antiinflamatoria, a la estimulación de la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico, a la disminución de la actividad catabólica de los condrocitos, y a la reducción tanto de la síntesis de óxido nítrico^{2,3} como de la apoptosis condrocitaria⁴; entre otros. En el curso de la prescripción de condroitín sulfato como tratamiento sintomático de la artrosis, se observó que algunos pacientes que sufrían concomitantemente psoriasis mejoraban de sus lesiones cutáneas.

Dada la novedad del hallazgo, once pacientes con artrosis y psoriasis de larga evolución fueron tratados exclusivamente con 800 mg diarios de condroitín sulfato (Condro-san®) durante dos meses.

Se realizó una evaluación clínica dermatológica y reumatológica y se practicaron biopsias cutáneas de la misma placa psoriásica antes y después del tratamiento. En cada una de las biopsias analizadas se determinó el espesor total de la epidermis, espesor máximo desde la capa basal hasta el inicio de la capa córnea, espesor máximo de la córnea, índice de proliferación celular, grado de actividad de la psoriasis y presencia de ortoqueratosis o paraqueratosis.

Aproximadamente tras dos semanas de haber empezado el tratamiento con condroitín sulfato, además de mejora del dolor y la función articular, todos los pacientes excepto uno refirieron una mejoría clínica de la psoriasis, que continuó progresando a lo largo del tratamiento. Los pacientes experimentaron principalmente a nivel dermatológico un aumento notable en la hidratación de las lesiones, una disminución del enrojecimiento y de la sensación de ardor, una menor descamación y una reducción espectacular de las placas hiperqueratósicas.

Por lo que respecta a la evolución anatomopatológica, el espesor epidérmico disminuyó desde

un valor pretratamiento medio de $396 \pm 78 \mu\text{m}$ (rango 300-496 μm) a $279 \pm 100 \mu\text{m}$ (rango 156-440 μm) tras el tratamiento ($t = 3,807 P = ,003$), con una diferencia media del 29% (figura 1). El espesor entre el estrato basal y córneo también disminuyó de $311 \pm 71 \mu\text{m}$ (rango 196-400 μm) a $206 \pm 77 \mu\text{m}$ (rango 104-344 μm) después del tratamiento ($t = 3,781 P = ,004$), con una diferencia media del 31%. El espesor del estrato córneo tendió a disminuir desde $99 \pm 42 \mu\text{m}$ (rango 32-160 μm) hasta $78 \pm 41 \mu\text{m}$ (rango 28-160 μm) tras el tratamiento, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa. El espesor del estrato córneo se redujo un 15% de media.

Por otro lado, el número de queratinocitos teñidos con Ki-67 disminuyó significativamente de $33,9 \pm 5,9$ (rango 17-45) a $25,1 \pm 11,0$ (rango 6-40) ($t = 3,170 P = ,01$), con una diferencia media del 26%.

El grado de actividad de la psoriasis también mejoró significativamente desde $1,73 \pm 0,68$ (rango 0,5-2) a $0,90 \pm 0,74$ (rango 0-2) ($t = 3,846 P = ,003$), con una diferencia media del 49%.

Se sustituyeron extensas áreas paraqueratósicas por queratinización ortoqueratótica. Los valores individuales de anatomía patológica se hallan en la tabla 1.

En todos los pacientes, entre 3 y 5 semanas después de la finalización del tratamiento con

Vergés J., Montell E., Herrero M.
Unidad de Investigación Clínica, Departamento Médico y Científico, Bioibérica, S.A., Barcelona.

Perna C., Cuevas J.
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

Dalmau J., Pérez M.
Servei de Dermatologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

Möller I.
Institut Poal de Reumatologia, Barcelona.

Dr. Josep Vergés
Departamento Médico y Científico, Bioibérica, S.A., Plaça Francesc Macià 7, 08029 Barcelona, España.
Teléfono +34-93-4904908, fax +34-93-4909711
correo-e: jverges@bioiberica.com

condroitín sulfato, se observó una recaída de la psoriasis volviendo a la situación inicial.

En la actual serie de 11 pacientes, la administración de 800 mg/día de condroitín sulfato, consiguió en la mayoría de los casos una importante mejora de las lesiones dérmicas, tanto desde el punto de vista clínico como histológico.

Se desconoce el papel exacto que desempeña condroitín sulfato en la piel, aunque se ha descrito en un modelo de queratinocitos humanos que se halla en una proporción del 13%⁵ como componente de la superficie celular.

Para poder explicar el efecto de condroitín sulfato a nivel dérmico en pacientes psoriásicos, se sugieren algunos posibles mecanismos de acción como por ejemplo, se ha observado que el condroitín sulfato podría tener cierto efecto de inhibición de la proliferación celular en queratinocitos humanos⁶. También se ha descrito en un modelo *in vitro* de fibroblastos dérmicos humanos que el condroitín polisulfato aumenta la síntesis de glicosaminoglicanos y, especialmente, de ácido hialurónico, de una manera dependiente de la dosis⁷. Por último, cabe añadir, que recientemente se ha demostrado que la composición del condroitín sulfato en la piel de pacientes psoriásicos se halla alterada⁸.

Estos resultados, aunque prometedores, deben contemplarse con la reserva que merecen las observaciones clínicas inesperadas. La posibilidad de utilizar condroitín sulfato para el tratamiento de la psoriasis sería clínicamente relevante, dado que la prevalencia en España de esta enfermedad es del 1,17–1,43%⁹, las dificultades de tratamiento^{10,11}, la duración variable de las fases de remisión, su curso imprevisible y la importante repercusión en la calidad de vida del paciente¹². Asimismo, condroitín sulfato presentaría un especial beneficio en pacientes que sufren concomitantemente artrosis y psoriasis ya que se ha descrito que los analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos presentan como uno de sus efectos secundarios, la inducción de brotes psoriásicos o bien el empeoramiento de una psoriasis preexistente^{13,14}.

De confirmarse los datos presentados en el marco de ensayos clínicos controlados, condroitín sulfato podría suponer un avance en el arsenal terapéutico para los pacientes con psoriasis dado el excelente perfil de seguridad que presenta¹⁵.

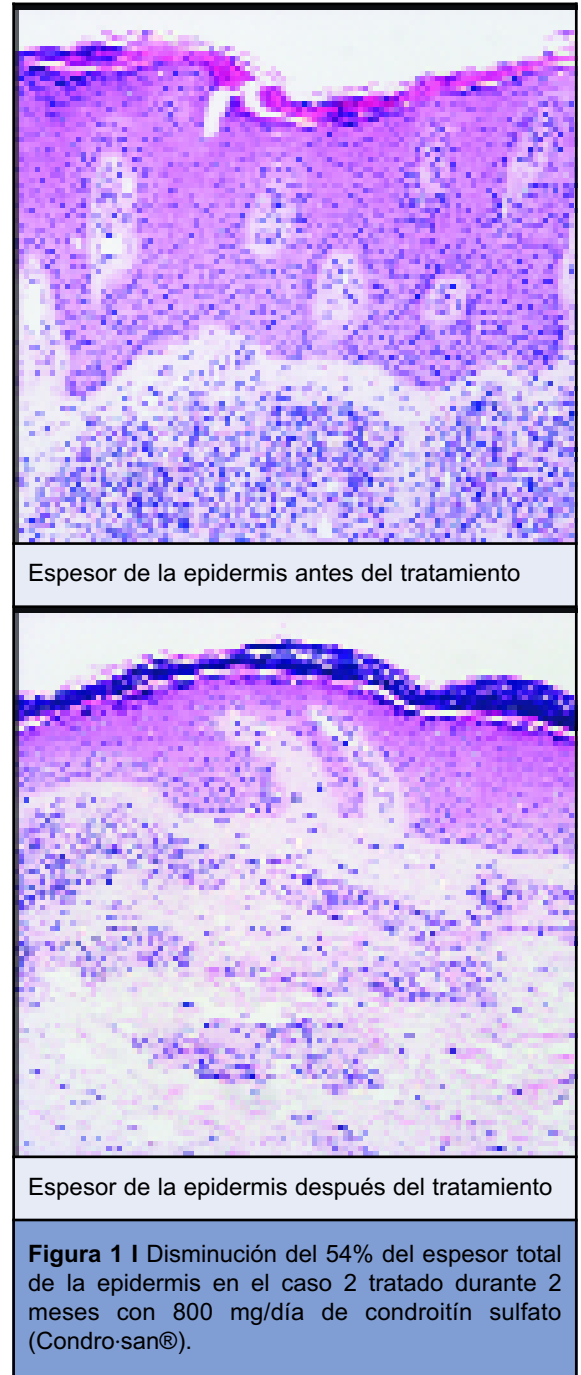


Tabla 1 | Cambios histopatológicos en los 11 pacientes con artrosis de rodilla y psoriasis tratados con condroitín sulfato (Condro-san®), 800 mg/ día, durante dos meses.

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11
Espesor total epidérmico, µm											
Pre tratamiento	440	480	396	300	300	496	324	316	440	496	372
Post tratamiento	200	220	156	192	164	440	320	352	268	400	356
Diferencia	-55%	-54%	-61%	-36%	-45%	-11%	-1%	+11%	-39%	-19%	-4%
Espesor desde la capa basal hasta la córnea, µm											
Pre tratamiento	440	360	340	264	260	392	196	200	340	336	332
Post tratamiento	144	180	104	152	128	344	200	216	204	300	288
Diferencia	-64%	-50%	-69%	-42%	-51%	-12%	+2%	+8%	-40%	-11%	-13%
Espesor de la capa córnea, µm											
Pre tratamiento	60	156	64	32	100	100	68	124	140	160	82
Post tratamiento	52	60	40	28	40	84	132	108	70	160	84
Diferencia	-13%	-62%	-38%	-13%	-60%	-16%	+94%	-13%	-50%	0%	+2%
Índice de proliferación queratinocitaria											
Pre tratamiento	36	30	23	29	17	33	37	38	45	33	35
Post tratamiento	11	24	6	21	--	26	20	35	36	32	40
Diferencia	-69%	-20%	-74%	-28%	--	-21%	-46%	-8%	-20%	-3%	+14%
Actividad de la psoriasis											
Pre tratamiento	2	2	2	1	2	3	1	2	2	2	0.5
Post tratamiento	0	0.5	0	1	1	2	1	2	1	1.5	0
Diferencia	-2	-1.5	-2	0	-1	-1	0	0	-1	-0.5	-0,5
Queratinización ortoqueratótica (OK) o paraqueratótica (PK)											
Pre tratamiento	PK	PK	PK	PK	PK	PK	OK	PK	PK	PK	OK
Post tratamiento	OK	OK	OK	OK	PK	PK	OK	PK	OK	OK	OK
Diferencia	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No

BIBLIOGRAFÍA

- Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 (supl A):3-5.
- Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6(supl A):14-21.
- Maneiro E, Fernández Sueiro J, Lema D, de Toro F, Galdo F, Blanco F. Efecto del condroitín sulfato sobre la producción de óxido nítrico por los condrocitos humanos artrósicos. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:12-17.
- Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:58-68.
- Brown KW, Parkinson EK. Glycoproteins and glycosaminoglycans of cultured normal human epidermal keratinocytes. *J Cell Sci* 1983;61:325-38.
- Cook PW, Mattox PA, Keeble WW, Shipley GD. Inhibition of autonomous human keratinocyte proliferation and amphiregulin mitogenic activity by sulfated polysaccharides. *In Vitro Cell Dev Biol* 1992;28:218-22.
- Mitsuyama S, Tanaka S, Urushizaki F, Yoshida T, Ito A, Mori Y. Effects of glycosaminoglycan polysulfate on extracellular matrix metabolism in human skin cells. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994;83:179-93.
- Smetsers TF, van de Westerlo EM, ten Dam GB, Overes IM, Schalkwijk J, van Muijen GN, van Kuppevelt TH. Human single-chain antibodies reactive with native chondroitin sulfate detect chondroitin sulfate alterations in melanoma and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;122:707-16.
- Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Smandiá A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderm Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:20-3.
- Menter MA, Krueger GC, Feldman SR, Weinstein GD. Psoriasis treatment 2003 at the new millennium: position paper on behalf of the authors. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s39-s43.
- Yamamuchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now?. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s66-s77.
- Rapp SR, Cottrell CA, Leary MR. Social coping strategies associated with quality of life decrements among psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2001;145:610-6.
- Abel EA. Diagnosis of drug-induced psoriasis. *Semin Dermatol* 1992;11:169-74.
- Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Semi U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. EULAR Recommendations 2003. an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145-55.

HISTORIA DE LA FARMACOLOGÍA ESPAÑOLA

Josep Laporte

Antonio García García

La Farmacología española ha tenido recientemente una sensible pérdida, la del profesor Josep Laporte. Mientras que elaboramos una biografía más detallada sobre su vida y su obra, publicamos aquí un resumen de la misma que hemos encontrado en la Introducción de un libro de divulgación científica que publicó en 1978, titulado "Los medicamentos: la eficacia comporta un riesgo", de la editorial La Gaya Ciencia.



Josep Laporte nació en Reus en 1922 y cursó los estudios de Medicina en la Universidad de Barcelona. Poco después de terminada la carrera se incorporó a la Cátedra de Farmacología del profesor F. García-Valdecasas en la que permaneció hasta 1967 en que pasó a ocupar la Cátedra de Cádiz. De allí pasó a Valencia y, ulteriormente (1970), a la Universidad Autónoma de Barcelona, donde ocupó diversos cargos y fue elegido rector en 1976. Fruto de su trabajo en el terreno de la Farmacología experimental y clínica ha sido la publicación de unos 300 trabajos en forma de libros, monografías o colaboraciones en numerosas revistas científicas nacionales y extranjeras que versan principalmente sobre el estudio del sistema nervioso vegetativo, la farmacología de la hemostasia, las reacciones adversas a los medicamentos y la utilización abusiva de drogas y de determinados fármacos. Ha sido galardonado con diversos premios, becas y pensiones (que, entre otras cosas, le permitieron ampliar sus conocimientos en Oxford y en Milán) y pertenece a numerosas sociedades científicas. Fue miembro, asimismo, de la Real Academia de Medicina y Cirugía De Barcelona y del *Institut d'Estudis Catalans* y ha sido presidente de la *Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears* (1970-1974).

Nota: Esta biografía abarca solo hasta 1978, fecha de publicación del citado libro.

Jesús M^a Bellido Golferichs

José Aznar López

La cerrazón humana, acompañante lamentablemente de una situación de guerra (in)civil, donde la condición depredadora del hombre tiene su mejor abono, suele dejar en la cuneta del mundo intelectual, por mezquindades y enconamientos sectarios, a muchos valores profundos de la Ciencia y de la Cultura, dejando desocupados sitios ilustres cuyos titulares, desalojados por las buenas o por las malas, se ven obligados a desarrollar sus capacidades -casi siempre con gran éxito- lejos de la patria, o a renunciar a ellas, en aras de la supervivencia física personal o familiar, en una suerte de ostracismo, en el que se pone en juego la existencia.

En el año 1936, en España, eso no constituyó una excepción y, tanto en la zona republicana, como en la autodenominada nacional, los cercanos a uno u otro régimen padecieron las consecuencias de sus simpatías, dependiendo de la parte en que les sorprendió la precontienda o la guerra.

En cualquier caso, los epítetos recayeron en científicos y pensadores de renombre y, muy en especial, en personas de mente liberal, tolerante y abierta, incómodas siempre para los dirigentes políticos que, en aquel infausto trance de nuestra historia, no fue una excepción en la conducta de los responsables de los dos bandos en discordia, lo que permitió que D. Miguel de Unamuno, que hubo de soportar esos nuestros rencores seculares en ambos, dejara para la posteridad su célebre sentencia descalificadora "los hunos y los otros".

En la Facultad de Medicina de Barcelona donde, desde 1931, con Marcelino Domingo como ministro de Instrucción Pública, se estaban desarrollando cambios sensibles institucionales y de mentalidad, estimulados por universitarios de renombre, como Augusto Pi Sunyer, fundador del prestigioso Instituto de Fisiología, y primera figura de la que se llamó "Escuela de Barcelona", ejerció la investigación y la docencia, como fisiólogo, Jesús M^a Bellido Golferichs, objetivo principal de esta semblanza que me ha requerido, amablemente, el Director de AFT Antonio García.

Recuerdo haber leído en alguna ocasión que **toda biografía exige un cierto compromiso de identidad emocional con el personaje y que no se puede escribir sobre las personas a quienes no se aprecia o se ama.** Confieso paladinamente que me acerqué a la biografía del Prof. Bellido con alguna prevención, por mi absoluto desconocimiento de su vida y de su obra, pero, de igual forma, expreso que empecé a conocerle a través, inicialmente, de datos extraídos del libro "Història de la Facultat de Medicina de Barcelona 1843-1985", de Jacinto Corbella, de cuyas referencias bibliográficas obtuve varios artículos tardíos, que discípulos y amigos suyos han dejado escritos, y de sus propias publicaciones, registradas por Teresa Pous i Mas. Descubrí, entonces, que estaba ante alguien a quien, por los avatares políticos desdichados que le tocó vivir, la Historia de la Farmacología española había dejado casi en el olvido, sin merecerlo. El compromiso de identidad emocional para hablar del personaje, me pareció cumplirlo, pero me faltaba la segunda parte de la sentencia, el aprecio. Indagando, pronto supe que Bellido fue el primer vocal del tribunal que, presidido por D. Teófilo Hernando, mi "abuelo farmacológico" y constituido además por Novo Campelo, Belloch Montesinos y, como secretario, Lorenzo Velázquez, otorgó el 7 de febrero de 1936, por unanimidad en 3^a votación, la cátedra de Farmacología de la Universidad de Sevilla a mi maestro D. Gabriel Sánchez de la Cuesta, tras una larga oposición, que empezó en diciembre

del año anterior. Así, me autoconsideré autorizado para escribir sobre él y, con esta semblanza, quedan registradas en la revista AFT, las de todos los participantes en aquella circunstancia universitaria, quedando pendientes las de los dos eximios co-opositores, D. Emilio Muñoz y D. Francisco García-Valdecasas, asimismo maestro de muchos y de mucho.

El profesor Bellido cumple con creces, el calificativo de BUENO, que se otorga al hombre que pasa por la vida, dejando jirones de bonhomía en su quehacer (Foto 1).

El mero análisis de su faz, en la fotografía anexa, y el examen de su firma, junto a la fecha de su desdichado final político, nos hablan de un hombre íntegro y sereno antes la adversidad. La escritura, amplia y espaciada, firme, dextrógira y ascendente (*), revela signos de generosidad, energía, sensibilidad y animación, virtudes que, en las onerosas circunstancias en que quedan plasmadas, son dignas de admiración y respeto. En cuanto a la firma, con curvas entrelazadas fácilmente y rúbrica en arpón, habla de su habilidad manual, reconocida unánimemente por sus colegas de laboratorio y alumnos, y de su tenacidad. Con certeza,



Foto 1 | El Dr. Bellido en su exilio francés.

un grafólogo, que dispusiera de algún manuscrito de Bellido, podría completar y adivinar muchísimo más de los rasgos de su persona de los que yo adivino y comento al inicio de esta semblanza, con la que espero que quede incluido en la **Historia de la Farmacología Española**, que está elaborando nuestra elegante e instructiva Revista, en recuerdo de los maestros que nos precedieron. Si no lo consigo, no será por carencia de merecimientos del biografiado, sino por demérito mío.

Nació Jesús M^a Bellido Golferichs en Barcelona el 22 de noviembre de 1880, en el seno de una familia acomodada, constituida por su padre, hombre de negocios, malagueño, casado con una hija de Macario Golferichs, de una importante familia barcelonesa. Un año antes había nacido Augusto Pi Sunyer, con quien Bellido formaría un tándem científico modélico al llegar a la Universidad. Los dos estudiaron en la misma escuela, los dos se hicieron médicos y los dos trabajaron en el Laboratorio Municipal con Ramón Turró, creador de las Escuelas Biológica y Bacteriológica de Barcelona, de extraordinario prestigio nacional e internacional. Augusto Pi consiguió la Cátedra de Fisiología de Sevilla en 1904, sin desvincularse de Barcelona, cuya Cátedra obtuvo en 1915 y, en 1920, fundó el Instituto de Fisiología, antes aludido, crisol de eminentes investigadores. Allí, acaba la vida científica de Bellido, siempre fisiólogo y después, farmacólogo, como haciendo bueno el dicho *“La Fisiología es la antorcha que alumbró el camino de la Farmacología”*. Bellido se licenció a los 21 años, doctorándose en Madrid, a los 22. Después de sus primeros años de doctor y siempre junto a Augusto Pi, ambos se proponen prestigiar las ciencias básicas, formando un Instituto de Investigaciones Médicas, en el Servicio de Fisiología, donde Bellido –sin agobios económicos– pasa todo el tiempo dedicado al laboratorio y la docencia.

Su Tesis Doctoral, que se conserva en la Biblioteca de Cataluña, ya señalaba una trayectoria rectilínea, centrada sobre todo en las interacciones humorales y nerviosas. Su título: **“Relaciones entre la hipófisis y las formaciones situadas en la bóveda faríngea en el embrión, en el feto, en el niño y en el adulto”**. **Inicia su actividad docente** como profesor auxiliar en el laboratorio de fisiología anexo a la cá-

(*) De su grafía amplia y espaciada ha dejado constancia César Pi-Suñer Bayo, receptor, como otros discípulos jóvenes suyos en el exilio americano, de cartas *“lentas de melancolía y recuerdos”* (Rev. Anales de Medicina y Cirugía, 1982; 60 (262): 92-96.

edra de Patología General, dirigida por el Prof. Ramón Coll y Pujol, opositando a la cátedra de Fisiología de Zaragoza, en 1914, pasando a la de Granada en 1918, donde pidió la excedencia en 1920, para trasladarse al recién fundado Instituto de Fisiología, junto a Augusto Pi, del que ya no se separaría hasta 1939, y esto, por razones obvias de fuerza mayor (foto 2).



Foto 2 | El Dr. Augusto Pi Sunyer con los miembros del Instituto de Fisiología. Sentado junto a él, el Dr. Bellido, con bata blanca.

Al morir el catedrático de terapéutica, D. Valentín Carulla Margenat, Marqués de Carulla, en 1923, queda encargado de dicha Cátedra, de la que tomó posesión, como titular, por oposición, en 1929

Al morir el catedrático de terapéutica, D. Valentín Carulla Margenat, Marqués de Carulla, en 1923, queda encargado de dicha Cátedra, de la que tomó posesión, como titular, por oposición, en 1929. Se forma así, como afirma Corbella, la “**Unidad Funcional Fisiología-Terapéutica**”, que generó una amplia producción bibliográfica, centrada en 4 líneas fundamentales de trabajo.

- Metabolismo de los glúcidos
- Fisiología y terapéutica cardíaca
- Función renal
- Farmacología y fisiología de la contractilidad muscular y cardíaca

En 1919 sucedió a Pi como Presidente de la célebre Societat de Biologia, la abreviada “**Socdebiol**” de sus miembros, sigla que hoy constituiría parte de su e-mail, y el 15 de noviembre de 1925 leyó su discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona titulado “*Las glándulas morfógenas y la vejez*”, en el que repasó las diferentes teorías surgidas para conseguir el rejuvenecimiento, incluyendo la opoterapia y la modificación de las funciones endocrinológicas sexuales, concluyendo que la vejez no era debida a una deficiencia de increción genital y defendiendo la opción opoterápica, en tanto en cuanto se perfeccionase la técnica de preparación de los extractos, para administrarlos inalterados y puros. El discurso de contestación fue, lógicamente, de Augusto Pi Sunyer.

Varios de sus trabajos fueron dedicados, asimismo a la opoterapia (p.e. la relación entre la administración de extractos de paratiroides y aumento de la calcemia. ¿No es un precedente del reciente fármaco Forsteo® para la osteoporosis?).

En 1926 demuestra que la inyección de insulina va seguida de una hiperglucemia inmediata, antes del descenso definitivo de la glucosa. Este fenómeno, también descrito por Buerger, llevará el nombre de ambos en la historiografía médica.

Su excelente y abundante currículum bibliográfico, integrado por artículos experimentales, propios y en colaboración (muchos con Pi) y varios que documentan su amplia cultura humanística, como el dedicado a Ramón Turró, con motivo de su fallecimiento (Rev. Catalana de Ciencia i Tecnologia; 1926: 5: 237-240) y el documentadísimo discurso inaugural del curso 1935-36 del Institut Mèdic-Farmacèutic (Actas, 1935; 121-134) dedicado a la estancia de Cajal en Barcelona, con datos de gran interés para la historiografía del sabio, están recogidos por Teresa Pous Mas en la publicación citada antes. Son, en general, consecuencia de una concepción fisiológica dualista del hombre, como ser integrado en una unidad funcional a todo nivel, bioquímico de origen, armonizado, humoral y nervioso, o, utilizando sus propias palabras “química y electricidad”.

Llamaba la atención de colegas y alumnos su gran habilidad manual. Disfrutaba sus muchas horas en el laboratorio realizando preparaciones y modelos fisiológicos y farmacológicos de todo tipo, mientras canturreaba, afición que compartía, también, con Pi, del que se comentaba su trayectoria filarmónica y su buena voz de barítono. Una característica humana de Bellido, que se ha destacado por parte de sus discípulos, era su prodigiosa memoria, su gran información y una gran cultura. En ello me recuerda mucho a mi maestro D. Gabriel Sánchez de la Cuesta y refuerza mi simpatía hacia él. Un ligero tartamudeo, que explica su aparente introversión, no fue obstáculo para su labor docente y creadora de la Farmacología catalana y para llegar a ser el primer catedrático de Terapéutica, en España, con una profunda base fisiológica.

Su buen hacer profesional y el prestigio del Instituto de Fisiología, junto a la alta categoría investigadora de los dos creadores del mismo, Pi y Bellido, fueron bien conocidos en España, menudeando las visitas de ellos y de otros destacados miembros del Instituto a la Cátedra, asimismo notoria de Madrid, de la que era titu-

lar, desde 1922, el gran fisiólogo Juan Negrín López, alumno de Ramón y Cajal y maestro de Severo Ochoa, perdido para la Ciencia, por la política, pocos años después.

García-Valdecasas alude a las buenas relaciones entre las escuelas fisiológicas madrileña y catalana y esas frecuentes visitas y al impacto que causaba la figura de D. Jesús y al intercambio de protagonistas en Barcelona personificada en D. Juan y en D. Severo.

Prácticamente, toda la bibliografía de Bellido está escrita en catalán, mas, sin embargo, participaba del pensamiento de Turró en referencia a la lengua que *“ha de ser el vestido de las ideas y no el ordenador del pensamiento”*.

Varios de sus trabajos fueron dedicados, asimismo a la opoterapia (p.e. la relación entre la administración de extractos de paratiroides y aumento de la calcemia. ¿No es un precedente del reciente fármaco Forsteo® para la osteoporosis?).

Sería laborioso y es algo que debería corresponder a un biógrafo, desmenuzar a fondo, tanto la parte familiar y personal de Bellido, omitida aquí, como su extensa producción, pero sí quiero destacar dos aspectos que me parecen dignos de figurar en esta semblanza, por su trascendencia.

Uno, es la organización del Curso sobre *“Fermentación alcohólica y el metabolismo muscular”*, por la importancia de sus participantes, figuras mundiales destacadas, galardonados varios con el Nobel de Medicina. Helos aquí: Archibald Hill, Nobel 1922; Otto Meyerhof, Nobel compartido con Hill, por sus trabajos sobre estructura y procesos energéticos de la contracción muscular; Severo Ochoa, Nobel en 1959, discípulo aventajado de Negrín, éste, gran amigo de Bellido, muerto en París, en el exilio, el mismo año que Bellido (1952); César Pí Suñer y el propio Bellido. Se realizó en 1934, con envidiable éxito, contemplado, incluso, con nuestros ojos del siglo XXI y habla de la alta consideración internacional de Bellido.

Otro, la introducción de la electrocardiografía en Barcelona, un mérito más que sumar a su importante labor farmacológica. Sus primeras comunicaciones experimentales son de 1910 en el VII Congreso Internacional de Fisiología (Viena), sobre los efectos de la inyección intersticial de sales de calcio en el ventrículo, siete años después de Eindhoven, que consiguió el Nobel por este tipo de estudios de modificaciones de potencial en 1924. En los **“Treballs de la Societat de Biología”** de 1913, aparecen trabajos experimentales de electrocardiografía firmados por Bellido solo o en colaboración con Pi Sunyer y otros, hechos con el primitivo galvanómetro inventado por Eindhoven. Estos trabajos continuaron los años siguientes hasta constituir una

copiosa bibliografía específica de más de 25 trabajos, que llega a los años 30, intentando perfilar, consciente de que la curva electrocardiográfica no era la expresión simple de un trabajo muscular, la complejidad del trazado, mediante la administración a los animales de fármacos diversos (cloral, cloroformo, ClK, digital, calcio, etc...) y tóxicos (estroncio, bario). Junto con clínicos, también realizó electrocardiogramas en pacientes, con fines diagnósticos o de investigación (en enfermos de Basedow, en sifilíticos, en embarazadas y en el feto mediante un electrodo vaginal). Usó ingeniosos procedimientos técnicos y farmacológicos, para recoger los trazados en diversos animales, como por ejemplo en la tortuga (figura), comparativos en estado de hibernación y en condiciones de calor. Para detalles debe consultarse el artículo que Jaime Pi-Sunyer dedicó al maestro en el año 1982 (*“Els inicis de l'electrocardiografia a Catalunya”*. Anales de Medicina y Cirugía, 1982; 60 (262): 96-102). Me permito citar, textualmente, a este autor para obtener una idea de lo que era el trabajo electrocardiográfico, entonces:

“durante muchos años el galvanómetro del laboratorio de fisiología de la Facultad era el único que había en Barcelona. Bellido hacia los electrocardiogramas de enfermos enviados por médicos e interpretaba la significación de los trazados. Hay que recordar la imposibilidad práctica de su obtención en la consulta privada, y hasta en los hospitales, con la técnica de la época, a base del triángulo de Eindhoven y sus derivaciones monopolares de las extremidades. Los cuatro grandes recipientes llenos de agua salada, donde el enfermo sumergía las manos y los pies, no se ajustaban a las ideas decorativas ni a los procedimientos clínicos acostumbrados. El revelado fotográfico, por separado, era lento, con secciones muy cortas de papel inscrito, que se tenían que repetir hasta identificar una variación patológica. Todo se tenía que hacer en la oscuridad, mientras que el enfermo mantenía los pies en el recipiente y Bellido tarareaba las canciones más en boga del momento”.

Del valor de los estudios del grupo de Instituto, respecto a la electrocardiografía, hay que recordar que, en el *“Manual de Medicina Interna”*, de Hernando y Marañón, de 1916, el capítulo *“La electrocardiografía”* fue encargado por ellos a Pi Sunyer y a Bellido, como los mejores conocedores del tema, ya que tres años antes habían publicado un libro del mismo título en Barcelona (ed. J. Horta).

Los últimos años de la vida de Bellido son de amargura. El desencadenamiento de nuestra contienda trastocó los planes de las instituciones, divididas en dos Españas donde, en

En 1926 demuestra que la inyección de insulina va seguida de una hiperglucemia inmediata, antes del descenso definitivo de la glucosa. Este fenómeno, también descrito por Buerger, llevará el nombre de ambos en la historiografía médica.

ambas, el cainismo hizo furor. Las aulas sufrieron llamativas ausencias de docentes y discentes por razones o sinrazones políticas unos y por incorporaciones militares otros.

Durante tres años aciagos la producción científica o bien brilla por su ausencia o es muy pobre. Bellido, secretario de la Facultad, reduce drásticamente su aportación científica, preside, habitualmente como sustituto, las pocas Juntas que se celebran, hasta la última de 17 de octubre de 1938, que lo hace como decano. En noviembre de ese mismo año representa en París al gobierno de la Generalitat, en la celebración del 40º Aniversario del descubrimiento de la radioactividad por los esposos Curie y Becquerel y Negrin, Presidente del gobierno de la República y gran amigo de Bellido, le nombra en 1938(;) Comisario de Cultos del Gobierno, cargo que Bellido, **católico fervoroso**, acepta, intentando una aproximación con la jerarquía de la Iglesia, a través de contactos con el Cardenal Vidal y Barraquer, asilado en Suiza, pero las circunstancias bélicas ya no eran las más favorables a la República para sellar ningún acuerdo, a pesar de sus entusiastas esfuerzos para restablecer el culto, que solo pudo lograr parcialmente. Uno no puede menos que pensar en la angustia personal de una persona íntegra, honrada, liberal y tolerante y de una religiosidad ejemplar, aceptando el difícil encargo de su "amigo", que le llevó a formar parte del último gobierno republicano y a exiliarse con él, para salvar su vida. Otro de sus discípulos, Albert Folch Pi, que le recogió en las puertas del Campo de Concentración francés, en el que fue internado, para llevarle a un cuartel de bomberos, habilitado para los refugiados catalanes, le ha denominado con justicia, "**Santo laico**" y, a fe, que toda su ejecutoria personal así lo acredita. Probablemente, en este "*mantener y no enmendar*", tan español, en su caso por una catalanidad de "*soca arrel*" (de raíces profundas), pueda hallarse la clave. Lo cierto es que rehusó, tercamente, todas las proposiciones que recibió para exiliarse en Hispanoamérica, donde sí lo hicieron Augusto Pi y una gran parte de sus discípulos, que, en sus nuevos destinos, siguieron prodigando enseñanzas e investigaciones, con brillantez internacional. Todavía tuvo que sorber las heces de su calvario, asistiendo al fallecimiento rápido de su hija Conchita, por una meningitis tuberculosa en Barcelona, y al de su mujer, en Francia, motivo esgrimido, asimismo, por Bellido para rehusar su marcha hacia países americanos, porque "*no quería separarse de su amada esposa*" (sic).

El 16 de agosto de 1952 murió en su humilde piso de Tolosa del Languedoc, soportando con-

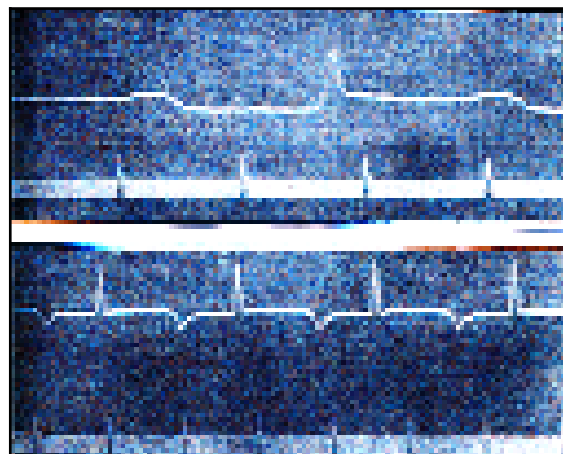


Figura 1 | Electrocardiograma de tortuga. Gráfica superior: a temperatura invernal, en enero (aprox. 10°C); gráfica inferior: después de 4 días de estufa a 30°C (enero). Tiempos en segundos. (adaptado de A. Pi Suñer y J.M. Bellido. Treballs de la Societat de Biologia, 1913).

triedades sin cuento durante la ocupación alemana, y en tristes circunstancias, esta gloria farmacológica española que, durante toda su ejemplar vida, hizo honor a las cuatro finalidades con las que César Pi-Sunyer Bayó concluye su glosa al maestro: **Fidelidad a la patria, a la Ciencia, a la Religión y a la Amistad.**

Nota final bibliográfica

El fondo documental que ha servido para realizar esta semblanza está constituido por:

Artículos de Albert Folch i Pi, César Pi-Sunyer Bayó, Jauma Pi-Sunyer, B. Rodríguez-Arias y F. García Valdecasas en Sesión homenaje al Prof. Bellido en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona. Publicado en Anales de Medicina y Cirugía, 1982; 60 (262): 87-104. Biblioteca de la Fundación Puigvert.

Albert Folch i Pi.

Noticias Académicas: "Evocación del Prof. Bellido" Rev. Real Academia Med. Barcelona, 1987, 2 (3): 57-61.

Teresa Pous i Mas. Bibliografía Médica del Doctor Jesús Mº Bellido Golferichs

Fundació Museu d'Historia de la Medicina de Catalunya, 87 páginas

Patrocinado por el Department de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 1984

Jacint Corbella: Història de la Facultat de Medicina de Barcelona 1843-1985.

Ed. "Fundación Uriach 1838", 1996.

Agradecimientos

A los Drs. José Carlos Navas, director médico de Lab. Uriach, y José Danón Bretós por su inestimable ayuda documental.

Al Dr. Corbella, por sus consejos y autorización para reproducir una fotografía de su libro.

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

Coordinado por Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando (ITH), Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

CETUXIMAB: UN ANTICUERPO MONOCLONAL PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Este nuevo fármaco se ha comercializado en España por parte de la compañía alemana Merck con el nombre de Erbitux® para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático y es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando el receptor del factor de crecimiento epidérmico (en inglés EGFR).

El EGFR es una proteína que se expresa en la superficie de ciertos tipos de cánceres favoreciendo que se produzca un crecimiento más rápido del tumor. Al bloquear el EGFR, el cetuximab inhibe el crecimiento anormal de las células cancerosas y reduce el tamaño de las metástasis. Se han realizado varios estudios, entre ellos el BOND en el que han participado siete centros sanitarios españoles, en los que se ha demostrado que el cetuximab conseguía reducir el tamaño del tumor o detener su crecimiento en más de la mitad de pacientes, con la ventaja adicional de un buen perfil de seguridad, que permite añadirlo a la quimioterapia clásica sin problemas.

Hasta el momento se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático combinándolo con la quimioterapia clásica, pero igualmente se está ensayando su utilidad en casos de cáncer de pulmón y de cabeza y cuello, que también expresan el EGFR en las células tumorales, con resultados prometedores.

Este nuevo fármaco supone una esperanza para los enfermos de cáncer colorrectal metastático, un colectivo de muy difícil tratamiento y que contaban con escasas perspectivas de supervivencia hasta la actualidad.

*Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando*

HERRAMIENTAS FARMACOGENÉTICAS

Los diversos citocromos P 450 (CYP 450) están codificados por una familia de genes presentes en casi todas las criaturas que habitan la faz de la tierra. Estos genes juegan un importante papel en el metabolismo y han existido desde hace unos 3500 millones de años. En los humanos, estas enzimas se encuentran principalmente en el hígado e intestino delgado, donde se metabolizan fármacos, toxinas y otras sustancias extrañas que penetran en el organismo. A través de un proceso llamado metabolismo oxidativo, dentro de las reacciones metabólicas de fase I, estas enzimas aumentan la hidrosolubilidad de estos compuestos para facilitar su excreción. En el caso de los medicamentos, este proceso afecta a los niveles sanguíneos del fármaco al aumentar su aclaramiento pero, en determinados casos, es un paso necesario para convertir un profármaco en su metabolito activo que ejercerá su acción terapéutica.

Sin embargo, hay varias enzimas de las familias CYP2 y CYP3 que juegan un papel de particular importancia en el metabolismo de los fármacos. El CYP 3A4 está implicado en más reacciones de esta índole que los otros pero su actividad se ve afectada en mayor grado por factores como la dieta y/o la medicación concomitante, que por variaciones genéticas.

Por otra parte, la actividad de la enzima CYP 2D6 se ve muy afectada por las alteraciones heredadas pero también es sensible a la toma de determinados medicamentos, que pueden incrementar, disminuir o suprimir la eficacia de otra terapia farmacológica o las reacciones adversas.

Las diferencias en la actividad enzimática del CYP 450 puede afectar al establecimiento de los niveles sanguíneos deseados de fármaco así como al aclaramiento de éste. El conocimiento de las variaciones genéticas que afectan a la actividad de estas enzimas supone un avance para lograr individualizar el tratamiento farmacoterapéutico seleccionando los fármacos y dosis adecuadas para cada paciente. De esta manera se reducirían las reacciones adversas y se aumentaría la eficacia del fármaco.

La familia 2D6 del citocromo desempeña un papel principal en el metabolismo de diferentes fármacos (beta bloqueantes, antidepresivos, antipsicóticos y otros también activos a nivel central como la codeína, el dextrometorfano y venlafaxina) para tratar diversas enfermedades como la depresión, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, enfermedades cardiovasculares, hiperactividad o déficit de atención. La familia del CYP 2C19 metaboliza varios antiepilépticos (diazepam), diversos inhibidores de la bomba de protones y algunos antimaláricos. Además ambas familias del CYP están involucradas en el metabolismo de ciertos antidepresivos tricíclicos empleados para tratar la depresión.

Los polimorfismos (o variaciones genéticas) del CYP 2C19 y CYP 2D6 se distribuyen de manera desigual entre la población de diferentes orígenes geográficos y sus descendientes. Es evidente que las mayores diferencias se darán entre los metabolizadores lentos y los rápidos, pero también un fenotipo intermedio muestra una respuesta característica y diferencial ante ciertos fármacos.

En España existe un 6% de metabolizadores lentos y un 7% de metabolizadores ultrarrápidos, lo que desvela la importancia de identificar esta característica para establecer una pauta posológica adecuada en estos pacientes. El CYP 2C19 suele estar afectado por un polimorfismo que disminuye sensiblemente su actividad. Este fenotipo es muy común entre la población asiática (13-23%) y menos entre los caucásicos y afroamericanos (3-5%).

Amplichip® CYP 450 es un test diagnóstico, comercializado por Roche, que realiza un genotipado y proporciona una predicción de la actividad enzimática del CYP 2C19 y CYP 2D6. En el primer caso identifica a los metabolizadores lentos, que presentan un alelo con algún defecto de procesado o un codon de detención. En el caso del CYP 2D6, permite la identificación de 4 variantes: fenotipo lento (sin actividad enzimática), intermedio (actividad reducida), normal o ultrarrápido (actividad superior a la normal). El resultado que ofrece esta prueba es el fenotipo previsto porque, como ya hemos visto, otros factores pueden afectar a la manera en que las mencionadas enzimas metabolizan los principios activos.

Alberto Pérez
Instituto Teófilo Hernando

BEVACIZUMAB. LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIANGIÓGENICOS PARA TRATAR EL CÁNCER

En el año 1971 Judah Folkman publicó en el *New England Journal of Medicine* un clásico trabajo en el que proponía la llamada “hipótesis angiogénica”. Como sabemos, los tumores son masas de células que crecen y se dividen descontroladamente. Estas células anormales pueden separarse de su localización original y viajar por el cuerpo estableciéndose en otras zonas, creciendo y produciendo nuevos tumores; esta diseminación de células tumorales, característica de los estadios más avanzados de cáncer, se denomina **metástasis** y suele conllevar la muerte del paciente en un periodo de tiempo variable.

La **angiogénesis** es el proceso por el cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos ya existentes. Si no están convenientemente vascularizados, los tumores no pueden crecer demasiado (apenas 1 ó 2 mm) pues reciben el aporte de nutrientes y oxígeno por difusión de tejidos adyacentes. Folkman propuso que las células tumorales liberan alguna sustancia que estimula el crecimiento de nuevos árboles vasculares desde los tejidos anexos. Así, con un aporte de nutrientes abundante y la posibilidad de limpiar los residuos que genera, el tumor podrá crecer y extenderse. Esta propuesta se vio corroborada cuando, en 1983, Dvorak y Senger muestran que los tumores secretan una sustancia llamada factor de crecimiento endotelial vascular (cuyas siglas en inglés son VEGF) y que fue purificada en 1989 por Ferrara. Se sabe que este VEGF actúa sobre un receptor en las células endoteliales de los vasos que dispara la proliferación de nuevos vasos.

El propio hecho de la angiogénesis tumoral sugiere una posible estrategia para tratar el cáncer. Si los tumores necesitan vascularización para desarrollarse, ¿Por qué no eliminar el proceso de angiogénesis? De esta forma, los tumores “morirían de hambre”, no podrían crecer y extenderse. Comienza así la investigación con el objetivo de sintetizar **fármacos antiangiogénicos**, que da sus primeros frutos en forma de ensayos clínicos durante los años 90.

En 2004 la agencia del medicamento de Estados Unidos (FDA-Food and Drug Administration) aprueba el uso de **Bevacizumab**, en combinación con ácido 5-fluorouracilo (5-FU), un potente quimioterápico, en la indicación de cáncer metastático de colon o recto. El bevacizumab (cuyo nombre comercial es **Avastina**®) es un anticuerpo monoclonal de un peso mole-

cular aproximado de 149 kilodalton que se une al VEGF impidiendo que éste interactúe con los receptores de las células endoteliales. De esta forma impide la proliferación vascular. Los ensayos clínicos demuestran que el bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas) aumentó significativamente la esperanza de vida de los pacientes de unos 15 a unos 20 meses, asimismo se frenó el crecimiento del tumor con relación a los sujetos control tratados con 5-FU más placebo.

A pesar de que el fármaco sólo está indicado en el cáncer metastático de colon o recto, se ha comprobado su efectividad en cáncer de pulmón y cáncer renal, lo cual es consecuente con el dato que señala un aumento de expresión de RNA mensajero para VEGF en la mayoría de los tumores humanos.

El bevacizumab abre una prometedora vía de acción en la lucha contra el cáncer. Parece que pronto le seguirán otros fármacos antiangiogénicos quizás más efectivos que engrosarán el arsenal disponible para combatir la mortal enfermedad.

*Antonio Miguel García de Diego
Instituto Teófilo Hernando*

LA MITOCONDRIA COMO UNA NUEVA DIANA FRENTE A ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Actualmente está demostrado que en muchas enfermedades importantes, está implicada una alteración o disfunción de la mitocondria. Esto ha hecho que este orgánulo subcelular sea el punto de mira para las industrias farmacéuticas, ya que ofrece oportunidades para el desarrollo de nuevos fármacos para paliar estas alteraciones.

La mitocondria es el orgánulo encargado de suministrar la energía necesaria para el correcto funcionamiento de la célula. Presenta su propio genoma, ADNmt, que codifica para 13 subunidades de la cadena transportadora de electrones. Se sabe que mutaciones en el ADNmt provoca en el hombre entre 75-100 enfermedades, dentro de las cuales se incluyen algunas enfermedades neurodegenerativas con gran impacto social como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington. En estas alteraciones, de etiología compleja, se ha visto que aparece una disfunción en la mitocondria, que junto a otras alteraciones a otros niveles

celulares darían lugar al desarrollo o evolución de la enfermedad.

Así, por ejemplo en la enfermedad de Huntington tiene lugar una degeneración de las neuronas del núcleo estriado, que dan como resultado un progresivo deterioro mental. Algunos estudios han implicado a la mitocondria en esta alteración mental a través de la alteración de la proteína mitocondrial "huntingtina", que conlleva a alteraciones en su potencial de membrana, y un incremento en la permeabilidad de la mitocondria al calcio, que provocan que la mitocondria pierda su función. En el caso del Parkinson, tiene lugar una acumulación de la proteína α -sinucleína, junto a otras proteínas, que da lugar a una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra, lo que equivale clínicamente a alteraciones neurológicas como bradicinesia y temblor. La relación entre la mitocondria y la aparición o evolución de la enfermedad de Parkinson no está muy clara, pero se ha visto que inhibición de las proteínas de la cadena transportadora de electrones, provocan un acúmulo de la α -sinucleína. Por otro lado, las llamadas especies reactivas de oxígeno provocan, asimismo, alteración del potencial de membrana mitocondrial, y por tanto conlleva a la agregación de esta proteína. La Enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia caracterizado por una marcada pérdida de la memoria por acumulación de ovillos neurofibrilares de la proteína β -amiloide en las neuronas. Afecta a 20 millones de personas en el mundo, por lo que es necesario conocer su etiología y buscar nuevos fármacos para paliar esta enfermedad. En este punto, la mitocondria se ha visto también implicada en la evolución y/o aparición de la enfermedad. Parece ser que inhibición de las proteínas de la cadena transportadora de electrones conllevan a la formación de ovillos de amiloide, y que ésta proteína es una fuente de radicales libres.

A partir de estos resultados, la búsqueda de fármacos que regulen las alteraciones o disfunciones mitocondriales, se ha convertido en una aproximación atractiva para algunos investigadores, que han decidido, primero, buscar y conocer el genoma de la mitocondria, para posteriormente, encontrar o sintetizar fármacos que actúen selectivamente en la mitocondria, y de esta manera, impedir el desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas o mejorar su pronóstico.

*Juana María González Rubio
Instituto Teófilo Hernando*

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 engrosando 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).

Términos farmacogenéticos

Adrián Llerena

Adrian Llerena MD PhD

Visiting Professor
Center for
Pharmacogenomics and
Clinical Pharmacology,
NPI UCLA Medical School,
USA
Address:
3357A Gonda
(Goldschmied) Center for
Research in Genetics and
Neuroscience
695 Charles Young Drive
So., Los Angeles, CA
Phone: 310-825-7113; FAX:
310-206-6715;
allerena@mednet.ucla.edu
<http://www.pgslab.ucla.edu>

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

Hace tiempo que comparto la preocupación que manifiesta en esta sección, la exactitud en el manejo de la lengua es una de las mejores señales del esmero en la producción científica. Hace unas semanas, estuve en un Simposio Internacional en Méjico, donde volví a batallar con la diferencia del término: “fármaco/medicamento” respecto de “drug”. En mi especialidad, desde hace mas de 20 años tengo mi “guerra particular” con los términos en farmacogenética, originariamente los fenotipos metabólicos fueron descritos como “*Extensive and Poor Metabolizers*” el uso en español de los términos “Metabolizador Extensivo” y “Metabolizador Pobre” no me parece adecuado, especialmente el “Pobre” metabolizador que puede tener otras connotaciones.

En mi opinión, “*Poor Metabolizer*” puede traducirse por “Metabolizador Lento”. “*Extensive Metabolizar*” puede traducirse por “Metabolizador Rápido” (no me parece el idóneo, pero es siempre mejor que “Extensivo”)

Sobre el termino “*Ultrarapid Metabolizer*” (Metabolizador Ultrarrápido), el concepto sencillamente en farmacogeneética se esta utilizando erróneamente, por ignorancia o necesidad. Es uno de estos asuntos en la literatura científica que se arrastra de una mala interpretación. Siendo exactos, se han descrito multiplicaciones del genes CYP, eso es cierto, pero la implicación funcional (fenotipo, característica atribuida a una persona) está en muchos casos por determinar. En la poblacion española por ejemplo se dice “hay 7-10% de Metabolizadores Ultrarrápidos”, cuando habría que decir “se han descrito 7-10%” (hay controversia entre dos grupos) de individuos (no me gusta el término personas) con multiplicaciones del gen (CYP2D6, hasta ahora). La implicación funcional es otro asunto, simplemente basta en pensar en la multiplicación de variantes alélicas NO funcionales (que existen y están descritas). Pero esta es otra historia.

Diccionario de términos farmacológicos y médicos

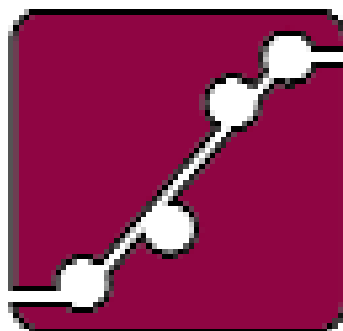


- **ADN (DNA)**
- **Aleatorio (randomizado)**
- **Aleatorizar (randomizar)**
- **Bradicinina (bradiquinina)**
- **Citocina (citoquina)**
- **Fármaco (droga)**
- **Interleucina (interleuquina, interleukina)**
- **Investigación extramuros (outsourcing)**
- **Tolerabilidad (tolerancia)**
- **Aumento regulado (up-regulation)**
- **Disminución regulada (down-regulation)**

Abreviaturas más usadas

- | | |
|--|------------------------------------|
| - AEM: Agencia Española del Medicamento | - d: día |
| - BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio | - EE.CC.: Ensayos Clínicos |
| - b.i.d.: Dos veces al día | - g: gramo |
| - cm³: centímetro cúbico ó mililitro | - i.m.: intramuscular |
| - EMA: “European Medicines Evaluation Agency” (Agencia Europea del Medicamento) | - mg: miligramo |
| - FDA: “Food and Drug Administration” (Agencia gubernamental que regula los medicamentos en EE.UU.) | - mm: milímetro |
| - i.v.: intravenoso | - min: minuto |
| | - 0/0: por cien |
| | - 0/00: por mil |
| | - s: segundo |
| | - s.c.: subcutáneo |
| | - t.i.d.: Tres veces al día |
| | - µg: microgramo |

la SEF informa



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 FARMACOLOGÍA (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 FARMACOLOGÍA.

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)

Cursos y Másteres

CURSOS Y MÁSTERS

4 al 7 de Octubre de 2005

Curso práctico en análisis farmacocinético-farmacodinámico poblacional utilizando NONMEM. Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco (Campus de Leioa)

Teléfono y persona de contacto: 946012761 (Rosario Calvo Dúo)

E-mail: rcalvo@lg.ehu.es

Septiembre 2005 - Julio 2006

Máster en Atención Farmacéutica en Geriatría. I Edición.

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra ofrece a los Licenciados en Farmacia la I Edición del Máster en Atención Farmacéutica en Geriatría con el objetivo de alcanzar una especialización en la gestión y la intervención farmacéutica más eficaz en el anciano, tanto desde la farmacia comunitaria como desde los centros geriátricos.

Adicionalmente, este Máster permite una iniciación a la investigación en Atención Farmacéutica para todas aquellas personas que deseen realizar posteriormente el Doctorado.

Facultad de Farmacia. Universidad de Navarra C/ Irunlarrea, 1 / 31008 - Pamplona (Navarra). T. 948 425 647

masterafg@unav.es

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 MADAU
LABORATORIOS MENARINI
MERCK SHARP DOHME
NOVARTIS FARMACÉUTICA
PFIZER
PHARMACIA SPAIN
LABORATORIOS ROVI
LABORATORIOS SALVAT
SCHERING PLOUGH
GRUPO URIACH

27 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología. Congreso de la Sociedad Española de Farmacología.

Girona 27-30 Septiembre 2005 | 27-30 Octubre 2005



Congresos

CONGRESOS

15-18 Septiembre 2005

XI Congreso Sociedad Española de Neurociencia.
Torremolinos, Málaga

<http://www.congresoneurocienciamalaga2005.com>

18-20 Septiembre, 2005

3rd James Black Conference: "Pharmacological
Insights & Therapeutic Targets in Heart Failure".
Christ Church College, Oxford, UK

<http://www.bps.ac.uk/meetings/index.jsp#3JB>

27-29 Septiembre 2005

Safety Pharmacology Society Annual Meeting
Mannheim, Germany

<http://www.safetypharmacology.org/meeting.html>

17-21 Septiembre 2005

European Respiratory Society Meeting, Copenhagen,
Dinamarca

http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id_dossier=8400&id_langue=3

17-19 Octubre 2005

International Society of Pharmacovigilance - ISoP
2005 Manila, Philippines

<http://www.vasia.com/psecp>

2-4 Noviembre 2005

II Simposio Internacional de Ataxias
Hereditarias y otras Neurodegeneraciones.
Holguin, Cuba

http://www.ataxiacubana.sld.cu/simposio_es_bienvenida.htm uín, Cuba

9-11 Noviembre 2005

15th Neuropharmacology Conference, New
Perspectives in Neurotransmitter Transporter Biology,
Washington, DC, USA

<http://www.neuropharmacology-conference.elsevier.com/>

21-25 Noviembre 2005

VI Congreso de la Sociedad Cubana de Farmacología
Santiago de Cuba

<http://www.scf.sld.cu/html/congreso/espanol/congreso2005.htm>

24-26 Noviembre 2005

11th Scientific Symposium of the Austrian
Pharmacological Society (APHAR)
Joint Meeting with the Austrian Society of Toxicology
(ASTOX) and the Hungarian Society for Experimental
and Clinical Pharmacology (MFT), Viena, Austria .

<http://www.aphar.at/aphar2005.html>

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

Implicación farmacológica de la mitocondria en las rutas celulares y moleculares relacionadas con la enfermedad de Parkinson

Gómez-Lázaro, M, Galindo, MF, Fernández-Gómez FJ y Jordán, J.

Gómez-Lázaro, M,
Galindo, MF, Fernández-
Gómez FJ y Jordán, J.
Departamento de Ciencias
Médicas. Facultad de
Medicina. Universidad de
Castilla-La Mancha.
Albacete. España.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Si bien la etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson permanece sin elucidar, existen evidencias que sugieren la implicación del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (1). La 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) es un metabolito tóxico proveniente de la oxidación del neurotransmisor dopamina que se detecta en el cerebro y en la orina de los pacientes de Parkinson. La 6-OHDA es ampliamente utilizada tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* para la destrucción selectiva de sistemas catecolaminérgicos y de este modo disponer de modelos experimentales que remedan la enfermedad de Parkinson. La toxicidad inducida por 6-OHDA puede estar

mediada bien por la captación selectiva a través del transportador de catecolaminas seguido por reacciones enzimáticas intracelulares o por procesos de autooxidación extracelular. En condiciones fisiológicas, la 6-OHDA puede ser oxidada rápida y no enzimáticamente por oxígeno molecular dando lugar a 1,4-paraquinona y sus productos de degradación, o especies reactivas del oxígeno (EROS). Todos estos productos autooxidativos pueden dañar la mitocondria (Figura 1).

Recientemente se está considerando a la mitocondria como el principal enlace entre las señales de estrés celular activadas durante el daño a las neuronas agudo o crónico, y la ejecución de la muerte neuronal (2-3). En los sitios de contacto entre las membranas mitocondriales interna y externa, proteínas citoplasmáticas y de la matriz mitocondrial son capaces de interaccionar dando lugar a la formación de un canal llamado poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTM). Bajo condiciones fisiológicas, los diferentes componentes del PPTM se encuentran separados. Cuando un estímulo proapoptótico llega a la mitocondria, pueden agregarse y formar un poro de aproximadamente 1.0 a 1.3 nm de radio. La apertura del PPTM produce la permeabilización de las membranas mitocondriales, y puede resultar en: i) la liberación no selectiva de proteínas y otros solutos menores de 1500Da de la matriz mitocondrial al citosol; ii) una disminución del potencial transmembrana, con la consecuente disminución de los niveles de ATP; y iii) el edema mitocondrial, debido a la entrada de agua, que finalmente producirá la ruptura osmótica de la membrana mitocondrial externa, liberando los componentes del espacio

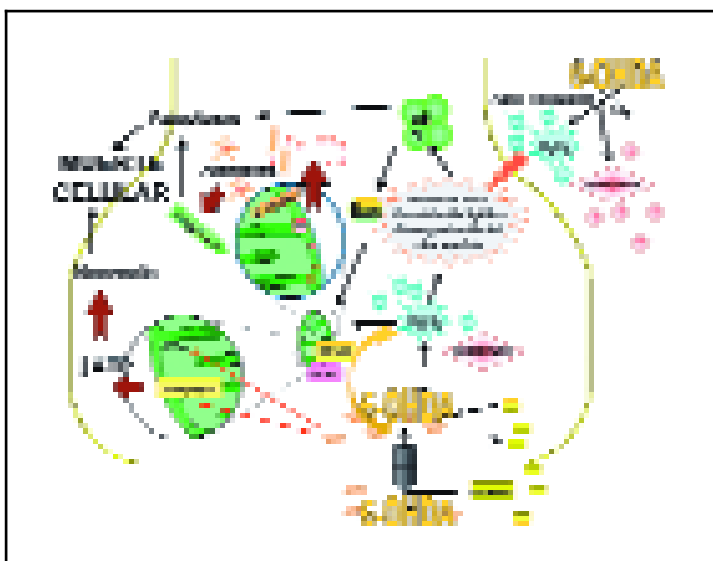


Figura 1 | Mitocondria y procesos citotóxicos de 6-OHDA.

intermembranal al citoplasma. Entre los componentes liberados se encuentran: enzimas catabólicas, endocapina y multitud de iones y moléculas con actividad apoptótica conocida, como citocromo c, Smac/Diablo, factor inductor de apoptosis (AIF), y algunos miembros de la familia de las caspasas como caspasa-2, caspasa-3 y caspasa-9. Una vez liberados al citoplasma, estas proteínas pueden activar diferentes rutas apoptóticas. El citocromo c es cofactor de un complejo citosólico multiproteico activador de caspasas conocido como apoptosoma. La liberación del AIF conduce a la condensación de la cromatina y a la fragmentación de ADN, y puede funcionar independientemente a la cascada de caspasas en la inducción de la apoptosis.

Distintos segundos mensajeros entre los que se incluye Ca^{2+} , EROS y proteínas citosólicas (miembros de la familia de Bcl-2 y p53), convergen en la mitocondria y pueden desencadenar cambios en la permeabilidad en sus membranas (2). Las EROS desencadenan la edema mitocondrial y la liberación de proteínas implicadas en la activación de rutas apoptóticas postmitocondriales en ausencia de despolarización mitocondrial (4). Bax y p53 han sido identificadas como proteínas proapoptóticas implicadas en rutas de señalización de muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson y en la apoptosis inducida por 6-OHDA (5-8). Se piensa que la acción proapoptótica de Bax está mediada por su traslocación y posterior inserción en la membrana mitocondrial externa dando lugar a la formación de canales o a la regulación de canales preexistentes en la membrana (9). Paralelamente, la proteína p53 citoplásmica funciona de forma análoga a las proteínas de la familia Bcl-2 que sólo contienen la región BH3. En muchos casos, la apoptosis inducida por p53 es mediada a través de la liberación del citocromo c mitocondrial (10). Estudios genéticos utilizando ratones en los que se ha realizado la ablación de estas dos proteínas han revelado que para la inducción de la vía intrínseca de la apoptosis se requieren Bax y p53. Además, estudios post-mortem indican que la presencia de Bax y su translocación a la membrana mitocondrial externa pueden contribuir a la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson (7).

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha estudiado los efectos citotóxicos de la 6-OHDA en la línea celular SH-SY5Y, proveniente de un neuroblastoma catecolaminérgico humano, encontrando que la 6-OHDA induce la liberación del citocromo c desde la mitocon-

dria y la posterior activación de la enzima caspasa-3. Estos sucesos pueden ser bloqueados por la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl- χ_1 (11). Los detalles del mecanismo por el que la 6-OHDA induce la liberación de citocromo c de la mitocondria no se conocen y son un asunto de debate actual.

En el presente proyecto demostramos por primera vez que la liberación de citocromo c de la mitocondria inducida por 6-OHDA ocurre independientemente de la apertura del PPTM. Así, en cultivos de células SH-SY5Y tratados con 6-OHDA los niveles de fluorescencia de la calceína no disminuyen, del mismo modo, la liberación de citocromo c no se ve inhibida por el fármaco inhibidor del PPTM, ciclosporina. Es más, mitocondrias aisladas de cerebro no sufren edema tras la exposición a 6-OHDA.

Mediante la utilización de microscopía confocal, estudiamos la localización de GFP-Bax en células SH-SY5Y. La 6-OHDA indujo la redistribución del oncogén desde una distribución citoplásmica difusa hasta una distribución punteada. Es de resaltar que la mayoría de las características mencionadas anteriormente sobre la liberación de citocromo c inducida por 6-OHDA, son compartidas con la acción de la proteína Bax purificada en preparaciones de liposomas y en mitocondrias aisladas (12). De hecho, se ha descrito como la proteína Bax no está implicada en la formación o regulación de PPTM en mitocondria cargada de calcio o Pi. En la línea de nuestras observaciones previas, la liberación de citocromo c inducida por Bax en estos modelos puede ser prevenida por Bcl- χ_1 (12).

Por otra parte, los datos obtenidos en el desarrollo de este proyecto revelan que el factor de transcripción p53 juega un papel central en la muerte celular inducida por 6-OHDA en células SH-SY5Y. Así, observamos como la disminución de la expresión de la proteína p53 mediante la sobreexpresión de una forma mutada confiere citoprotección a los cultivos celulares frente a 6-OHDA. De hecho, hemos encontrado una correlación positiva entre la expresión de p53 y la consecuente relocalización celular de Bax. La sobreexpresión de una forma nativa, pero no la mutada, de la proteína p53 conduce a la redistribución de Bax en la mitocondria. Previamente, en un sistema libre de células, se ha descrito la liberación de citocromo c inducida por p53 es mediada por Bax citosólico (13).

Finalmente, mostramos que la translocación de Bax inducida por 6-OHDA en células SH-SY5Y es un proceso independiente de cas-

pasas. Sin embargo, es necesaria la formación de un apoptosoma activo para desencadenar el estímulo apoptótico inducido por 6-OHDA. Más aún, la sobreexpresión del inhibidor de caspasas la proteína baculoviral p35 previene la citotoxicidad inducida por 6-OHDA. Consecuentemente, se ha encontrado la activación de caspasa-9 y caspasa-3 inducida por 6-OHDA en neuronas tirosin-hidroxilasa positivas (14).

En resumen, este estudio identifica nuevos elementos en la ruta de señalización de 6-OHDA que lleva a la permeabilización de la membrana mitocondrial en células SH-SY5Y. Nuestros datos sugieren que p53 puede señalar a Bax para comprometer la ruta apop-

tótica mitocondrial a través de un mecanismo independiente de la participación de las caspasas. Un entendimiento más preciso de estos mecanismos nos permitirá la identificación de dianas terapéuticas para el desarrollo de sustancias que puedan modular la muerte celular asociada con muchos estados neuropatológicos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido apoyado, en parte, por subvenciones SAF2002-04721 de CICYT, 04005-00 de la Junta de Comunidades de Castilla La Mancha (JCCM), Consejería de Sanidad de JCCM y SEF-Almirall Prodesfarma para JJ. M. G.-L, M.F.G., and F.J. F-G. son becarios de JCCM.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mattson, M.P., 2000. *Apoptosis in neurodegenerative disorders*. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 1: 120-129.
- 2.- Jordan, J., Ceña, V., Prehn, J.H. *Mitochondrial control of neuron death and its role in neurodegenerative disorders*. J. Physiol. Biochem. 2003; 59: 129-141.
- 3.-Mattson, M.P., Kroemer, G. *Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection*. Trends Mol. Med. 2003; 9:196-205.
- 4.-Galindo, M.F., Jordan, J., Gonzalez-Garcia, C., Cena, V. *Reactive oxygen species induce swelling and cytochrome c release but not transmembrane depolarization in isolated rat brain mitochondria*. Br. J. Pharmacol. 2003; 139: 797-804.
- 5.- Duan, W., Zhu, X., Ladenheim, B., Yu, Q.S., Guo, Z., Oyler, J., Cutler, R.G., Cadet, J.L., Greig, N.H., Mattson, M.P. *p53 inhibitors preserve dopamine neurons and motor function in experimental parkinsonism*. Ann Neurol. 2002; 52: 597-606.
- 6.- Mandir, A.S., Simbulan-Rosenthal, C.M., Poitras, M.F., Lumpkin, J.R., Dawson, V.L., Smulson, M.E., Dawson, T.M. *A novel in vivo post-translational modification of p53 by PARP-1 in MPTP-induced parkinsonism*. J Neurochem. 2002; 83: 186-192.
- 7.- Hartmann, A., Michel, P.P., Troadec, J.D., Mouatt-Prigent, A., Faucheux, B.A., Ruberg, M., Agid, Y., Hirsch, E.C. *Is Bax a mitochondrial mediator in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease?* J Neurochem. 2001; 76: 1785-1793.
- 8.- Blum, D., Wu Y., Nissou, M.F., Arnaud, S., Alim-Louis-Benabid Verna, JM. *p53 and Bax activation in 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells*. Brain. Res. 1997; 751: 139-142.
- 9.- Sharpe, J.C., Arnoult, D., Youle, R.J. *Control of mitochondrial permeability by Bcl-2 family members*. Biochim. Biophys. Acta 2004; 1644: 107-113.
- 10.-Schuler, M., Green, D.R. *Mechanisms of p53-dependent apoptosis*. Biochem. Soc. Trans. 2001; 29(Pt 6): 684-688.
- 11.-Jordan, J., Galindo, M.F., Tornero, D., Gonzalez-Garcia, C., Cena, V. *Bcl-x L blocks mitochondrial multiple conductance channel activation and inhibits 6-OHDA-induced death in SH-SY5Y cells*. J. Neurochem. 2004; 89: 124-133.
- 12.-Jurgensmeier, J.M., Xie, Z., Deveraux, Q., Ellerby, L., Bredesen, D., Reed, J.C. *Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1998; 95: 4997-5002
- 13.-Schuler, M., Bossy-Wetzel, E., Goldstein, J.C., Fitzgerald, P., Green, D.R. *p53 induces apoptosis by caspase activation through mitochondrial cytochrome c release*. J. Biol. Chem. 2000; 275: 7337-7342.
- 14.-Han, B.S., Hong, H.S., Choi, W.S., Markelonis, G.J., Oh, T.H., Oh, Y.J. *Caspase-dependent and -independent cell death pathways in primary cultures of mesencephalic dopaminergic neurons after neurotoxin treatment*. J. Neurosci. 2003; 23: 5069-578.

XXVII Congreso de la SEF

PROGRAMA DEFINITIVO

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Pere Berga

Vicepresidente: Julián García Rafanell

Secretario: Lluís Gómez

Vocales: Inés Álvarez, Amadeu Gavaldà, Luís Labeaga, Joaquim Ramis, Carolina Salcedo.

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Jaume Piulats

Vicepresidente: Manuel Merlos

Vocales: Albert Badia, Josep Eladi Baños, Jordi Camarasa, Marcel·lí Carbó, Antoni Farré, Andrés Fernández, Jesús Llenas, Àngel Menargues

SECRETARÍA DEL CONGRESO

MANNERS

C. Manresa 8, 1^o 1^a

08003 Barcelona

Tel. 93 319 63 23

Fax 93 310 33 77

E-mail: sefgirona@manners.es

www.socesfar.com/girona

PROGRAMA DEFINITIVO

Martes 27 de septiembre

13.30 - 18.30 h Recogida de documentación

14.30 - 18.00 h SESIÓN 1:
DOCENCIA EN FARMACOLOGÍA

Situación actual del programa de convergencia europea: implicaciones para docencia de la farmacología en el grado y el posgrado.

Dr. Josep Eladi Baños

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

Estrategias para la adaptación de la docencia de la farmacología al sistema de transferencia de créditos europeos (ECTS).

Dra. Maria Victoria Clos

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

¿Quo vadis, doctores? Análisis de la inserción profesional de los farmacólogos.

Dra. Inmaculada Bellido

Departamento de Farmacología y de Terapéutica Clínica, Universidad de Málaga, Málaga

19.00 - 19.45 h Recepción de bienvenida en el Ayuntamiento

19.45 - 21.00 h Visita del Call de Girona.

El Call o Judería es el barrio judío de Girona, uno de los antiguos barrios judíos mejor conservados de Europa, donde encontramos un laberinto de calles estrechas y empinadas. En la época medieval albergó la comunidad judía gerundense, muy numerosa y que ejerció gran influencia en otras regiones.

Miércoles 28 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 2:
AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA DIABETES

Nuevas dianas terapéuticas en diabetes

Dr. Antonio Zorzano

Universidad de Barcelona, Parque Científico, Barcelona

IKK inhibition: new therapeutic approach to diabetes

Dr. Jürgen Eckel

Instituto Alemán para la Investigación sobre la Diabetes, Dusseldorf, Alemania

Adiponectina, inflamación y resistencia a la insulina

Dr. J. M. Fernández-Real

Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

Modelos animales de resistencia a la insulina

Dra. Fátima Bosch

Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 11.45 h Inauguración oficial

11.45 - 13.30 h SESIÓN 3:
AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Nuevas dianas terapéuticas en obesidad

Dr. Antonio Vidal-Puig

Departamento de Bioquímica Clínica, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

Modelos animales de obesidad

Dr. Patrick Hardy

Charles River, Lyon, Francia

Moduladores PPAR en obesidad

Dra. Dolors Balsa

Salvat, Barcelona

Ligandos del receptor NPY-Y5. Efectos sobre la ingesta

Dra. M. Ángeles Fisas Esteve, Barcelona

Discusión

13.30 - 15.30 h Almuerzo

15.30 - 17.00 h INNOVACIÓN TERAPÉUTICA - 1.:
CARDIOLOGÍA Y NEUROLOGÍA.

Moderador: Dr. Santiago Cuéllar

Consejo general de Colegios Farmacéuticos.

Icosapento/Doconoxento: Evidencias clínicas en la prevención del riesgo cardio-vascular.

Dra. Ester Fernández Guardiola

Área Cardiovascular, Departamento Médico, Grupo Ferrer Internacional, SA, Barcelona.

Aripiprazol: Un nuevo escalón en el concepto de atipicidad de los antipsicóticos.

Dr. Cecilio Álamo

Departamento de Farmacología.

Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares.

Pregabalina: Nuevas aportaciones terapéuticas de los ligandos $\alpha 2\delta$ en la epilepsia y dolor neuropático.

Dr. José Francisco Horga de la Parte

Servicio de farmacología Clínica, Hospital General de Alicante, Alicante.

Eplerenona: La importancia de un bloqueo selectivo de la aldosterona

Dr. Jesús Honorato

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica

Universitaria de Navarra

17.00 - 17.30 h Pausa café

17.30 - 19.00 h Visita pósters

Jueves 29 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 4:

AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA
ONCOLÓGICA

Principios de terapia biológica en oncología

Dr. Joan Albanell

Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona

Aplicaciones clínicas actuales de la terapia biológica

Dr. Ramon Colomer

Servicio de Oncología, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

La farmacogenómica en oncología

Dr. Julio Rodríguez Villanueva

Glaxo-Smithkline, Madrid

Modulación farmacológica de la angiogénesis tumoral

Dr. Jaume Piulats

Laboratorio de Bioinvestigación, Merck Farma y Química, SA, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 13.00 h SESIÓN 5:

MÉTODOS TRADICIONALES Y NUEVAS
TECNOLOGÍAS EN LA EVALUACIÓN
PRECLÍNICA DE FÁRMACOS: PROS&CONS

Moderador: Dr. Juan Tamargo

Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Aportación de la metodología tradicional

Dr. Jesús Florez

Universidad de Cantabria, Santander

Aportación de las nuevas tecnologías

Dr. José Carlos Gutiérrez Ramos

Genetrix, Madrid

Limitaciones de la metodología tradicional

Dr. Esteban Morcillo

Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia

Limitaciones de las nuevas tecnologías

Dr. David J. Roberts

Laboratorios Almirall, Barcelona

Discusión

13.00 - 15.00 h Almuerzo

15.00 - 16.30 h INNOVACIÓN TERAPÉUTICA-

2: ONCOLOGÍA

Moderador: Dr. Santiago Cuéllar

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Cetuximab: Una nueva opción terapéutica para el tratamiento del cáncer

Dr. Claudi Solá

Unidad de Oncología,

Merck Farma y Química, SA, Barcelona

Radioinmunoterapia con ibritumomab tiuxetan: Una nueva alternativa en el tratamiento de los linfomas

Dr. Luis Francisco Sanz Rodríguez
Schering España, SA, Madrid

Inhibición del proteosoma: Una nueva vía para el tratamiento del cáncer

Dr. Antonio Fernández
Departamento de Desarrollo de Nuevos Productos,
Janssen Cilag, Madrid

Faslodex: Primer antagonista del receptor estrogénico sin efecto agonista. Hacia nuevos estándares en el tratamiento hormonal del cáncer de mama

Dra. María Victoria Tornamira
Área de Oncología y Urología,
AstraZeneca, Madrid

16.30 - 17.00 h Pausa café

17.00 - 18.30 h Sesión paralela de presentación oral de pósters seleccionados

Viernes 30 de septiembre

08.30 - 10.45 h SESIÓN 6:
RELACIONES FARMACOCINÉTICAS-
FARMACODINÁMICAS

Consideraciones PK/PD en la evaluación de la potencia y actividad intrínseca de fármacos

Dr. Iñaki Trocóniz
Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra,
Pamplona

Aplicación de las técnicas de modelación y simulación en el desarrollo clínico de nuevos fármacos

Dr. Juan José Pérez Ruixo
Johnson&Johnson Pharmaceutical Research,
Bélgica

Descripción y predicción de la evolución temporal de la respuesta neutropénica en la terapia antitumoral

Dr. Josep María Cendrós
Ipsen Pharma, SA, Barcelona

Papel de los modelos PK/PD en el desarrollo industrial de nuevos fármacos: balance entre requerimientos legales y ciencia básica

Dr. Rossend Obach
Ipsen Pharma, SA, Barcelona

Discusión

10.45 - 11.15 h Pausa café

11.15 - 13.00 h SESIÓN ESPECIAL:
CONTRIBUCIÓN DE LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA
A LA FARMACOLOGÍA EN ESPAÑA

Pasado : Panorámica de la Investigación de Medicamentos en la Industria Farmacéutica
Dr. Alberto Giráldez Dávila
Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia

Presente : Situación de la Investigación Biomédica en la Industria Farmacéutica en España
Sr. Emili Esteve Sala
Director Técnico de Farmaindustria

Futuro : La Política Farmacéutica y el Valor de los Medicamentos

Ilmo. Sr. D. Pedro Gómez Pajuelo
Subdirector General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios,
Ministerio de Sanidad y Consumo

Discusión

13.00 - 15.00 h

Almuerzo

15.00 - 17.00 h

Asamblea SEF

19.00 h

Visita al Museo Dalí y cena de clausura

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 apellidos; 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.

27

Congreso
de la Sociedad
Española de
Farmacología

Congrés
de la Societat
Espanyola de
Farmacologia

Girona 27-30 Septiembre 2005 | 27-30 Setembre 2005

