

Actualidad en *Farmacología* *y* *Terapéutica*

AFT VOL.4 Nº1

MARZO 2006

REVISTA
TRIMESTRAL

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA
FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Nuevos medicamentos

EECC comentados

Cultura y fármacos

Ejemplos de la naturaleza: el taxol

Fronteras en terapéutica

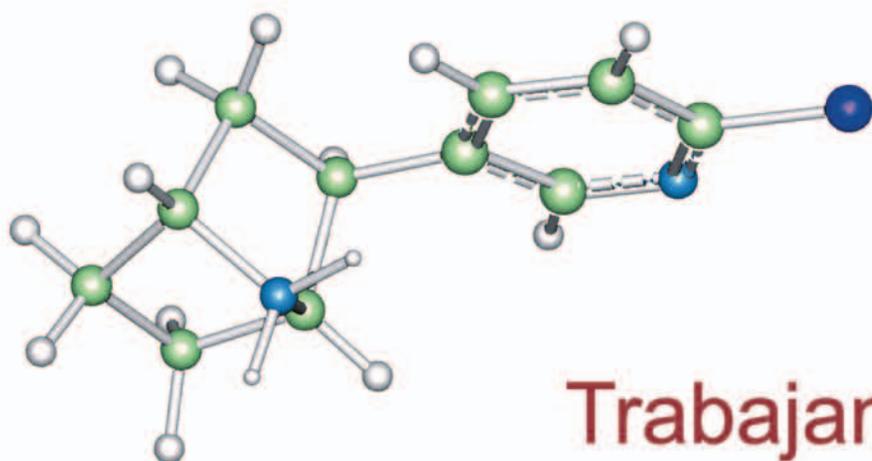
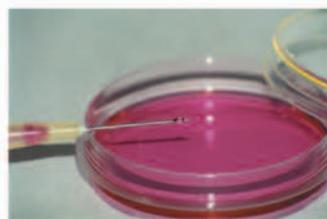
Historia de la Farmacología Española
El Profesor Severo Ochoa en Nueva York



*El diagnóstico de los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad
por fármacos en atención primaria*



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



Trabajamos para mejorar
la **calidad** de vida

www.ifth.es

Instituto Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. UAM
Avda. Arzobispo Morcillo, 4
28029 - Madrid
Tlfo.:91 497 31 21
ith@uam.es

ith Instituto
Teófilo Hernando
I+D+i de fármacos



Actualidad en Farmacología y Terapéutica

DIRECTOR

Antonio García García (Madrid)

REDACTOR JEFE

Luis Gandía Juan (Madrid)

SUBDIRECTORES

Francisco Abad Santos (Madrid)

Manuela García López (Madrid)

Consejo de redacción

José Aznar López (Barcelona)

Rosario Calvo Dúo (Bilbao)

Alfonso Carvajal García-Pando (Valladolid)

Julio Cortijo Gimeno (Valencia)

Santiago Cuéllar Rodríguez (Madrid)

José Pedro de la Cruz Cortés (Málaga)

Jesús Frías Iniesta (Madrid)

Amadeu Gavaldà Monedero (Barcelona)

Jesús Honorato Pérez (Pamplona)

Francesc Jané Carrencà (Barcelona)

Francisco Orallo Cambeiro

(Santiago de Compostela)

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN

Infarmex, S.L.

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Arturo García de Diego

Pilar Trigueros Alarcón

SECRETARÍA Y DISTRIBUCIÓN

Infarmex, S.L.

SUSCRIPCIONES Y PUBLICIDAD

Pilar Trigueros Alarcón

Teléfono: 914 973 121

Fax: 914 973 120

Correo-e: pilar.trigueros@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

Producción Gráfica: Pikadrian S.L.

Imprime: Pentacrom

Dep. Legal: M-22693-2004

Frecuencia: trimestral

Control de la difusión por:

Tirada: 5.000 ejemplares



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Tel./Fax: 93 487 41 15

correo-e: socesfar@socesfar.com

http://www.socesfar.com

Secretaria: Elvira Piera

FUNDACIÓN TEÓFILO HERNANDO

Dpto. de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UAM.

Avda. Arzobispo Morcillo, 4.

Madrid 28029

Tel./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
www.ifth.es/afyt.pdf

Junta Directiva de la SEF

Presidente:

Francisco Zaragoza García

Vicepresidente:

Jesús Frías Iniesta

Secretario:

Marcel.II Carbó

Tesorero:

Antoni Farré Gomis

Vocales:

María Isabel Loza García

Antonio Quintana Loyola

Juan José Ballesta Payá

José Antonio González

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 Balsaera (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 Arecas (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 antibioterapia:** Diego Dámaso López (Madrid); Joaquín Gómez (Murcia). **Nefrología:** Luis Hernando Avendaño (Madrid); Joaquín Ortuño (Madrid). **Neumología:** Julio Ancochea Bermúdez (Madrid), José Villamor León (Madrid). **Neurología:** Juan José Zarranz Imirizaldu (Bilbao); Manuel Martínez Lage (Pamplona), Justo García de Yébenes (Madrid), Rafael Blesa (Barcelona). **Obstetricia y Ginecología:** Juan Troyano Luque (Tenerife); José Antonio Usandizaga Beguiristain (Madrid). **Oftalmología:** Jorge Alió (Alicante), Juan Bellot (Alicante). **Oncología:** Manuel González Barón (Madrid). **Otorrinolaringología:** Javier Gavilán Bouza (Madrid); **Pediatría:** Florencio Balboa de Paz (Madrid); Alfredo Blanco Quirós (Valladolid); Manuel Hernández Rodríguez (Madrid). **Psiquiatría:** Juan José López-Ibor (Madrid), Jesús Valle Fernández (Madrid). **Reumatología:** José Mª Alvaro Gracia (Madrid); Gabriel Herrero Beaumont (Madrid). **Urología:** Eloy Sánchez Blasco (Mérida); Remigio Vela Navarrete (Madrid).

VOL 4 Nº 1

ÍNDICE

Actualidad en
**Farmacología
y Terapéutica**



15



35

7

Editorial del Presidente

Noticias de la SEF

9

Editorial del Director

Artrosis: nuevos datos y nuevas preguntas

11

Editorial Invitado

La prueba del BIO-BAC

15

Farmacoterapia

El diagnóstico de los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por fármacos en atención primaria.

23 *La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno.*

35

Cultura y Fármacos

Ejemplos de la naturaleza: el taxol.

40

Nuevos medicamentos en España

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

44

Farmacovigilancia

Se recogen en esta sección notas informativas del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

45

Casos farmacoterápicos

Síndrome coronario agudo en paciente que interrumpe tratamiento antiagregante con aspirina.



49



53



65

47

Ensayos clínicos comentados

¿Son eficaces los fibratos en pacientes diabéticos?

49

AFT Especial: Historia de la Farmacología en la Universidad Española

El Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela.

53

Historia de la Farmacología Española

El Profesor Severo Ochoa en Nueva York.

56

El fármaco y la palabra

Los lectores nos dan su opinión sobre el correcto uso del lenguaje científico.

59

Fronteras en Terapéutica

En esta sección se recogen 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.

63

Noticias

Aparecen aquí, noticias de interés sobre la industria farmacéutica y otros temas relacionados.

65

La SEF informa

66 Congresos.

67 Becas y premios.

68 Póster premiado en el XXVII Congreso Nacional de la SEF.

74

Normas para los autores de colaboraciones

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



Revista Actualidad en Farmacología y Terapéutica

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



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



**Francisco Zaragoza
García**

*Catedrático y Director
del Departamento
de Farmacología de la
Universidad de Alcalá de
Henares. Presidente de
la Sociedad Española de
Farmacología (SEF).*

Noticias de la SEF

Pocos días antes de Navidad se reunió la Junta Directiva de nuestra Sociedad para culminar las transferencias entre los miembros salientes y la nueva junta.

Fue un encuentro vivido con toda cordialidad en el que el Profesor Sánchez de la Cuesta, una vez más, dio muestras de su buen hacer y caballerosidad.

Los días festivos han contribuido en buena medida a reforzar nuestro ánimo y a cobrar fuerzas para afrontar las tareas de este año nuevo, algo muy necesario para los farmacólogos, ya que los incasantes progresos de nuestra ciencia no nos permiten ni un descuido informativo si queremos estar mínimamente al día.

La Formación Continuada de modo reglado se impone y desde la SEF debemos contribuir a su establecimiento, bien elaborando programas formativos de modo individualizado ó bien colaborando con las universidades u otras Instituciones que ya la ofrezcan ó que tengan intención de ofertarla con bases sólidas.

Como todos sabemos, la Formación Continuada se ha venido desarrollando gracias a iniciativas puntuales, pero como prevén las recientes disposiciones legales (LOPS, etc.) será obligatoria la realización de una Formación Continuada para las profesiones sanitarias, siendo lógico que se intensifique especialmente en las materias de más rápida evolución como la Farmacología.

Es cierto que el especialista médico selecciona y maneja los medicamentos de su campo de actuación, pero la dificultad para dominar los conocimientos requeridos es cada vez más problemática. La intervención del farmacólogo se hace entonces imprescindible, sobre todo a la hora de establecer los criterios para la selección, cuestión importantísima que requiere profundos conocimientos acerca del origen del medicamento, su relación con otros fármacos, mecanismo de acción, etc., que el farmacólogo conoce bien, pero debe mantener su nivel de actualización.

Desde la SEF, como sociedad científica, estamos iniciando actuaciones para poder ofertar Formación Continuada, como un nuevo camino que esperamos recorrer, si no con un acierto pleno, al menos con la mejor voluntad científica.

De este importante tema y de otras iniciativas propuestas, seguiremos informando.

Francisco Zaragoza García
Presidente de la SEF

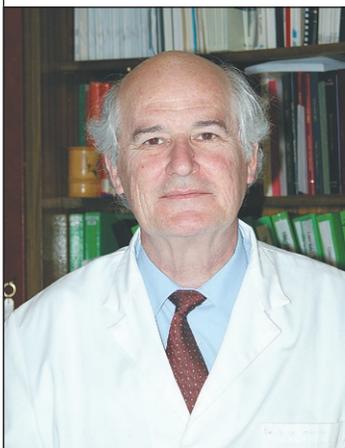
Hazte socio de la SEF

SOLICITUD DE ADMISIÓN COMO MIEMBRO

<i>Sociedad Española de Farmacología</i>	
1. DATOS PERSONALES	
NOMBRE	
DOMICILIO	
POBLACIÓN	CÓDIGO POSTAL
TELÉFONO	CORREO-E
FIRMA	FECHA

DATOS BANCARIOS PARA EL COBRO DE LA CUOTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA (Para la Secretaría de la SEF)			
BANCO O CAJA DE AHORROS:			
ENTIDAD	OFICINA	D.C	NÚM. CUENTA
AGENCIA		CALLE	
Nº	D.P.	POBLACIÓN	
PROVINCIA		TITULAR DE LA CUENTA:	
D.N.I.			
<p>Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar a mi cuenta en esta entidad el recibo que anualmente a mi nombre les sea presentado para su cobro por la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA.</p> <p>Les saluda atentamente</p>			
NOMBRE		FIRMADO	
FECHA			

CONDICIONES PARA INGRESAR COMO SOCIO DE LA SEF	
<ul style="list-style-type: none"> - 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)	



Antonio García García

Catedrático y Subdirector del Departamento de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa. Director del Instituto Teófilo Hernando. UAM.

Artrosis: nuevos datos y nuevas preguntas

El hombro doloroso, los crujidos y el dolor de rodillas que se producen al levantarse de la silla, el dolor tedioso y crónico de la cadera que dificulta la deambulación, son algunos de los problemas que sufren los pacientes mayores (y no tan mayores) de artrosis. El dolor articular empobrece la calidad de vida de los pacientes de artrosis, con una prevalencia importante (¿hasta el 10%).

Los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales, y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) ayudan a controlar el dolor, pero poseen dos limitaciones: a) por un lado, su eficacia analgésica es moderada, por lo que muchos pacientes no mejoran; b) por otro lado, los AINE y los COXIB producen efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares nada desdeñables (W.A. Ray y col. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2.767; R.S. Bresalier y col. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1.092-1.102).

A la vista de este exiguo arsenal terapéutico se han buscado alternativas farmacológicas en compuestos como el condroitín sulfato y la glucosamina. Los glucosaminoglicanos del cartílago son agregados de proteoglicanos que determinan sus propiedades elásticas y mecánicas. Poseen efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos y, por ello, se vienen utilizando en el tratamiento de la artrosis desde hace algunos años.

Hay múltiples ensayos clínicos que sugieren que estos fármacos son eficaces, con un riesgo de efectos adversos casi inexistente. Un metaanálisis realizado por McAlindon y col. sugiere que el condroitín sulfato y la glucosamina son eficaces en el tratamiento de la artrosis; sin embargo, el estudio plantea algunas dudas metodológicas de los ensayos clínicos estudiados (JAMA 2000; 283: 1.469-1.475). Por ello, los Institutos de Salud Pública de los EE.UU. consideraron interesante emprender un ensayo clínico que acaba de publicarse en la prestigiosa revista The New England Journal of Medicine (D.O.

Clegg y col. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 795-808). Tres hechos motivaron la realización de este estudio: 1) la necesidad de encontrar medicaciones más eficaces que los analgésicos y los AINE hoy disponibles para tratar la artrosis; 2) la disponibilidad de estudios clínicos que, aunque limitados, sugieren que el condroitín sulfato y la glucosamina poseen cierta eficacia; y 3) estos productos se consumen de forma masiva en los EE.UU., como suplementos dietéticos, lo que sugería su posible eficacia que convenía contrastar con un estudio riguroso.

La idea era demostrar si la glucosamina y el condroitín sulfato, administrados por separado o conjuntamente, mitigaban de forma eficaz el dolor que sufrían los pacientes con artrosis de rodilla contrastada radiológicamente. Los fármacos problema se compararon con placebo y con celecoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2. Se evaluaron 3.228 pacientes (edad media de 58 años) de los que se seleccionaron 1.583 que se distribuyeron aleatoriamente a cinco pautas de tratamiento: 1) placebo; 2) 500 mg de cloruro de glucosamina, 3 veces al día (Ferro Pfansstiehl Laboratories); 3) 400 mg de condroitín sulfato sódico, 3 veces al día (Bioibérica); 4) asociación de condroitín sulfato y glucosamina a las mismas dosis, 3 veces al día; y 5) 200 mg de celecoxib al día (Pfizer). Completaron el estudio alrededor de 250 pacientes por grupo (se retiraron del estudio alrededor de un 20% de los pacientes de los cinco grupos). El grado de cumplimiento terapéutico fue de más del 90%. El estudio fue doble ciego y se hizo en 16 centros de EE.UU.

Como ocurre en muchas ocasiones, el estudio proporciona algunas respuestas pero suscita nuevas preguntas. La conclusión principal es que la administración por separado de glucosamina o de condroitín sulfato no redujeron el dolor de forma eficaz; sin embargo, la combinación de los dos fue eficaz en un subgrupo de pacientes con dolor moderado a grave. Resulta sorprendente, sin embargo, que el celecoxib no sea eficaz en pacientes de artrosis con dolor moderado a grave, que son los pacientes que realmente acuden a la consulta en busca de una medicación eficaz. Y sorprende aún más que el celecoxib tuviera tan solo un efecto modesto ($P < 0,04$) en pacientes con dolor leve (objetivo primario) y no modificara ninguno de los objetivos secundarios en estos pacientes (rigidez, función física, opinión de los enfermos y médicos sobre la evolución de la enfermedad en respuesta a los tratamientos, hinchazón de la articulación, calidad de vida, uso de paracetamol como medicación de rescate).

Las dudas que plantean los resultados con celecoxib pueden extenderse a los de glucosamina y condroitín sulfato, y hacen inevitable la pregunta de si el diseño de este estudio era adecuado para probar o descartar la eficacia de estos productos. En primer lugar cabe preguntarse si el número de pacientes era insuficiente (300 por grupo, 250 finalizaron el estudio). El número de pacientes se calculó asumiendo que la frecuencia de respuesta al tratamiento en el grupo placebo sería de un 35%; pero la respuesta a placebo fue de un 62% en pacientes con dolor leve y del 54% en pacientes con dolor moderado a grave. Por otra parte, solo el 22% de los pacientes padecían dolor moderado a grave y, además, tenían un índice de masa corporal del 31-32%. Me pregunto si estas características son representativas de la población de pacientes que sufren artrosis.

En cualquier caso, se requiere un estudio adicional para confirmar o descartar estos hallazgos. En ese estudio deberían incluirse solo pacientes con dolor moderado a grave. A nadie se le escapa que en el 80% de los pacientes incluidos en el estudio, que padecían un dolor leve, el "efecto suelo" puede enmascarar cualquier respuesta a la medicación. Es como si quisiéramos medir la relajación inducida por un agonista beta-2 adrenérgico en un bronquio ya relajado, o una respuesta vasodilatadora en un vaso que no se hubiera contraído previamente: estamos cerca de la línea de base y ya no es posible medir una respuesta por debajo de la misma.

En fin, nos quedamos con la idea de que la artrosis está necesitada de nuevos tratamientos más allá de los AINE y los analgésicos clásicos. Quizás deberíamos aceptar que los fármacos modificadores de la enfermedad son el futuro. En esta línea se enmarcan la glucosamina y el condroitín sulfato que, en próximos estudios, deberán ganarse un puesto en la farmacoterapia de la artrosis. Según los ensayos clínicos y metaanálisis publicados, y de acuerdo con la EULAR en su informe de 2003, estos fármacos demuestran el máximo nivel de evidencia científica y seguridad (1A) (K.M. Jordan y col. Ann. Rheum. Dis. 2003; 62; 1.145-1.155). De acuerdo con el estudio aquí comentado, la glucosamina y el condroitín sulfato podrían ser más eficaces en pacientes con artrosis moderadas y graves, que en realidad son los pacientes que vemos en nuestra práctica habitual.

Antonio García García
Director



"Si tienes el anhelo de llevar a cabo investigación científica, adquiere el aprendizaje preciso y por todos los medios házlo. Difícilmente alguna otra cosa te dará tanta satisfacción y, sobre todo, tal sentido del logro".

(SEVERO OCHOA) 1905-1993

curso de doctorado

Muerte neuronal y neuroprotección

2005
2006

Directores: *Profa. Manuela García López y Prof. Antonio García García*
Instituto Teófilo Hernando. Facultad de Medicina, UAM

Profesores invitados.....

- *Patricia Boya* (UAM)
- *Mercedes Villarroya* (UAM)
- *Plácido Navas* (Universidad Pablo Olavide)
- *JoanX Cornella* (Universidad de Lleida)
- *Jesús Ávila* (CBM, UAM)
- *Fernando Valdivieso* (CBM, UAM)
- *Joaquín Jordán* (UCM)
- *Carlos Villalobos* (IBGM, Universidad de Valladolid)
- *María F. Cano Abad* (UAM)
- *Antonio Cuadrado* (UAM)
- *Filip Lim* (CBM, UAM)
- *José Roda* (Hospital La Paz)
- *Carlos Matute* (Universidad del País Vasco)
- *José Manuel García Verdugo* (Universidad de Valencia)
- *José López Barneo* (Hospital Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla)
- *Ana Frank* (Hospital La Paz)
- *Exuperio Díez Tejedor* (Hospital La Paz)
- *Justo García Yébenes* (Hospital Ramón y Cajal)
- *Carlos F. Sánchez Ferrer* (Vicedecano de Investigación de la Facultad de Medicina, UAM)

Fecha: del 22 al 26 de mayo

Lugar: Facultad de Medicina, UAM

Más información en www.ifth.es/doctorado.pdf

Inscripciones: Manuela García López (manuela.garcia@uam.es)

Dpto. Farmacología. Facultad de Medicina, UAM

Teléfono: 91 497 53 86 Fax: 91 497 31 20



Rafael Martínez Sierra

Catedrático y Jefe de Servicio de Farmacología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.

La prueba del BIO-BAC

Por enésima vez la viejita, había pasado por la consulta. Nadie le hacía caso y ella no cejaba en su empeño. Había recorrido todo el barrio y en ninguna farmacia accedían a dispensarle, sin receta, su medicamento.

Un día tuvo la suerte de tropezar con un FIR que le ayudaba a su padre en la guardia y se dispuso a complacerla.-¿Dígame, señora, qué es lo que quiere?.-Verá - le contestó- quiero pastillas como éstas. Y sacando del bolso una arrugada caja de cartón, se la mostró al joven farmacéutico mientras le imploraba. Son las únicas pastillas que me pueden calmar los fuertes dolores de cabeza que padezco, pues ya he probado con todo lo que me mandan los médicos y no obtengo consuelo. Nadie quiere recetármelas, no entiendo porqué me niegan mi remedio.-¿Por qué cree Ud. que estos comprimidos son los que pueden calmarle su dolor? . -Porque se los vi tomar a mi hija y me dijo que eran los únicos que le quitaban la jaqueca. El medicamento que la anciana solicitaba eran anticonceptivos y su hija soltera había salido por peteneras cuando la madre le preguntó por su indicación. Le preparó unas píldoras de vitaminas color y tamaño similar a los contraceptivos. Con misterio y simulada compli- cidad se las vendía cuando se le hacía irresistible su dolor, calmándose de inmediato. ¿Se habría atrevido el Ministerio de Sanidad a cerrarle la farmacia por fraude y estafa?. El conflicto surgió con las colas que en la calle se formaron obstruyendo la circulación para adquirir, cuando se corrió la voz, las milagro- sas píldoras de la tía Cipriana, como a partir de entonces las llamaron. - El problema está en que venden la vaca- dijo con contundencia. -Explíquese, señor ministro. -Verá, le digo: si accedemos como Vd. nos pide y permitimos al Dr. Amat que siga tratando a los enfermos, desahuciados de cáncer, con ese producto (hidroxiurea) que sabemos es ineficaz, peregrinarán con sus familiares hasta Alicante, donde tiene montada la clínica, una vez terminado el tratamiento volverán

al pueblo sin la vaca, que les daba de comer, porque la tuvieron que vender para pagar los gastos de viaje y médico. O sea, que quedarán en la ruina y el pariente, como estaba previsto, muerto. ¿No cree que el ministerio tiene que actuar en este caso con contundencia?.-Sí, Señor Ernest Lluch. Está Vd. en su obligación y en lo cierto.

No siempre los políticos utilizan procedimientos idóneos para resolver problemas de salud pública. Es más, suele ser usual que provoquen la zozobra y hasta se dude de la ética en sus actuaciones. Todos recordamos escándalos con pretendidos golpes de efecto que vapulearon a la sociedad causando el desconcierto: con pimientos, tomates y "el bichito" pretendieron encubrir el ominoso fraude de la colza, y la torpeza de la ministra, con los codillos y el puchero, estresó al personal de tal fuero que nadie distinguía si era la vaca o ella era la loca.

Si a Orson Welles por el pánico que causó con su radiofónica guerra de los mundos lo contrató la R.K.O. para dirigir varias películas, ipso facto deberían darle la baja laboral a los políticos que causan alarma social. Las torpes actuaciones ministeriales con el caso BioBac crearon situaciones lamentables que con habilidad podrían haberse soslayado. Con la salud no se permiten juegos y si se trata de enfermedades graves no se toleran los "dribblings", y mucho menos los enjuagues. No es lo mismo retirar del mercado una crema "antiarrugas", cuyo perjuicio sólo alcanza a la esperanza de perder alguna de más, que retirar un medicamento donde el enfermo cree que contiene su salvamento. A un paciente terminal no se le puede hablar de placebos, ni de que los necesarios ensa-

yos clínicos limiten su tratamiento. Para quien padece cáncer o SIDA, en el único ensayo clínico que creen es en su esperanza de vida puesta en un fármaco concreto.

Es obvio que el Ministerio debió ¡cuanto ha! retirar el producto y descubrir el engaño, pero dado el estado al que llegó la cuestión (en la prensa afirmaron algunos médicos que sus pacientes habían muerto por no darle BioBac), debería haber utilizado más tacto y no haber redoblado el daño que a los enfermos subsidiarios, con su prohibición, les causó y están causando. Si no se convenció a los consumidores de que abandonaran el producto, Sanidad debería proporcionárselo, pues gracias a su permisividad los enfermos empezaron a tomarlo. Fácil sería darles su tratamiento completo con el BioBac incautado, a los que creen que de él depende su supervivencia, siguiendo un protocolo similar al de un ensayo clínico, diseñado por expertos del Ministerio de Sanidad. Y si para ello faltó imaginación y ya no están a tiempo ¿porqué no evitarles la angustia, permitiendo su adquisición, si no en farmacias, sí en los estancos, pub, supermercados o a los mantas?

Especial preocupación nace hoy por la falta de credibilidad que el Ministerio de Sanidad se ha ganado dividiendo la población en dos bandos enfrentados: Los que aseguran que el BioBac sí cura versus los que dicen que es una estafa. Y las dudas están generando más angustia de la que ya arrastran en familiares y enfermos de patologías tan dramáticas.

Se ha llegado a recrear en Chacón (“genio del BioBac”) la figura de Galileo, la de Miguel Servet y la de tantos como la inquisición masacró por exponer ideas o teorías originales. Se habla de los chamanes del nuevo mundo a los que los españoles despreciaron y sin embargo tenían el remedio eficaz contra el más temido cáncer en aquella ocasión: la malaria. Chacón, con su invento contra el cáncer es para algunos un Van Gogh del que sólo apreciarán su obra las generaciones venideras.

Y duele, más aún, que en España se esté cuestionando la capacidad crítica de sus científicos: desde la de los Catedráticos de la Facultad de Veterinaria de Córdoba, coetáneos suyos, que en sus laboratorios conocieron los torpes y alucinantes pasos del peculiar alquimista, a los actuales Oncólogos, Farmacólogos, Bioquímicos, Biólogos, Microbiólogos y médicos, en general, españoles de prestigio internacional, que siguen advirtiendo que ese producto ni es la piedra filosofal ni cura absolutamente nada. Y alarma produce que se olvide tan fácilmente, por falta de confianza en nosotros mismos, el ejercicio de la razón. España ya no es

un país tercermundista donde investigan los otros. Aquí ya sabemos los caminos que hay que seguir para buscar la verdad. La histeria no puede hacer temblar los principios sólidos que soportan la vida del mundo moderno. Eso es estigma de sociedades inmaduras o incultura. Vergüenza da ver debates donde se mezclan opiniones científicas con el marujeo ignorante y merdellón. Y no hay mes en que falten llamadas de dentro de España y de allende los pirineos y mares solicitándonos información de ese producto.

Dicen que se aplastó la teoría de Chacón porque nadie podría aceptar que un provinciano cordobés eclipsara con descubrimiento de tanto relumbión a las multinacionales, a los investigadores de postín. Y es que ignoran que, para los científicos, no hay idea que no consideren digna de su atención. Y que en esta cualidad, lo afirmó Cajal, es donde radica el auténtico matiz diferencial de su carácter. No es el investigador, sino el enano mental el que no alcanza a considerar la trascendencia de lo minúsculo. No fue pues la falta de perspicacia o los “celos” lo que hizo a Lorenzo Velázquez (mi maestro) ni a Severo Ochoa (más maestro) o a los laboratorios Merck tirar al cesto de los papeles la teoría: “Vacuna de enzimas vivientes contra el cáncer” de Chacón, que expresamente le envió, sino lo absurdo de sus hipótesis.

Ganada su confianza, gracias a la gestión de la cámara de comercio de Córdoba, que me solicitó un informe para considerar la posibilidad del montaje de una gran planta de fabricación para ese producto, Chacón accedió a enseñarme –no sin recelos– su laboratorio y desvelarme el proceso de fabricación de su descubrimiento. En el cuchitril donde el farmacéutico y veterinario trabajaba, encima de su oficina de farmacia, faltaban los más elementales artilugios básicos de cualquier laboratorio. Desde una balanza de precisión hasta un medidor del pH, brillaban en aquel antro por su ausencia. En una estufa cultivaba –según me enseñó– unas colonias de bacterias que solicitaba al Instituto Pasteur de Paris. Y de ese cultivo obtenía el producto.

Mucho antes que él se pensó que, como en el caso de las vacunas, al inocular un antígeno se podría provocar una reacción antígeno-anticuerpo que inmunizara frente a determinados tumores. Y para provocar esa respuesta se inocularon bacterias (en la actualidad aún se utiliza en tumores de vejiga la BCG y se sigue investigando la posibilidad de obtener antígenos de cánceres específicos). Chacón quiso burdamente redescubrir, sin ningún rigor ni método, enmascarado en una terminología demencial, este proceder que no era original. La reacción pasajera que en algunos sujetos se pro-

duce, al inyectarle ese material biológico, él la interpretaba como respuesta terapéutica. "Utilizando una vacuna polivalente en la que entren las tres o cuatro cepas que la practica ha denunciado como más frecuentes, se puede disponer de una vacuna -contra el cáncer- casi universal" (Chacón, 1959). Y este es el origen del misterioso BioBac. No hay en él invención, ni innovación, no existe sustancia misteriosa, ni fórmula original, ni descubrimiento alguno, no hay nada que sus antecesores con más rigor que él no hubieran ensayado concienzudamente y abandonado por ineficaz.

Ya he dicho que a los enfermos que tomaban el BioBac, igual que a la viejita del comienzo de este relato con los anticonceptivos, se les debe permitir que lo consigan, si con él se les calma el dolor de cabeza. La medicina actual persigue no sólo la sa-

lud sino su calidad. Y si ya no permiten su manufactura yo ofrezco, a los enfermos BioBac-dependientes, que me envíen el último frasco que se les administró y gratis se los recargaré en mi laboratorio, para que recuperen su bienestar. Y si la Universidad o Sanidad me prohibieran utilizar sus instalaciones para tal fin ¡que no cunda la alarma! en la cocina de mi casa dispondría de los elementos necesarios para su obtención. ¡Que menos podría hacer yo, cuando fue mi informe el responsable, de que ahora no exista en Córdoba una planta de fabricación de esa pócima!

Pero ya no será necesario nada de eso. El "bypass" a la administración, gracias a Internet, se ha consumado con éxito. Si vd. es un buen navegador se tropezará con su proveedor y el de sus "genéricos" sin ningún riesgo.

¿Qué opina?

Disposición de un fármaco



Cuando termino una carta con la fórmula de cortesía "a su disposición", pienso en esa ominosa frase farmacocinética "disposición de un fármaco". El otro día, en la defensa de una tesis doctoral sobre farmacogenética, público y comisión evaluadora sacaron a colación las modificaciones de la disposición de un fármaco en sujetos con una mutación puntual de un nucleótido en el gen del CYP2D6 de un sujeto. Me dispuse a dar la batalla (mis batallas son casi infructuosas) contra el anglicismo fácil y esterilizante. Pero estaba claro que los farmacocinéticos de la sala no estaban a mi disposición. La disposición de los muebles de la sala tampoco me permitía el diálogo, aunque a veces debería recurrirse a la orden de una autoridad que dispusiese cómo debemos denominar a las etapas farmacocinéticas que acontecen tras la absorción de un fármaco, es decir, su distribución en los distintos compartimentos (vale compartimientos) titulares del organismo, su metabolismo y su eliminación. Así lo entienden los anglosajones cuando hablan de "disposition of drugs".

En el "Webster's" se dice que "disposition" (la palabra inglesa que hemos hecho que equiparable a disposición de un fármaco en español) en transferir algo; éste es, quizás, de los varios significados que da el Webster's, el más indicado (en inglés) para la distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco. Ni en el María Moliner ni en el DRAE existe esta acepción. Por si los lectores encuentran alguna idea, "disposal" en inglés significa el acto de tirar algo a la basura o a una papelera. Que sepa tampoco decimos en español voy a "disponer" este periódico a la papelera. Tirar, arrojar, poner el periódico en la papelera sería lo indicado ¿no?.

En el Gran Diccionario de Sinónimos y Antónimos de Espasa, bajo la palabra disposición aparecen acuerdo, agrupamiento, capacitación, colocación, decisión, desembarazo, estructura, habilidad, mandato, orden, precepto, procedimiento, sistema, talento, tendencia, determinación, aptitud, capacidad, gusto, inclinación, método, resolución y soltura. ¿Con cuál nos quedamos? Probablemente con ninguno. Pero tampoco con disposición.

Por qué no decir etapas prostabsorción de un fármaco o, simplemente, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco. Se ruega opiniones.

Antonio García García

El diagnóstico de los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por fármacos en atención primaria

R. Moreu Martín, P. Zapater Hernández, J.F. Horga de la Parte

El daño hepático es una manifestación frecuente de toxicidad por fármacos y representa la segunda causa de retirada de medicamentos del mercado. La clínica de la lesión hepática por fármacos es inespecífica y varía con cada fármaco y paciente. En consecuencia, el diagnóstico está basado en pruebas circunstanciales y requiere de la exclusión de otras causas de lesión hepática. Este proceso diagnóstico puede llegar a ser complejo en el marco asistencial de la atención primaria, pero existen algunas claves que nos pueden ayudar a reconocer y manejar este tipo de reacción y cuya discusión es el motivo de la presente revisión.

La hepatotoxicidad es la segunda causa de retirada de fármacos del mercado.

El hígado es un órgano que se afecta en numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabolopatías, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos. En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba (1) constituyendo un desafío para el médico de atención primaria al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan, muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática.

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

Existe la percepción de que los fármacos que manejamos son razonablemente seguros tras los numerosos estudios básicos y clínicos que se realizan antes de que las autoridades sanitarias permitan la comercialización de un nuevo fármaco. Pero esta percepción se ajusta sólo parcialmente a la realidad, ya que llegan al mercado medicamentos que luego son calificados de hepatotóxicos en base a la información recogida tras su comercialización, mediante sistemas de notificación espontánea y estudios epidemiológicos. De hecho, la hepatotoxicidad es la segunda causa de retirada de fármacos del mercado (2).

El primer paso para identificar toxicidad en el desarrollo de nuevos fármacos son los estudios en modelos animales. En estos estudios, distintas especies animales se exponen a dosis elevadas del nuevo fármaco y se evalúa su toxicidad.

La falta de toxicidad en animales no garantiza su seguridad en humanos y viceversa. A continuación, el fármaco se estudia en humanos en ensayos clínicos de fase I a III, en los que la posibilidad de desarrollar una lesión hepática se monitoriza determinando transaminasas (AST y ALT), bilirrubina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA). Suele considerarse que un fármaco nuevo tiene un potencial hepatotóxico cuando en los ensayos clínicos aparecen pacientes con cifras de transaminasas elevadas más de tres veces por encima de los límites superiores de normalidad del laboratorio ($>3N$) y simultáneamente presentan elevaciones de la bilirrubina total (>2 mg/dl). En estos casos puede plantearse la no comercialización de un fármaco por riesgo de hepatotoxicidad. En muchos ensayos clínicos es frecuente observar elevaciones aisladas y transitorias de transaminasas sin cambios en la bilirrubina o cifras de transaminasas elevadas menos de tres veces por encima de los límites superiores de normalidad del laboratorio. Normalmente, en estos casos no se considera que el nuevo fármaco sea potencialmente hepatotóxico.

En cualquier caso, cuando un nuevo fármaco llega al mercado se ha administrado en ensayos clínicos a unos 2000-3000 pacientes a diferentes dosis, en muchos casos durante breves periodos y con una población seleccionada previamente bajo unos criterios de inclusión y exclusión estrictos. Con este número de pacientes es altamente improbable que en el momento de la comercialización del medicamento se hayan podido establecer, y a veces ni siquiera detectar, aquellas reacciones adversas, incluso las médicamente importantes y

R. Moreu Martín, P.
Zapater Hernández, J.F.
Horga de la Parte
Unidad de Farmacología
Clínica. Hospital General
Universitario de Alicante.

Pedro Zapater Hernández
Unidad de Farmacología
Clínica. Hospital General
Universitario de Alicante.
C/Pintor Baeza, 12. 03010.
Alicante

potencialmente graves, que aparecen con una frecuencia inferior a 1 de cada 1000 pacientes tratados. Sin embargo, cuando los nuevos fármacos están disponibles en el mercado y son utilizados por una gran cantidad de usuarios es cuando se van a presentar estos problemas y generalmente será el médico de atención primaria el primero que se va a enfrentar a los mismos.

MECANISMOS DE HEPATOTOXICIDAD

Las lesiones hepatotóxicas pueden tener un origen inmunológico o metabólico(3). Se considera inmunológico si el daño hepático está producido por un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco. Las lesiones hepáticas producidas por este mecanismo tienen unas características particulares que básicamente se resumen en: presencia de fiebre, eosinofilia, exantema; tiempo de exposición al fármaco antes del desarrollo de la lesión entre 1 y 5 semanas; y rápida respuesta a la readministración del fármaco (desarrollo de una nueva lesión hepatotóxica con 1 o 2 dosis). Por el contrario, la falta de signos clínicos de hipersensibilidad y un periodo de aparición de los primeros signos de daño hepático superior a 5 semanas sugiere un mecanismo basado en la producción de metabolitos hepatotóxicos. En algunos casos, como el paracetamol, la producción de estos metabolitos es dependiente de la dosis, más que del propio estado metabólico del paciente. Además de la dosis, existen algunos otros factores que afectan al metabolismo y que por tanto van a condicionar la aparición de hepatotoxicidad en algunos pacientes. Brevemente, los principales factores que pueden afectar el metabolismo de fármacos y modificar el riesgo de desarrollar una lesión hepática serían:

FACTORES QUE MODIFICAN LA SUSCEPTIBILIDAD A DETERMINADOS FÁRMACOS

– **Edad:** Los niños muestran mayor resistencia a desarrollar lesiones hepáticas por paracetamol que los adultos, sin embargo son más sensibles a la toxicidad por ácido valproico (4). En general la hepatotoxicidad es rara en niños. Esta diferencia en la sensibilidad es atribuible a diferencias en la actividad metabólica. En los niños la sulfonación predomina sobre la glucuronidación, dando lugar a una disminución en la formación de metabolitos intermedios. Además, presentan una mayor capacidad de síntesis de glutatión. Los ancianos son una población especialmente susceptible a las lesiones hepáticas por fármacos debido a varios factores. En muchos casos el estado general del paciente está debilitado por infecciones, múltiples hospitalizaciones, malnutrición. Además son frecuentes las interacciones

entre medicamentos y la tasa de eliminación de los fármacos por el riñón y el flujo de sangre al hígado están disminuidos (5).

- **Sexo:** Aunque se desconocen las causas exactas, las mujeres presentan una tasa de hepatotoxicidad un 50 % mayor que los hombres (6). Las mujeres son más propensas a padecer toxicidad hepática crónica producida por metildopa, halotano, diclofenaco y tetraciclinas. Algunos estudios han sugerido la posibilidad de que esta diferente sensibilidad esté influida por factores hormonales y varíe en periodos tales como el embarazo, la lactancia o la menopausia.
- **Interacciones entre fármacos:** Los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco pueden verse afectados por la administración concomitante de otro fármaco. Este punto es especialmente importante en algunos grupos poblacionales debido principalmente a la gran cantidad de medicación diaria que toman (ancianos, pacientes diagnosticados de infección por VIH..). Se conocen muchos ejemplos de interacciones y riesgo de hepatotoxicidad: la rifampicina potencia la hepatotoxicidad de la isoniazida (7), el fenobarbital aumenta el riesgo de toxicidad hepática de fármacos como el paracetamol (8) y el halotano (9). Además, el consumo habitual de alcohol potencia el daño hepático inducido por metotrexato, halotano, cocaína, paracetamol, etc.
- **Otras patologías:** Existen patologías que parecen incrementar la toxicidad hepática de algunos fármacos. Se ha descrito que el hipertiroidismo y la obesidad potencian los efectos tóxicos del halotano (10). Un tema muy discutido es si existe un mayor riesgo de toxicidad hepática en pacientes que presenten una patología hepática de base. Intuitivamente podría pensarse que esto es así pero los numerosos estudios realizados no han encontrado evidencias que demuestren que estos pacientes son más susceptibles (11). Numerosos fármacos prescritos a pacientes con HIV están asociados a hepatotoxicidad. Es el caso de las terapias antirretrovirales y muchos de los antibióticos, antifúngicos y antivirales comúnmente usados (12).
- **Dosis:** Algunos fármacos producen hepatotoxicidad dependiendo de la dosis administrada. En estos casos cuanto mayor es la dosis mayor es el riesgo de sufrir hepatotoxicidad. El paracetamol es un ejemplo conocido de hepatotoxina en dosis supratrapéuticas o en pacientes susceptibles (13).

El diagnóstico de las lesiones hepáticas por fármacos consiste básicamente en un diagnóstico de exclusión de otras causas y en una valoración subjetiva por el médico del cuadro clínico y del historial farmacológico del paciente.

- **Polimorfismos genéticos:** Se han identificado algunos polimorfismos genéticos que podrían asociarse a un riesgo aumentado de desarrollar una lesión hepática tras la toma de fármacos (14). El paciente “acetilador lento” (polimorfismo de la enzima acetiltransferasa) presenta un mayor riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida, sulfonamidas y dapsona (15).

EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

Aproximadamente unos 1000 fármacos distintos se han implicado como causantes de daño hepático. Aproximadamente, el 10% de los casos de hepatitis son debidos a hepatotoxicidad (16). La incidencia real en la práctica clínica es difícil de estimar ya que la mayoría de los casos identificados no se comunican a los servicios sanitarios y otros muchos no se identifican debido a que los síntomas de la hepatotoxicidad se pueden confundir con cualquier otro tipo de lesión hepática (17). La lesión inducida por fármacos se caracteriza porque puede adoptar la forma de cualquier enfermedad hepatobiliar incluyendo hepatitis crónica y aguda, colestasis, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis o hígado graso. En estos momentos no se dispone de métodos objetivos que nos permitan establecer el diagnóstico diferencial entre las lesiones hepáticas por fármacos y el resto de enfermedades hepáticas por lo que el diagnóstico de estas lesiones consiste básicamente en un diagnóstico de exclusión de otras causas y en una valoración subjetiva por el médico del cuadro clínico y del historial farmacológico del paciente. Para tratar de sistematizar y hacer más objetivo este proceso diagnóstico se publicó en 1993 la llamada escala del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), fruto del consenso de un grupo de expertos (14). La propuesta de actuación ante una sospecha de hepatotoxicidad por fármacos que presentamos en esta revisión se basa en dicha escala.

¿QUÉ HACER ANTE UNA ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS U OTRAS ENZIMAS HEPÁTICAS?

1) Historia clínica/historia farmacológica

Siempre debe considerarse la posibilidad de hepatotoxicidad farmacológica en cualquier paciente medicado que se presente en la consulta con una alteración de la analítica hepática. Para ello, como parte de la historia clínica, es fundamental realizar una exhaustiva historia farmacológica que incluya tanto los medicamentos prescritos

por el médico como aquellos otros fármacos de automedicación, remedios naturales y drogas de abuso que el paciente pudiera estar tomando. Los datos de cada fármaco o producto que deben recogerse son:

1. Tiempo que ha pasado desde que empezó a tomar el fármaco hasta la aparición de los primeros síntomas (periodo de latencia).
2. Dosis. En la mayoría de los casos basta con la dosis diaria pero en algunos es más importante la dosis acumulada.
3. Indicación para la toma del fármaco.
4. Deben registrarse aquellos fármacos que fueron suspendidos en los 30 días previos al desarrollo de la alteración hepática.
5. Es importante saber si el paciente había tomado estos fármacos anteriormente y como fue su tolerancia.

Además, es importante que en la historia clínica consten los siguientes aspectos que van a ser necesarios a la hora de evaluar el riesgo de hepatotoxicidad:

- edad del paciente
- sexo (en las mujeres debe considerarse la posibilidad de embarazo)
- consumo de alcohol
- historia reciente de hipotensión arterial (especialmente si hay enfermedad cardíaca)

2) Pruebas complementarias

Tras la historia clínica y si la sospecha de hepatotoxicidad por fármacos persiste es importante disponer de una analítica hepática que al menos incluya (15):

- **Transaminasas (ALT y AST).** En la práctica, ALT (alanina amino transferasa, GPT) está considerada como un indicador específico de daño hepático. La elevación aislada de AST (aspartato amino transferasa, GOT) es más difícil de evaluar ya que puede ser debida también a daño muscular. En cualquier caso si la elevación de AST se encuentra acompañada por una elevación de la fosfatasa alcalina o la bilirrubina también se puede considerar que esta elevación es de origen hepático. Es interesante recordar que un cociente AST/ALT ≥ 2 nos debe sugerir la posibilidad de alcoholismo del paciente (14). - fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total (BT). Al igual que ocurre con la AST, para asignarle origen hepático requiere que además esté elevada ALT o gamma glutamil transpeptidasa (GGT).
- GGT.

Siempre debe considerarse la posibilidad de hepatotoxicidad farmacológica en cualquier paciente medicado que se presente en la consulta con una alteración de la analítica hepática.

El disponer de estos parámetros analíticos nos va a permitir definir el tipo de lesión hepática que presenta el paciente para lo cual calcularemos el cociente:

$$R = \frac{\text{Valor ALT/ALT max laboratorio}}{\text{Valor FA/FA max laboratorio}}$$

Por ejemplo, supongamos que acude a nuestra consulta un paciente varón con cifras de ALT de 1350 U/L y cifras de FA de 750 U/L y que en nuestro laboratorio el valor máximo de referencia de ALT es de 50 U/L para los varones y de 35 U/L para las mujeres y el valor máximo de referencia de FA es de 129 U/L para los varones y de 104 U/L para las mujeres. En este caso el cociente $R = (1350/50)/(750/129) = 27/5,8 = 4,7$.

De acuerdo al valor de R tendremos que el paciente sufre:

- *Lesión hepatocelular*: cuando se produce una elevación aislada de las transaminasas o cuando $R \geq 5$.
- *Lesión colestásica*: cuando está elevada únicamente la fosfatasa alcalina o $R \leq 2$.
- *Lesión mixta*: cuando la elevación es tanto de transaminasas como de la fosfatasa alcalina y $2 < R < 5$.

Además de la analítica hepática es importante disponer de un mínimo de datos analíticos y/o pruebas de imagen para llevar a cabo el diagnóstico diferencial y estas pruebas serían:

- Serologías: IgM anti-VHA, IgM anti-VHB, anti-VHC
- Ecografía abdominal
- Pruebas diversas dependiendo de las patologías subyacentes del paciente. Si el contexto clínico lo sugiere debe evaluarse la posibilidad de infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o herpes virus.

Los resultados de estas pruebas no nos permiten establecer el diagnóstico diferencial de otras muchas causas de lesión hepática como pueden ser las enfermedades autoinmunes, las metabopatías, la esteatohepatitis no alcohólica y otras. Pero disponer de estas pruebas sí nos permite diferenciar las causas más frecuentes (vímica, patología biliar) lo que combinado con la sospecha de implicación de un fármaco como causante de la hepatotoxicidad nos permite plantear una estrategia diagnóstica-terapéutica suspendiendo la administración del fármaco y valorando la evolución que si resuelve el problema del paciente puede no exigir estudios adicionales. En caso contrario el paciente debe ser remitido al especialista. Igual-

mente, aquellos pacientes sintomáticos (astenia, dolor abdominal, ictericia) y aquellos pacientes que combinen la elevación simultánea de transaminasas y bilirrubina o que presenten elevaciones muy marcadas de los parámetros analíticos serían candidatos del control por el especialista y dependiendo de los protocolos de cada centro de estudio hospitalario.

3) El diagnóstico del paciente asintomático que toma varios medicamentos

Los siguientes procedimientos para establecer una relación de causalidad entre la toma del medicamento y la presentación de un cuadro clínico o analítico de lesión hepática se aplican con más facilidad si el paciente está tomando un solo medicamento, pero se expondrán en el contexto más frecuente, es decir, cuando el paciente está tomando varios medicamentos. En estos casos la pregunta de si los fármacos están implicados en la alteración es ineludible pero la cuestión no es sólo si los fármacos están implicados sino cuál de ellos puede estarlo. Si se ha realizado una buena historia farmacológica debemos sospechar de todos los fármacos que el paciente haya empezado a tomar en los 90 días previos y haya seguido tomando hasta la detección de la alteración analítica (*Tabla 1*). En el caso de que alguno de estos fármacos se haya suspendido antes de detectar la alteración analítica debemos considerar como sospechosos aquellos fármacos en los que el tiempo transcurrido entre la suspensión del tratamiento y la detección de la alteración hepática sea igual o inferior a 15 días si la lesión es hepatocelular e igual o inferior a 30 días si la lesión es colestásica o mixta.

Debe hacerse una salvedad en el caso de los fármacos con una vida media de eliminación lenta en los que una suspensión más de 15 ó 30 días antes de detectarse la alteración analítica no excluye la participación del fármaco en el proceso.

Al aplicar este criterio temporal estamos excluyendo la posibilidad de fármacos que causan lesiones hepáticas que se ponen clínicamente de manifiesto tras muchos meses de tratamiento como se ha descrito para fármacos como metrotexato o amiodarona. Será imprescindible mantener un alto grado de sospecha en los pacientes tratados con estos fármacos ante cualquier alteración hepática independientemente del tiempo que el paciente lleve en tratamiento.

En ocasiones la causa de la lesión hepática puede no ser un nuevo fármaco sino un cambio de dosis de un fármaco existente o el desarrollo de una interacción al introducir un nuevo tratamiento. Ambos factores deben considerarse al estudiar la

La decisión de suspender un tratamiento debe hacerse balanceando el efecto beneficioso que pueda estar efectuando el fármaco sospechoso de causar una lesión hepática frente al riesgo de continuar el tratamiento.

causalidad de las lesiones hepáticas por fármacos y aplicarles los mismos criterios temporales que a la introducción de un nuevo fármaco.

Si seleccionamos los fármacos sospechosos en función del criterio temporal establecido anteriormente probablemente limitemos el número de fármacos sospechosos. El paso siguiente debe consistir en diferenciar los distintos fármacos sospechosos en función de su potencial hepatotóxico conocido. Básicamente, la información de que disponemos acerca del potencial hepatotóxico de un fármaco podemos catalogarla en tres categorías:

- Cuando en la ficha técnica del producto se indica que se conoce que el fármaco puede causar lesión hepática (información procedente de ensayos clínicos y/o estudios de farmacovigilancia). En este sentido, el tipo de lesión hepática que se ha asociado al fármaco (hepatocelular, colestásica, mixta) debe coincidir con el que presenta nuestro paciente.
- Cuando en la ficha técnica del producto no se indica que se haya asociado al fármaco con riesgo de lesión hepática. Sin embargo existe información publicada al respecto (casos, series de casos, estudios de farmacovigilancia) que todavía no se ha recogido en la ficha técnica.
- No hay información que asocie al fármaco con riesgo de alteraciones o lesión hepática.

Si tenemos uno o varios fármacos sospechosos por la relación temporal que pueden encuadrarse en la categoría a), el paso siguiente consistiría en valorar si el paciente ha presentado en alguna ocasión anterior un episodio de alteración hepá-

tica por alguno de estos fármacos. En ese caso, el fármaco cuya readministración se ha asociado a una nueva alteración hepática deberá ser suspendido. Si ninguno de los fármacos sospechosos ha sido administrado al paciente previamente o bien este lo ha tomado en el pasado sin problemas debemos decidir si suspendemos o no el tratamiento con el fármaco sospechoso. Si además no hemos encontrado otra causa de la alteración hepática (vírica, biliar, etc.) sólo la evolución del paciente tras suspender el fármaco nos permitirá confirmar o descartar la probable implicación del fármaco como causante de la alteración de la función hepática. Por supuesto la decisión de suspender un tratamiento debe hacerse balanceando el efecto beneficioso que pueda estar efectuando el fármaco sospechoso de causar una lesión hepática frente al riesgo de continuar el tratamiento. En el caso de los pacientes asintomáticos con una alteración aislada de las cifras de transaminasas no tenemos criterios claros para decidir si el riesgo de evolución del cuadro a una situación de mayor gravedad es real o no. Diversos autores han considerado que las cifras mas elevadas de transaminasas serían mejores predictores de toxicidad grave. Otro aspecto que puede ser relevante, pero que apenas ha sido estudiado, es la velocidad a la que se produce el incremento en las cifras de transaminasas. La normalización de las alteraciones analíticas si se continúa el tratamiento con el fármaco no significa que no se deba considerar esta situación como una señal de potencial hepatotoxicidad, aunque es cierto que algunos fármacos como tacrina o aspirina, que con frecuencia causan elevaciones aisladas de transaminasas sin cambios en la bilirrubina sérica, tienen un potencial muy bajo de causar una toxicidad grave (16).

En el caso de los pacientes asintomáticos con una alteración aislada de las cifras de transaminasas no tenemos criterios claros para decidir si el riesgo de evolución del cuadro a una situación de mayor gravedad es real o no.

Tabla 1 | Hepatotoxicidad aguda: criterios cronológicos

Periodo de Latencia		Muy probable	Probable	Compatible	No concluyente	Incompatible	
Periodo de latencia en casos de hepatotoxicidad aguda hepatocelular	Tto inicial	¿?	5-90 días desde el inicio del tto	<5 ó >90 días desde el inicio del tto; ≤ 15 días desde el final del tto	¿?	Comienzo tto después del comienzo reacción	Aparición > 15 días tras la supresión del tto (excepto si el fármaco presenta metabolismo lento)
	Ttos repetidos		1-15 días desde el inicio tto	>15 días desde el inicio del tto; ≤ 15 días desde el final del tto			
Periodo de latencia en casos de hepatotoxicidad aguda colestásica o mixta	Tto inicial	¿?	5-90 días desde el inicio del tto	<5 ó >90 días desde el inicio del tto; ≤ 30 días desde el final del tto	¿?	Comienzo tto después del comienzo reacción	Aparición > 30 días tras la supresión del tto (excepto si el fármaco presenta metabolismo lento)
	Ttos repetidos		1-90 días desde el inicio tto	>90 días desde el inicio del tto; ≤ 30 días desde el final del tto			

En algunos fármacos el efecto hepatotóxico es dosis dependiente y por tanto se puede plantear una reducción de la dosis del fármaco sin suspenderlo totalmente. En la *tabla 2* se indican algunos de estos fármacos en los que la aparición de una lesión hepática se ha asociado a la dosis administrada.

Existen algunos fármacos en los que se conoce que existe un riesgo de lesión hepática relativamente frecuente o bien que este riesgo puede asociarse a gravedad en los que se han definido estrategias de monitorización y control de la función hepática para tratar de evitar el desarrollo de lesiones graves. En la *tabla 3* se indican algunos de estos fármacos usados ampliamente en la población general.

Si se decide suspender un determinado fármaco deberemos evaluar la evolución del paciente tras la suspensión de la siguiente manera:

- Paciente con una lesión hepatocelular: en estos pacientes entenderemos que existe una mejoría debida a la retirada del medicamento (y por lo tanto apoya la idea de que el medicamento era el causante de, o contribuía a, la aparición de hepatotoxicidad), si tras suspender un fármaco si se reducen los valores de ALT del paciente en un 50% o más de las cifras que el paciente tenía antes de suspender el fármaco y esta reducción se produce en el plazo de 30 días tras la suspensión del fármaco. Es muy sugestivo de la implicación del fármaco como causante de la lesión cuando la reducción igual o superior al 50% de la cifra de ALT ocurre en los 8 días tras la suspensión del tratamiento.
- Paciente con una lesión colestásica o mixta: en estos pacientes entenderemos que existe una mejoría debida a la retirada del medicamento (y por lo tanto apoya la idea de que el medicamento era el causante de, o contribuía a, la aparición de hepatotoxicidad), si tras suspen-

der un fármaco si se reducen los valores de FA (y/o bilirrubina total) del paciente en un 50% o más de las cifras que el paciente tenía antes de suspender el fármaco y esta reducción se produce en el plazo de 6 meses tras la suspensión del fármaco. En estos pacientes puede ocurrir que durante los 6 meses tras la suspensión del tratamiento se produzca una reducción de las cifras de FA (y/o bilirrubina total) más lenta de manera que no se alcance el límite del 50%. Este fenómeno también nos debe sugerir la implicación del fármaco sospechoso aunque con un menor grado de evidencia, especialmente si no se encuentra una causa alternativa.

En aquellos pacientes en los que no se obtiene una respuesta a la suspensión del tratamiento en los términos definidos anteriormente debemos plantearnos la posibilidad de otras causas (incluyendo otros fármacos) de la lesión hepática.

En conclusión, podemos ver que la estrategia diagnóstica ante un paciente medicado que presenta una alteración analítica sugestiva de lesión hepática es básicamente un diagnóstico de exclusión y depende en muchos aspectos de criterios sugestivo y del nivel de sospecha del médico de atención primaria. Lo que hemos pretendido en esta revisión es aportar unos conceptos sencillos que sirvan de apoyo y permitan sistematizar en la medida de lo posible este proceso.

RESUMEN

Las lesiones hepáticas por fármacos son un problema frecuente al que se enfrenta el médico de atención primaria. Por ello es fundamental una buena historia farmacológica que no olvide los fármacos que el paciente pueda tomar sin prescripción, los remedios naturales y de la medicina alternativa y las drogas de abuso. El diagnóstico de estos pacientes es básicamente un diagnóstico

Tabla 2 Fármacos en los que la aparición de una lesión hepática se ha asociado a la dosis administrada.	
Fármaco	Efecto dosis dependiente
Amiodarona	Dosis acumulada: esteatohepatitis
Anticonceptivos orales	Dosis acumulada: asociación con adenomas hepáticos
Bromfenaco	Dosis acumulada: necrosis de hepatocitos
Ciclofosfamida	Dosis altas: necrosis de hepatocitos
Ciclosporina	Dosis altas: lesión colestásica
Cocaína	Dosis altas: necrosis isquémica
Metotrexato	Dosis altas o acumulada: necrosis de hepatocitos, fibrogenesis
Niacina	Dosis altas: necrosis isquémica
Paracetamol	Sobredosis: necrosis de hepatocitos, apoptosis

de exclusión de otras patologías además de la valoración por el médico de la relación temporal entre la toma del fármaco y la aparición del problema, del conocimiento previo acerca del potencial hepatotóxico de cada fármaco y de la evolución del paciente cuando se decide suspender el tratamiento con un fármaco. Para evaluar cada uno de estos aspectos es imprescindible disponer de un

mínimo de datos analíticos (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, GGT) para diferenciar el cuadro clínico en tres tipos de lesión: hepatocelular, colestásica o mixta. En el presente trabajo presentamos una forma sencilla de sistematizar todos y cada uno de estos aspectos por el médico de atención primaria.

Tabla 3 | Fármacos de amplio uso en los que es necesario una monitorización estrecha de la función hepática.

Fármaco	Monitorización recomendada	Actitud a adoptar
Amiodarona	TFH basal y cada 6 meses	Si TFH > 3N reducir dosis o suspender
Carbamazepina	TFH basal y periódicamente	
Felbamato	TFH basal y cada 1-2 semanas mientras dure el tratamiento	Suspender si TFH alterado
Fenofibrato	TFH periódicos	Si TFH > 3N suspender
Isoniazida	TFH basal y periódicos durante el tratamiento (periodicidad mensual o inferior)	Si TFH > 3-5N o síntomas de hepatitis suspender
Isotretinoína	TFH basal y cada 1-2 semanas	
Itraconazol	TFH en pacientes con alteraciones hepáticas y en tratamientos que duren más de 1 mes	Si TFH > 3N reducir dosis o suspender
Ketoconazol	TFH basal y periódicos durante el tratamiento (periodicidad mensual o inferior)	Suspender si alteraciones mínimas persisten, empeoran o síntomas
Leflunomida	ALT basal y mensual los primeros 6 meses. Luego cada 1,5-2 meses	Si ALT > 2 y <3N reducir dosis. Si ALT > 3N suspender y dar colestiramina
Metotrexato	TFH y albúmina sérica basal y cada 1-2 meses. Biopsia hepática en pacientes seleccionados	Si TFH > N persistentes y/o disminuye la albúmina sérica debe estudiarse un daño hepático
Nefazodona	TFH basal y cada 3-6 meses	Si AST o ALT > 3N suspender
Nevirapina	TFH basal. Control intensivo las primeras 18 semanas de tratamiento y luego frecuente	Si AST o ALT > 2N intensificar monitorización. Si AST o ALT > 5N suspender
Niacina	AST y ALT basal cada 6-12 semanas el primer año y luego cada 6 meses	Si TFH > 3N o síntomas suspender
AINE	TFH basal y periódicamente (no establecido). ALT es el indicador más sensible.	Suspender si persisten o empeoran TFH anómalos.
Pioglitazona Rosiglitazona	ALT basal y cada 2 meses el primer año, luego cada 6 meses	Si TFH > 3N o ictericia suspender
Pirazinamida	TFH basal y periódicamente (no establecido)	Suspender si signos de hepatotoxicidad
Rifampicina	TFH basal y cada 2-4 semanas (especialmente si el paciente tiene una alteración hepática)	Suspender si signos de hepatotoxicidad
Estatinas	TFH basal y a las 12 semanas del inicio o del aumento de dosis. Controles cada 6 meses.	Si AST o ALT > 3N reducir dosis o suspender tratamiento
Valproato	TFH basal y a intervalos frecuentes, especialmente los primeros 6 meses	
Voriconazol	TFH basal y periódicamente	Suspender si signos o síntomas de hepatotoxicidad

TFH = test de función hepática (incluye AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total); > 3N = valor 3 veces por encima del límite superior del rango de normalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Zimmerman HJ: General aspects of drug-induced liver disease. En: Gastroenterology clinics of North America. Drug-induced liver disease. James H Lewis, guest editor. Volume 24, Number 4. December 1995.
- Kaplowitz N. Drug-Induced liver disorders. Implications for drug development and Regulation. Drug Safety 2001;24(7): 483-490.
- Zimmerman HJ. Classification of hepatotoxins and mechanism of toxicity In: Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and other Chemicals on the Liver, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 111-145.
- Piñero-Carrero VM, Piñero EO. Liver. Pediatrics 2004; 113(4 Suppl): 1097-106.
- Schenker S, Bay M. Drug disposition and hepatotoxicity in the elderly. Journal of Clinical Gastroenterology 1994; 18: 232-7.
- Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man. Clinical Pharmacokinetics 1984; 9: 189-202.
- Pessayre D, Bentata M, Degott C et al. Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. Gastroenterology 1977; 72: 284-9.
- Nomura F, Hatano H, Ohnishi K, Akikusa B, Okuda K. Effects of anticonvulsant agents on halothane-induced liver injury in human subjects and experimental animals. Hepatology 1986; 6: 952-6.
- Mitchell JR, Jollows DJ. Progress in Hepatology. Metabolic activation of drugs to toxic substances. Gastroenterology 1975; 68: 392-410.
- Brown BR Jr. Halogenated analgesics and hepatotoxicity. South African Medical Journal 1981; 59: 422-4.
- Zapater P, Lasso de la Vega MC, Horga JF et al. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. Alimentary and Pharmacology Therapy 2004; 20: 29-36. 40.
- Orenstein R, Tsogas N. Looking beyond highly active antiretroviral therapy: drug-related hepatotoxicity in patients with human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2002; 22: 1468-78.
- Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. Lancet 1995; 346: 547-52.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. Journal of Clinical Epidemiology 1993; 46: 1323-30.
- Danan G. Liver test abnormalities. En: Benichou, C. (ed): Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management. John Wiley and Sons, New York, 1994, pp 3-12.
- Stricker BHCh. Diagnosis and causality assessment of drug-induced hepatic injury. En: Stricker BHCh (ed): Drug-induced hepatic injury. Elsevier, Amsterdam, 1992, pp 1-

¿Qué significa?

Metabolismo de primer paso hepático

Un fármaco que se absorbe en el intestino encuentra primero el hígado vía sistema porta antes de llegar a la circulación sistémica. Este primer paso hepático metaboliza los fármacos en una determinada proporción. La fracción de extracción del fármaco puede ser muy elevada (por ejemplo 1, en cuyo caso el fármaco sufre un metabolismo hepático de primer paso prácticamente total), intermedia, o baja. Por ejemplo, la clorpromazina y el propranolol sufren un primer paso elevado. La aldosterona no puede utilizarse por vía oral porque se metaboliza completamente durante su primer paso hepático. Los fármacos que se absorben por las mucosas bucal y rectal no pasan por hígado y alcanzan directamente la circulación sistemática.



La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno

Jesús Novalbos y Francisco Abad Santos

El dolor es una experiencia muy frecuente tanto dentro como fuera de los hospitales. Probablemente es el síntoma que con más frecuencia lleva al paciente a la consulta del médico y, por lo tanto, constituye un objetivo de interés para los médicos y demás profesionales de la salud, ya que llega a afectar a una tercera parte de la población de los países desarrollados (Loeser and Melzack, 1999).

Combatir el dolor ha sido y, sigue siendo, el objetivo más definido del médico y la acción más inmediata que de él se espera. El dolor ha dejado de ser considerado un síntoma valioso de alerta, aunque siga teniendo este valor en numerosas ocasiones, y es más bien contemplado como algo molesto, inoportuno y en cualquier caso tratable.

El dolor es un fenómeno complejo en el que influyen factores físicos, psicológicos y sociales. Se han propuesto muchas guías y directrices para tratar el dolor, entre ellas la OMS propone un abordaje racional y escalonado. Entre el arsenal terapéutico para el tratamiento del dolor se encuentran los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) a los que se les reconoce un papel fundamental en el tratamiento del dolor agudo y crónico, y son considerados una opción de primera línea en el tratamiento del dolor leve a moderado (Moote, 1996).

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico y es considerado un analgésico de referencia en el tratamiento del dolor y la inflamación. Se ha demostrado que es tan eficaz o más que la aspirina, el paracetamol asociado a codeína y el dextropropoxifeno (Drugdex, 2005a). Además, su perfil de tolerabilidad y seguridad gastrointestinal es superior al de otros AINEs (Langman et al., 1994; Henry et al., 1996; Drugdex 2005b; Gisbert et al., 2005). El ibuprofeno arginato es una asociación de ibuprofeno y arginina que mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno. En este artículo vamos a analizar las ventajas que ofrece esta sal de ibuprofeno respecto al ibuprofeno solo y a otros fármacos usados para el tratamiento del dolor, tanto a nivel de eficacia como de seguridad, haciendo especial énfasis en la seguridad gastrointestinal.

NECESIDAD DEL TRATAMIENTO RÁPIDO DEL DOLOR.

En la actualidad el dolor no se trata adecuadamente; hay muchos pacientes que hacen del dolor un aspecto cotidiano de su vida, bien por que algunos tratamientos les han sido poco eficaces o porque prefieren aguantar el dolor a la necesidad de medicarse. Una encuesta realizada en Europa a 46.000 personas (Pain Europe Survey; www.painineurope.com) que se dio a conocer a principios del 2004 arroja datos sobre la magnitud del problema: El 19% de los adultos encuestados manifestaba haber sufrido algún tipo de dolor en los 6 meses previos, considerando dolor cuando la puntuación en la Escala Analógica Visual (EAV) era >5 (0 = sin dolor y 10 = dolor insoportable). En el caso de España solo uno de cada 10 adultos (10%) estaba en esta situación. Cuando se preguntaba sobre la intensidad del dolor, un 67% de estos sujetos lo puntuaba como moderado (5-7 en la escala) y un 33% como intenso (>8 en la EAV). Además hay que tener en cuenta que España era el país en el que existía más demora en la aplicación de tratamientos analgésicos y que dos tercios de los pacientes manifestaban que el tratamiento que recibían no controlaba adecuadamente su dolor. La principal consecuencia del dolor es el empeoramiento de la calidad de vida, pero además tiene una gran repercusión socioeconómica porque más del 12% de las horas de trabajo pérdidas se deben a algún tipo de dolor.

Ante esta situación es evidente la necesidad de administrar tratamientos eficaces, seguros y rápidos en su acción que erradiquen el dolor. Es especialmente importante el tratamiento lo más precoz posible porque la eficacia analgésica es mayor. Es de sobra conocido que el dolor que no se erradica conduce a un círculo vicioso que aumenta la intensidad del dolor y dificulta su tratamiento.

Jesús Novalbos y Francisco Abad Santos

Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Universitario
de la Princesa. Instituto Teófilo
Hernando. Universidad
Autónoma de Madrid.

Correspondencia:

Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Universitario
de la Princesa. C/Diego de
León, 62, 9ª planta.
28006 - Madrid.
correo electrónico:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

Se debe diferenciar entre el dolor agudo como síntoma, que la mayoría de las veces es consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica, y el dolor crónico como enfermedad. Los analgésicos son la primera línea de tratamiento. Fundamentalmente son de dos tipos, los llamados analgésicos mayores, de acción potente, representados por la morfina y que son los requeridos para el tratamiento del dolor de intensidad grave cuando otros tratamientos han fallado, y los antiinflamatorios o analgésicos no esteroideos, del tipo del ibuprofeno, los cuales son particularmente eficaces en el dolor de intensidad leve a moderado y en procesos inflamatorios. Dentro de los AINEs el ibuprofeno es un fármaco con acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, con una tolerabilidad muy buena con relación a otros fármacos del grupo. Con el objetivo de iniciar un tratamiento rápido que alivie el dolor lo antes posible mejorando la calidad de vida del paciente, existen preparados como el ibuprofeno arginato, que consiguen una acción analgésica más rápida que se traduce en una mayor eficacia. Además, la combinación de ibuprofeno más arginina también mejora el perfil de seguridad del ibuprofeno, sobre todo a nivel gastrointestinal.

La combinación de ibuprofeno más arginina también mejora el perfil de seguridad del ibuprofeno, sobre todo a nivel gastrointestinal.

LA ARGININA MEJORA LA ABSORCIÓN DE IBUPROFENO.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico que se absorbe bien a nivel gastrointestinal (biodisponibilidad entre el 70-90% dependiendo de la forma racémica), alcanzando la concentración máxima entre 1,4 y 1,9 horas de su administración oral (Drugdex., 2005a; Hardman et al., 1995). La concentración máxima (Cmax) es proporcional a la dosis llegando a alrededor de 35 µg/ml con una dosis única de 400 mg y a unos 55 µg/ml con la dosis de 600 mg. La comida reduce la velocidad de absorción pero no la cantidad total absorbida. El ibuprofeno se une casi completamente a proteínas plasmáticas (99%), se metaboliza ampliamente en el hígado y los metabolitos inactivos son eliminados por el riñón (Drugdex, 2005a).

La arginina es un aminoácido básico altamente soluble, lo que unido a las propiedades ácidas del ibuprofeno (pKa 4.4), hace que ambos se unan por un enlace iónico cuando se encuentran en solución. Esta unión aumenta la solubilidad en agua y en soluciones ácidas, facilitando la absorción de ibuprofeno arginato frente a ibuprofeno solo (Mehlich et al. 2003). Además, la arginina posee en la mucosa intestinal un transportador biológico activo específico (Soll et al., 1991), que se encarga de tomar la arginina de la luz intestinal y transportarla rápidamente hacia el torrente circulatorio. El complejo iónico formado por el ibuprofeno

y la arginina sigue siendo reconocido por el transportador de arginina, que pasa el ibuprofeno, así unido, al torrente circulatorio (figura 1); es así como la arginina acelera la absorción del ibuprofeno a través de la pared intestinal, logrando concentraciones más elevadas y en menor tiempo, con lo que probablemente su efecto analgésico se conseguirá con mayor rapidez. Este fenómeno ocurre específicamente cuando se asocia ibuprofeno con arginina, ya que no se produce, o tiene poca relevancia, cuando el ibuprofeno se asocia a otros aminoácidos como la lisina, en cuyo caso el Tmax de ibuprofeno se alcanza a los 45 min frente a los 15 min a los que se observa el Tmax de ibuprofeno arginato (Martin et al. 1990).

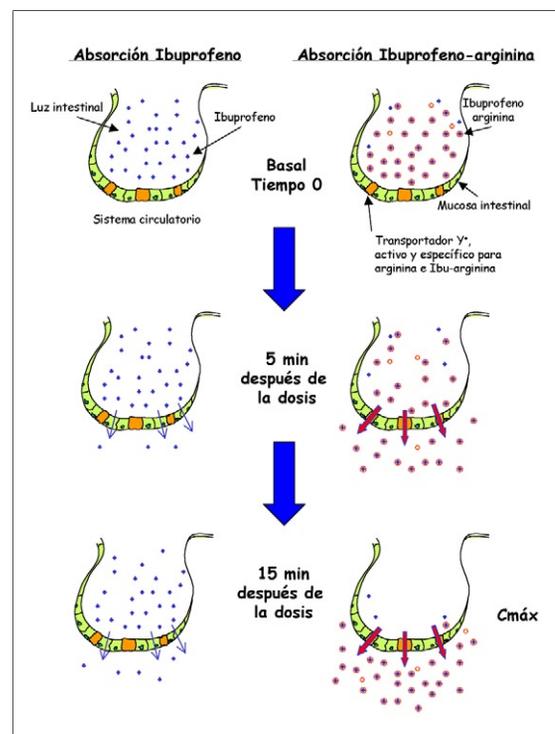


Figura 1 | Esquema representativo de la rápida absorción de ibuprofeno gracias al transporte activo con arginina.

El efecto de la arginina sobre la farmacocinética del ibuprofeno se ha evaluado en varios estudios realizados en voluntarios sanos (figura 2 y tabla 1). Se ha demostrado claramente que la arginina aumenta en un 30-60% la Cmax cuando se administra en dosis de 200 o 400 mg (Drugdex, 2005a, Desjardins et al., 2002), y reduce el Tmax de 90, 64 y 55 min a 17, 25 y 21 min respectivamente para las dosis de 200, 400 y 600 mg. Además, debemos destacar que esta formulación reduce de forma importante la variabilidad del Tmáx, lo que nos indica que producirá un efecto analgésico rápido en casi todos los sujetos (Drugdex, 2005a, Ceppi y Monti et al., 1992; Viano, 1989). De hecho, a partir de los 5 minutos con ibuprofeno arginato la con-

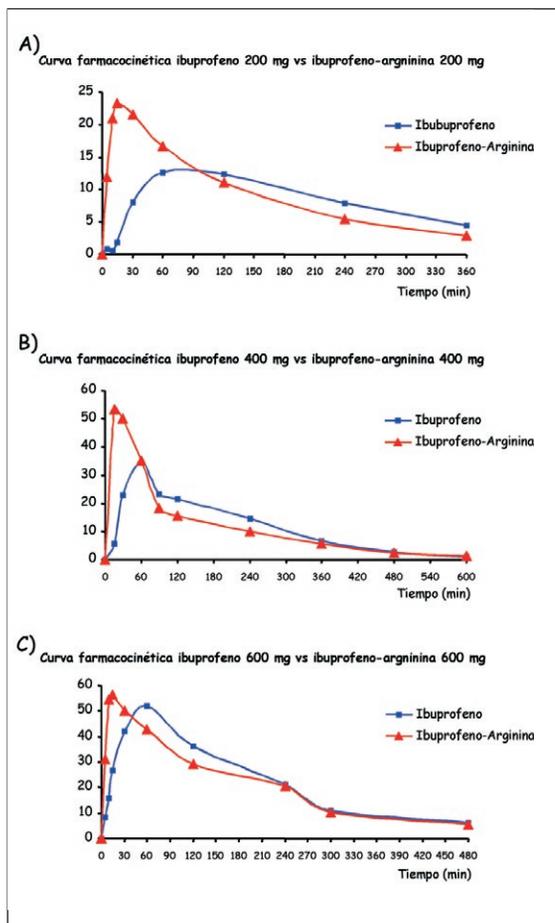


Figura 2 | Curvas de farmacocinética de ibuprofeno-arginina vs ibuprofeno. A y B adaptadas de Ceppi Monti et al., 1992; C adaptada de Viano, 1989.

concentración era superior a 30 µg/ml, más que suficiente para producir analgesia (Hardman et al., 1995), hecho que no ocurría con ibuprofeno

solo hasta los 30 min (Viano, 1989).

La arginina no modifica el resto de parámetros cinéticos del ibuprofeno; la biodisponibilidad del ibuprofeno arginato es similar a la del ibuprofeno solo, como se demuestra por la falta de diferencias significativas en el área bajo la curva. Tampoco se aprecian modificaciones en el volumen de distribución, la constante de eliminación y la vida media (1,8-2 h).

IBUPROFENO ARGINATO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

El ibuprofeno arginato conserva las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias del ibuprofeno. Se sabe que el efecto analgésico y antiinflamatorio de ibuprofeno está relacionado con la dosis y existe una correlación directa entre la respuesta analgésica y las concentraciones plasmáticas (Laska et al., 1986). Por lo tanto, si la arginina produce un aumento de la velocidad de absorción de ibuprofeno, que da lugar a una Cmax más alta y más precoz, éste producirá un efecto analgésico más potente y rápido. Se ha descrito que la concentración necesaria para producir efecto antipirético es de al menos 10 µg/ml (Hardman et al., 1995), y es de prever que las concentraciones necesarias para producir efecto analgésico estén en el mismo rango.

En la *tabla 2* se resumen los principales estudios realizados con el ibuprofeno arginato y que valoran su eficacia comparada a otros AINEs.

En cuanto al tratamiento del dolor post-operatorio agudo se han publicado al menos 9 ensayos

Tabla 1 | Parámetros farmacocinéticos tras una única dosis de ibuprofeno o ibuprofeno arginato a voluntarios sanos (n=8, para cada dosis). Adaptada de Ceppi Monti et al., 1992. *Diferencias estadísticamente significativas entre ibuprofeno arginato e ibuprofeno

Parámetro farmacocinético	Ibuprofeno		Ibuprofeno arginato	
	200 mg	400 mg	200 mg	400 mg
AUC (µg/ml·min)	4114±1020	7161±1873	4014±853	7167±1873
Cmax (µg/ml)	16,3±3,9	43,0±8,5	26,1±5,8*	56,4±13,6*
Tmax (min)	90,0±69,9	63,7±29,7	16,9±8,4*	24,4±15,9*
Vd (l)	9,97±2,8	9,98±3,16	8,08±1,46	9,06±1,40
t1/2 (min)	142,8±54,8	117,0±26,7	114,6±45,7	111,0±21,9
Cl (l/min)	0,05±0,01	0,06±0,02	0,05±0,01	0,06±0,01

Tabla 2 | Ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia analgésica de ibuprofeno arginato (IA) comparada con ketorolaco (K), metamizol mágnésico (M), sulfato de morfina (SM), aceclofenaco (A), naproxeno (N), piroxicam-β-ciclodextrina (PβC), ibuprofeno (I) y placebo (P), en el tratamiento del dolor

Referencias	Tipo de pacientes	Tratamiento (Nº pacientes)		Eficacia analgésica	
Dolor post-operatorio agudo	Laveneziana et al., 1996a	Dolor moderado a intenso tras la reparación de una hernia inguinal.	Diseño paralelo	Ibup-arg 400 mg, vía oral (v.o.) (42) Ketorolaco 30 mg i.m. (41) Placebo (41)	IA ≡ K (eficacia e inicio analgesia) Dolor moderado IA y K > P (p<0,05) Dolor intenso IA y K ≡ P
	Pagnoni et al., 1996a	Dolor tras cesárea.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (30) Ketorolaco 30 mg i.m. (30) Placebo (32)	IA ≡ K IA y K > P (p<0,05)
	De Miguel Rivero et al., 1997	Dolor tras cirugía por implante de una prótesis total de cadera.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (36) Metamizol 30 mg i.m. (30) Placebo (32)	IA ≡ M IA y M > P (p<0,05)
	Mansfield et al., 1996	Dolor post-operatorio asociado a cirugía ortopédica.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (43) Morfina 5 mg i.m. (43) Morfina 10 mg i.m. (43)	IA ≡ SM 5 mg
	Pagnoni et al., 1996b	Dolor post-operatorio asociado al aborto por aspiración.		Ibuprofeno arginato 400 mg, (v.o.) (30) Placebo (32)	IA > P (p<0,05)
	Manso et al., 1996	Dolor asociado a la extracción quirúrgica de molares inferiores.		Ibuprofeno arginato 600 mg, v.o. (40) Aceclofenaco 100 mg v.o. (41)	15 y 30 min: IA > A (p<0,05) 0, 1, 2, 3 y 4 horas IA ≡ A
	Borea et al., 1996	Dolor secundario a cirugía dental (extracción del tercer molar).		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (46) Naproxeno 550 mg v.o. (45) Placebo (46)	IA ≥ N IA y N > P (p<0,05)
	Desjardins et al., 2002	Dolor secundario a cirugía dental.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (50) Ibuprofeno 400 mg v.o. (50) Placebo (25)	IA>I (p<0,05) (eficacia e inicio analgesia) IA e I > P (p<0,05)
	Mehlisch et al., 2002	Dolor secundario a cirugía dental.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (99) Ibuprofeno 400 mg v.o. (99) Placebo (100)	IA>I (p<0,05) (eficacia e inicio analgesia) IA e I > P (p<0,05)
	Black et al., 2002	Dolor secundario a cirugía dental.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (99) Ibuprofeno 400 mg v.o. (99) Placebo (100)	IA>I (p<0,05) (eficacia e inicio analgesia) IA e I > P (p<0,05)
Cefalea	Laveneziana et al., 1996b	Cefalea tensional.	Diseño paralelo	Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (30) Piroxicam 20 mg v.o. (30) Placebo (30)	IA ≡ PβC (eficacia e inicio analgesia) IA > P (p<0,05) PβC > P
	Sandrini et al., 1998	Migraña.		Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (40) Placebo (40)	IA > P (p<0,05) (eficacia e inicio analgesia)
Dolor ginecológico	Castelo-Branco et al., 2002	Dismenorrea.	No comparativo	Ibuprofeno arginato 600 mg v.o. (1039)	Alivio del dolor a los 15 y 30 min a el 82.2 y 97.6% de los pacientes, respectivamente (p<0.001 vs basal)
	Mehlisch et al., 2003	Dismenorrea.	Diseño cruzado	Ibuprofeno arginato 200, 400 mg v.o., (104); Placebo (104)	IA > P (eficacia, inicio analgesia p<0,05)
Dolor crónico	Ceppi Monti et al., 1992	Dolor osteoarticular crónico.	Diseño paralelo	Ibuprofeno arginato 400 mg, v.o. (30) Ibuprofeno 400 mg, v.o. (30)	IA > I (p<0.05 a los 30 min) (eficacia e inicio analgesia)
	Rodríguez, et al., 1996	Dolor de raquis crónico.	No comparativo	Ibup-arg 400 mg v.o., 1-3 comp (1817)	A los 30 min, 1 dosis, ↓ dolor 41% IA (30-90 min)> P (p<0,001)

clínicos controlados. En casi todos ellos el parámetro principal de eficacia ha sido la evaluación subjetiva del dolor por el propio paciente, mediante una escala analógica visual (EAV) de 0 (ausencia de dolor) a 100 mm (dolor insoportable).

En dos ensayos clínicos aleatorizados, paralelos, doble ciego y con doble enmascaramiento, se comparó el efecto de una dosis de ibuprofeno arginato 400 mg por vía oral con ketorolaco 30 mg por vía intramuscular. En el primero de ellos se incluyeron 124 pacientes operados de hernia inguinal (Laveneziana et al., 1996a). La eficacia de ambos tratamientos en la disminución del dolor moderado (61 a 80 mm en la EAV), fue significativa respecto al grupo placebo, alcanzándose una disminución del dolor de unos 40-41 puntos en la escala a los 120 min de tratamiento. El inicio de la analgesia fue paralelo para ambos grupos de tratamiento, lo que indica que el rápido inicio del efecto analgésico, resultado de la rápida absorción del ibuprofeno arginato por vía oral, es comparable al del tratamiento intramuscular con ketorolaco. En cuanto al dolor intenso (81-100 mm en la EAV), con ninguno de los tratamientos se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto del grupo placebo en la disminución del dolor (Laveneziana et al., 1996a). En el segundo estudio se incluyeron 92 mujeres a las que se les había realizado una cesárea (Pagnoni et al., 1996a). En los 2 grupos con tratamiento activo la intensidad del dolor disminuyó desde una valoración antes del tratamiento en torno a 78-81 mm hasta 47 y 48 mm en el grupo de ibuprofeno arginato y ketorolaco, respectivamente, que se estabilizó en estos valores después de la primera hora de tratamiento. Esta reducción del dolor fue estadísticamente significativa con respecto al grupo placebo que sólo disminuyó a 69 mm. El efecto del ibuprofeno arginato fue igual de rápido que el del ketorolaco. El porcentaje de mujeres que calificaron el tratamiento como bueno o muy bueno fue de 47% para ibuprofeno arginato, 57% para ketorolaco y 12% para placebo, y necesitaron medicación de rescate el 43, 37 y 66% respectivamente (Pagnoni et al., 1996a). En ninguno de estos dos estudios se encontraron diferencias entre el ibuprofeno arginato y el ketorolaco. Para ninguno de los tratamientos aparecieron efectos adversos. Podemos deducir que el ibuprofeno arginato por vía oral presenta una eficacia similar al ketorolaco por vía intramuscular en el tratamiento del dolor moderadamente severo y puede constituir una alternativa más cómoda para este tipo de pacientes.

En otro ensayo clínico con diseño similar, realizado en España, se comparó el ibuprofeno arginato 400 mg oral con metamizol magnésico 2 g intramuscular, en 106 pacientes a los que se les

había implantado una prótesis total de cadera (de Miguel Rivero et al., 1997). En los dos grupos de tratamiento activo los valores medios cayeron desde 63 y 62 mm a 22 y 17 mm para ibuprofeno arginato y metamizol respectivamente. Esta disminución fue del 50% a los 60 minutos siguientes a la administración del tratamiento y del 70% al final del periodo de estudio (5 horas). No se observaron diferencias entre los tratamientos pero sí con respecto al grupo placebo (de Miguel Rivero et al., 1997).

En otro estudio paralelo, doble ciego, con doble enmascaramiento, se comparó la eficacia de ibuprofeno 400 mg una sola dosis por vía oral, con una dosis intramuscular de sulfato de morfina 5 o 10 mg en la disminución del dolor después de cirugía ortopédica en 129 pacientes (Mansfield et al., 1996). Se observó una mediana de disminución del dolor a 1 h de 35 mm con morfina 10 mg, 24 mm con morfina 5 mg y 21 mm con ibuprofeno arginato 400 mg. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas y parece que el ibuprofeno arginato oral presenta una eficacia similar a morfina 5 mg intramuscular.

Recientemente ha sido publicado un trabajo en ratones donde se ha observado una potenciación del efecto analgésico de opiodes como la hidrocodona por ciertos AINEs (ibuprofeno y naproxeno, pero no ketorolaco) en un modelo de dolor moderado o intenso (Zelcer et al., 2005). Cabe pensar que con ibuprofeno arginato se producirá esta misma potenciación incluso a tiempos más cortos, a pesar de que no se han realizado estudios clínicos que comprueben esta hipótesis.

En otros 5 ensayos clínicos se compara el efecto de la administración por vía oral de ibuprofeno arginato y otros dos AINEs, para el tratamiento del dolor producido por cirugía dental. En un estudio se compara ibuprofeno arginato 600 mg con aceclofenaco 100 mg en 81 pacientes a los que se les extrae algún molar inferior (Manso et al., 1996), se observó que el ibuprofeno arginato produce un alivio más rápido del dolor, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a los 15 y 30 min de la administración del tratamiento. En el segundo ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo, se comparó ibuprofeno arginato 400 mg con naproxeno sódico 550 mg administrados 15 min antes de la extracción del tercer molar, en 139 pacientes (Borea et al., 1996). El perfil analgésico de los dos tratamientos activos fue similar y superior significativamente al placebo. La disminución del dolor en el grupo de ibuprofeno arginato es un poco mayor que en el grupo tratado con naproxeno, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas. En otros 3 estu-

dios paralelos, con diseño doble ciego, se comparó el efecto analgésico de ibuprofeno arginato con ibuprofeno solo, a las dosis de 200 y 400 mg, en la cirugía dental; en todos ellos la eficacia analgésica de ibuprofeno arginato fue superior y se consigue a tiempos mucho más cortos que con el ibuprofeno solo (Desjardins et al., 2002; Black et al., 2002, Mehlisch et al., 2002)

Se han realizado 2 ensayos clínicos cruzados en pacientes con cefalea, uno en cefalea tensional y otro en migraña, ambos cruzados, aleatorizados doble ciego y controlados con placebo. En el estudio de cefalea tensional, se comparó ibuprofeno arginato 400 mg con piroxicam β -ciclodextrina 20 mg en 30 pacientes (Laveneziana et al., 1996b). Ambos fármacos redujeron el dolor producido por la cefalea tensional entre la 1ª y 4ª hora del inicio del tratamiento frente al resultado mostrado en el grupo placebo. El ibuprofeno arginato fue significativamente más eficaz que el placebo y existía una tendencia a producir mayor eficacia que el piroxicam β -ciclodextrina, si bien no alcanzaba la significación estadística. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia de ibuprofeno arginato (una dosis de 400 mg) en 40 pacientes migrañosos (Sandrini et al., 1998). Los resultados de este estudio confirman que el ibuprofeno arginato produce una reducción significativa de la intensidad del dolor desde los 30 min, aunque algunos pacientes notaron mejoría ya a los 15 minutos; esta mejoría se mantuvo hasta el final del estudio (6 h) en los pacientes que recibieron tratamiento activo.

En cuanto al tratamiento del dolor crónico, uno de los primeros estudios para evaluar el efecto analgésico del ibuprofeno arginato 400 mg comparado con el ibuprofeno 400 mg se realizó en 30 pacientes con dolor osteoarticular crónico de intensidad moderada (Ceppi Monti et al., 1992). Se trata de un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego. La disminución en la intensidad del dolor fue más rápida con el ibuprofeno arginato que con el ibuprofeno, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas a los 30 min; este hecho se explica por la mayor velocidad de absorción del ibuprofeno arginato (Ceppi Monti et al., 1992).

En un estudio multicéntrico, no comparativo, realizado en Unidades de Dolor españolas durante 1995, se incluyeron 1817 pacientes que recibieron de 1 a 3 dosis de ibuprofeno arginato 400 mg (Rodríguez, 1996). El paciente recibía una dosis de 400 mg de ibuprofeno arginato con el estómago vacío; a los 30 min, si no había alcanzado el grado de analgesia necesario se repetía la dosis, y se volvía a repetir a los 60 min si el alivio era insuficiente. Se puso de manifiesto que el descenso medio de la intensidad del dolor del raquis fue del 41,2%

a los 30 min después del tratamiento con una sola dosis, con dos dosis a los 60 min la disminución media del dolor fue del 56% y del 62,4% a los 90 min con tres dosis. Estas disminuciones fueron similares y estadísticamente significativas tanto a nivel de dolor cervical como dorsal y lumbar. En un 11,5% de los pacientes la remisión de dolor fue total, del 90% en un 14,9%, y remisiones del 66 y 33% del dolor se observaron en el 28,1 y 26% de los pacientes respectivamente (Rodríguez, 1996). En este estudio se ve claramente la potenciación del efecto analgésico de ibuprofeno arginato con dosis repetidas.

El dolor provocado por la interrupción del embarazo por aspiración se debe, al menos en parte, a la síntesis y liberación local de prostaglandinas, efecto que continúa después de la recuperación de la anestesia. Parece lógico pensar que el pretratamiento con un agente antiinflamatorio como el ibuprofeno arginato mejorará la recuperación de estas pacientes. De hecho, en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, con 75 pacientes distribuidas en dos grupos de tratamiento, el ibuprofeno arginato 1 dosis de 400 mg produjo una disminución significativa del dolor respecto al grupo placebo (Pagnoni et al., 1996b). Además de este estudio que puede ser un indicador de la eficacia del ibuprofeno arginato en el dolor por dismenorrea, se han realizado dos ensayos clínicos que avalan esta hipótesis. En el primero de ellos con diseño doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y ibuprofeno a la misma dosis (200 y 400 mg dosis única) se observa una eficacia similar del ibuprofeno arginato respecto al ibuprofeno, aunque se observa un alivio más rápido del dolor con ibuprofeno arginato (Mehlisch et al., 2003). En el segundo estudio multicéntrico, no comparativo, con 838 pacientes de centros españoles, que recibieron 600 mg de ibuprofeno arginato cada 6 horas hasta un máximo de 2.4 g/día, se observa una mejoría en la valoración del dolor a los 15 min en el 82% de las pacientes y a los 30 min en el 97.6% (Castelo-Branco et al., 2004). En este último estudio también se valoró tolerabilidad del ibuprofeno arginina (854 pacientes) y solo un 3% de los pacientes desarrollan algún efecto adverso.

De todos estos estudios podemos concluir que el ibuprofeno arginato por vía oral produce un efecto analgésico más rápido que el ibuprofeno y otros AINEs orales y es tan eficaz como otros analgésicos por vía intramuscular para el tratamiento del dolor post-operatorio, otros tipos de dolor agudo como cefalea y dismenorrea, y el dolor crónico.

De todos estos estudios podemos concluir que el ibuprofeno arginato por vía oral produce un efecto analgésico más rápido que el ibuprofeno y otros AINEs.

IBUPROFENO ARGINATO Y SEGURIDAD GÁSTRICA

Los AINEs constituyen una herramienta terapéutica ampliamente utilizada para aliviar el dolor y reducir los procesos inflamatorios de muchos enfermos, pero su beneficio terapéutico en ocasiones va asociado a la producción de molestias gastrointestinales sobre todo en individuos de edad avanzada.

La gastropatía por AINEs, es el efecto secundario farmacológico más frecuente en todo el mundo, no tanto por los porcentajes en los que se presentan, que realmente son bajos, sino por la cantidad de pacientes que los consumen diariamente. Treinta millones de personas en el mundo consumen diariamente AINEs. En Estados Unidos se ha-

cen más de 100 millones de recetas al año y en España más de 40, de las que un 25% corresponden a pacientes mayores de 65 años, incluyendo los salicilatos, sin tener en cuenta la utilización de AINEs sin receta médica y que afecta fundamentalmente al ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno. Un 40-60% de los consumidores regulares de AINEs tienen erosiones gástricas y un 10-30% úlceras gástricas (Franco Gray, 2000).

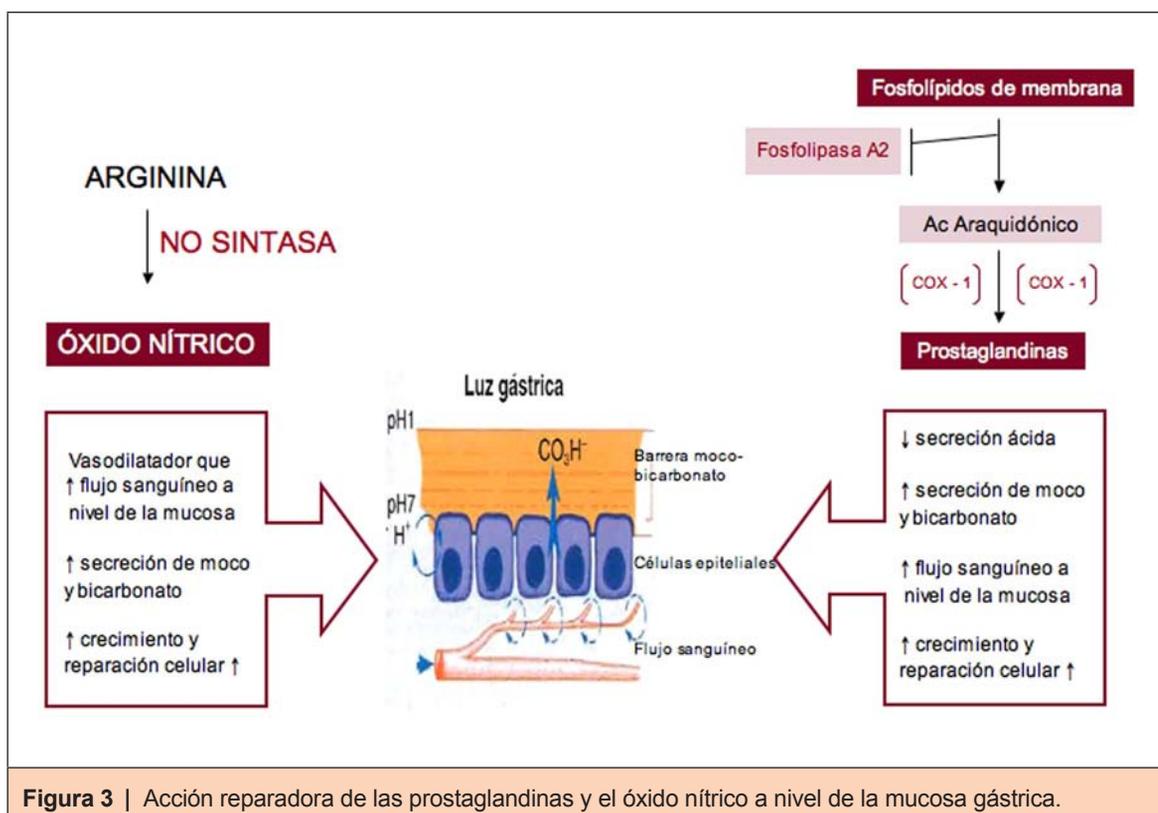
En la *tabla 3* se muestra un resumen del riesgo de efectos adversos gastrointestinales observado con los 7 AINEs más prescritos en el Reino Unido; en estos dos estudios puede comprobarse que la seguridad gastrointestinal del ibuprofeno es superior a la de otros AINEs (Drugdex 2005b, Lagman et al., 1994, García Rodríguez y Jick, 1994)

Tabla 3 | Odds ratio de la incidencia de efectos adversos gastrointestinales observados con los 7 AINEs más prescritos en el Reino Unido.

	Lagman et al., 1994		García Rodríguez y Jick, 1994	
	Ratio	IC 95%	Ratio	IC 95%
Azapropazona	31.5	10.3-96.9	23.4	6.9-79.5
Ketoprofeno	23.7	7.6-74.2	5.4	2.6-11.3
Piroxican	13.7	7.1-26.3	18	8.2-39.6
Aspirina	11.3	6.3-20.3	6.3	3.3-12.2
Naproxeno	9.1	5.5-15.1	3.1	1.7-5.9
Diclofenaco	4.2	2.6-6.8	3.9	2.3-6.5
Ibuprofeno	2	1.4-2.8	2.9	1.7-5.0

La hipótesis más aceptada sobre la aparición de lesiones gastroduodenales, propone que surgen tras la alteración del equilibrio entre los factores lesivos (ácido y enzimas proteolíticas) y los defensivos (moco gástrico, secreción de bicarbonato, flujo sanguíneo adecuado, prostaglandinas y óxido nítrico) (*figura 3*).

La acción lesiva de los AINEs se produce por un mecanismo doble. Por un lado por su acción directa sobre el epitelio del tracto gastrointestinal, ya que el ibuprofeno es una molécula ácida y bastante lipofílica lo que le permite que sea rápidamente atrapada por las células del endotelio.



El mecanismo propuesto para esta acción lesiva consiste en la formación de radicales libres y disminución del ATP que interfiere en el correcto funcionamiento celular. El resultado final es una pérdida de la integridad celular (Drugdex, 2005b). Por otro lado, se requiere una adecuada secreción de prostaglandina para que estas lesiones sean rápidamente reparadas, pero los AINEs reducen la producción sistémica de prostaglandinas por la inhibición de las ciclooxigenasa. Las prostaglandinas protegen la mucosa intestinal por varios mecanismos: 1) inhibición directa de la secreción ácida, 2) aumentando la secreción de moco y bicarbonato, 3) aumentando el flujo sanguíneo a nivel de la mucosa y 4) estimulando el crecimiento y reparación celular (Drugdex, 2005b). La inhibición de la producción de prostaglandinas por sí sola, en ausencia de efecto directo sobre el endotelio, es un proceso importante en la toxicidad gastrointestinal de los AINEs. Los AINEs inhiben las ciclooxigenasas y con ello impiden la formación de prostaglandinas a nivel sistémico y la reducción del dolor (inhibición sobre la COX2), pero el efecto inhibitorio también sucede a nivel de la mucosa gástrica (inhibición de la COX1 mediadora de la producción de las prostaglandinas reparadoras de la mucosa gástrica).

Además del mecanismo protector de las prostaglandinas sintetizadas localmente en la mucosa gástrica, existe otro mecanismo protector, el del óxido nítrico (NO) que como consecuencia de su acción vasodilatadora y estabilizadora de la barrera defensiva favorece la liberación de moco y bicarbonato, y estimula los procesos proliferativos y reparadores (Jiménez et al., 2002).

La arginina es el precursor fisiológico del óxido nítrico. La arginina que está en contacto con la mucosa gástrica es rápidamente transformada por la NO sintasa en óxido nítrico que favorece la reparación de la mucosa por los mecanismos antes descritos. Así, la administración de arginina junto con ibuprofeno, al igual que la coadministración de otros fármacos donadores de NO, reducen significativamente el riesgo de lesión gástrica a niveles equiparables a los conseguidos con la aplicación concomitante de otros fármacos gastroprotectores (Martín et al., 1997; Lanas et al., 2000; Jiménez et al., 2002) (figura 4). En otro estudio realizado también en ratas la arginina administrada junto al ibuprofeno reestablece el flujo sanguíneo disminuido por la administración de ibuprofeno, y previene la disminución y mantiene el espesor de la capa de moco gástrica (Puig-Perrellada et al., 2000) (figura 5).

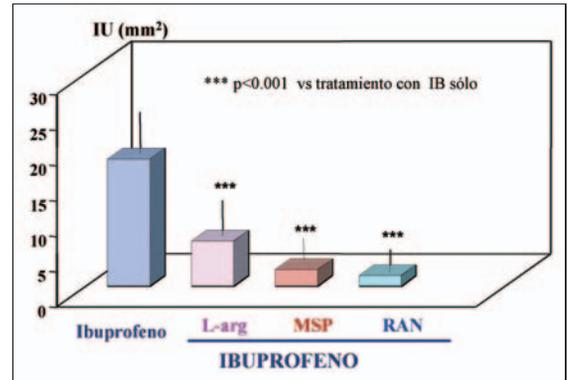


Figura 4 | Resultados comparativos del índice de ulceración (IU) en ratas después de la administración de ibuprofeno solo, ibuprofeno arginato (L-arg) e ibuprofeno con misoprostol (MSP) o con ranitidina (RAN). Adaptada de Martín et al., 1997.

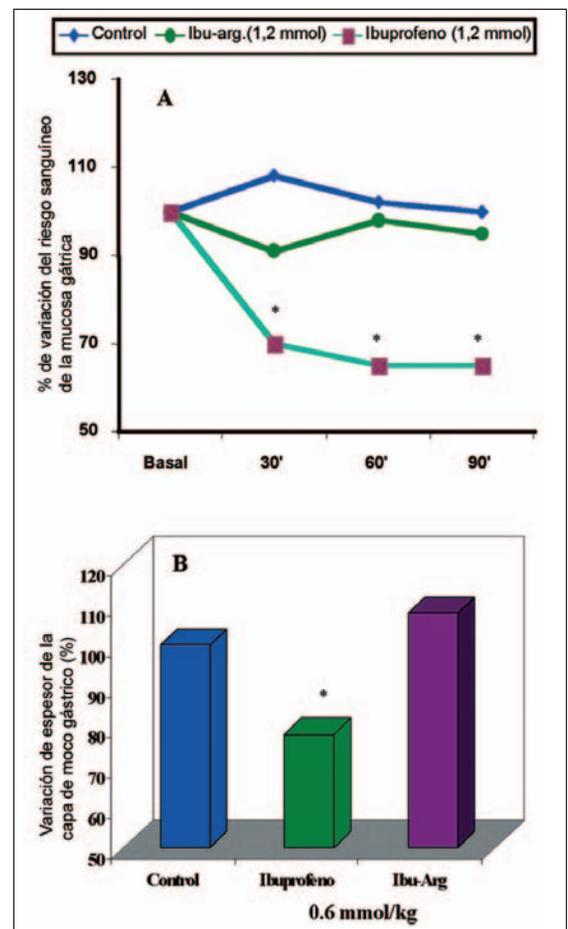


Figura 5 | Variación del flujo sanguíneo mucoso (A) y del espesor de la capa de moco gástrico (B) después de la administración de ibuprofeno o ibuprofeno-arginina en ratas. *p < 0.05 vs control o valores basales. Adaptada de Puig-Perrellada et al., 2000.

El interés de estos datos preclínicos contribuye a explicar los mecanismos relacionados con la capacidad protectora gástrica de la arginina cuando se administra junto a ibuprofeno.

En un estudio realizado en ratas (Jiménez et al., 2002), se ha observado como la arginina incrementa los niveles de GMPc (metabolito que se utiliza frecuentemente como indicador de la producción de óxido nítrico) tanto a las 1.5 h como a las 6 horas después de iniciar el tratamiento (figura 6). Este incremento es paralelo al aumento de prostaglandina E2 a los 90 minutos pero no a las 6 horas, si bien la arginina sin ibuprofeno aumenta la PGE2 a los dos tiempos estudiados. Por otro lado, el uso de arginina junto al ibuprofeno reduce la expresión de la NO sintasa inducible (NOSi) que se incrementa significativamente en el tratamiento con el ibuprofeno solo. También se valoró la expresión de la NO sintasa constitutiva o endotelial (NOSc) observándose que no se modifica significativamente con ninguno de los tratamientos. Los autores proponen un mecanismo dual para la protección que ejerce la arginina. En una primera fase (90 min) el efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas que ocurre con el tratamiento con ibuprofeno estaría compensado por la estimulación de la síntesis de prostaglandinas que ejerce la arginina, efecto que podría también estar mediado por el NO producido fundamentalmente por la NOSc. Pero en una fase más tardía, el tratamiento con ibuprofeno produce una producción significativa de NO mediada por la NOSi y que podría ser responsable de las lesiones gástricas; este efecto no fue tan elevado en el grupo tratado con

ibuprofeno+arginina y con un nivel de lesión significativamente inferior al grupo tratado con ibuprofeno solo (Jiménez et al., 2002).

En varios estudios preclínicos se ha observado que la arginina posee un efecto protector de la mucosa gástrica frente a distintos agentes gastrolesivos como el etanol, el estrés o el tratamiento con aspirina (Brzozowski et al., 1997) y que mejora la curación de las úlceras gástricas asociado a un mejor flujo sanguíneo en el tejido circundante a la úlcera (Brzozowski et al., 1995).

El interés de estos datos preclínicos contribuye a explicar los mecanismos relacionados con la capacidad protectora gástrica de la arginina cuando se administra junto a ibuprofeno. La arginina proporciona el sustrato necesario para la producción local de NO que compensaría los efectos gástricos producidos por la inhibición de la COX1, manteniendo la integridad de la mucosa. El hecho de que sea en los primeros minutos cuando las PGs son preservadas en su totalidad es una circunstancia muy útil para la mucosa gástrica, ya que casi inmediatamente después de la administración de los antiinflamatorios es cuando se produce la alteración de la barrera defensiva mucosa con descenso del flujo sanguíneo, disminución de la capa de moco y formación de numerosos trombos que ocluyen los vasos (Vane et al., 1990).

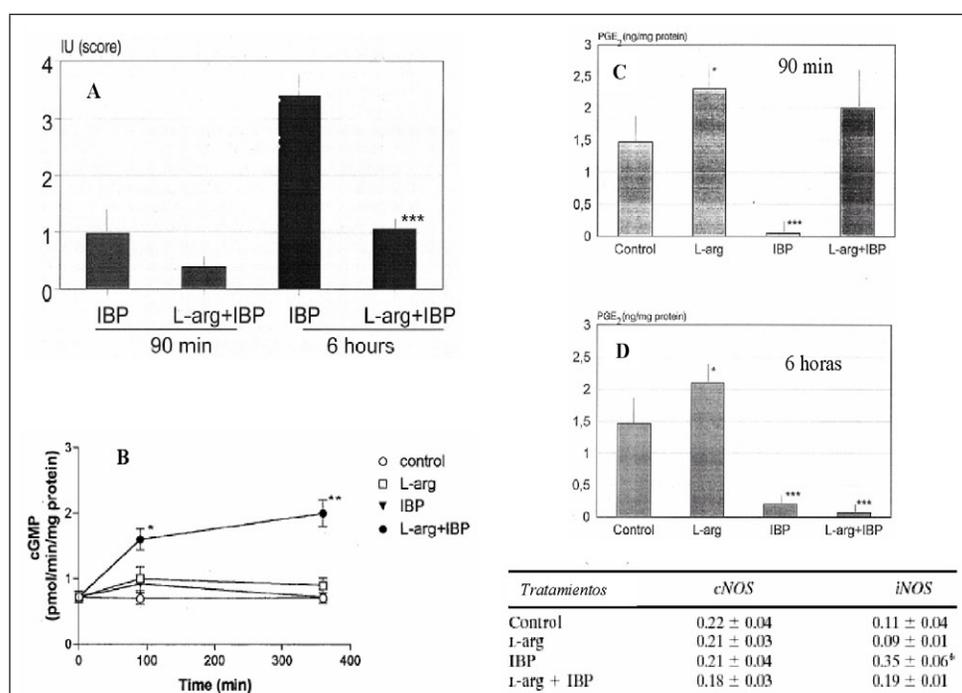
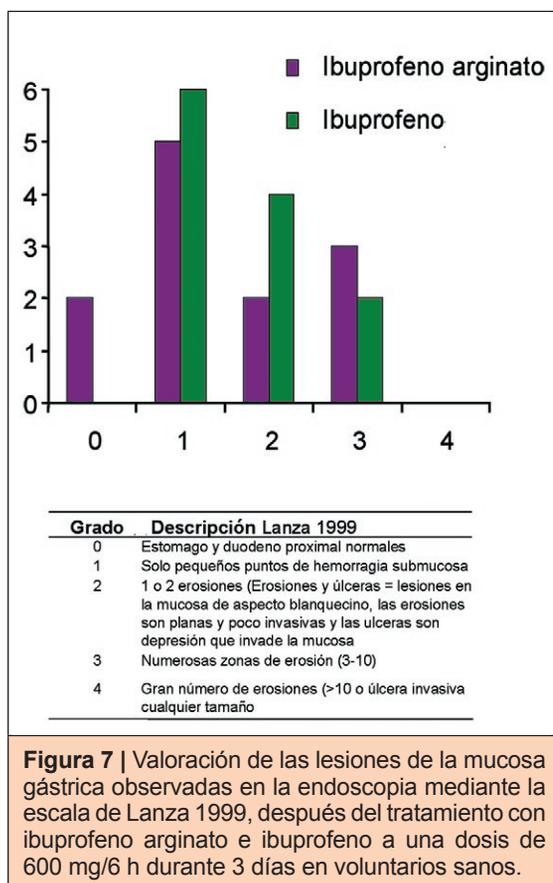


Figura 6 | Efecto del tratamiento con ibuprofeno e ibuprofeno+arginina en ratas sobre el grado de lesión gástrica (A), producción de GMPc (B) y niveles de prostaglandinas en muestras de mucosa gástrica a los 90 min (C) y 6 horas (D). La tabla muestra los niveles de expresión de las sintasas de óxido nítrico constitutiva (cNOS) e inducible (iNOS) a las 6 horas de los tratamientos. *p<0.05, **p<0.01 y ***p<0.001. Tomada de Jiménez et al., 2002.

Para evaluar la seguridad gástrica del ibuprofeno arginato con respecto a ibuprofeno en seres humanos, se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, controlado y ciego para el evaluador. Se incluyeron 24 sujetos sanos, con test del aliento negativo para *Helicobacter pylori*, a los que se les realizó una gastroscopia antes y después del tratamiento con 600 mg/6 h de ibuprofeno arginato o ibuprofeno durante 3 días. Las lesiones gástricas observadas en la endoscopia se clasificaron de acuerdo a la escala de Lanza (Lanza et al., 1999). El ibuprofeno arginato fue más seguro que el ibuprofeno porque se observaron 16 acontecimientos adversos, la mayoría digestivos, en 8 sujetos (67%) en el grupo tratado con ibuprofeno y 7 en 6 sujetos (50%) tratados con ibuprofeno arginato ($p=0.016$). Todos los acontecimientos adversos fueron leves, excepto un dolor epigástrico moderado en un sujeto que recibió ibuprofeno (Gisbert et al., 2005). La puntuación en la escala de Lanza fue menor para el grupo tratado con ibuprofeno arginato que el tratado con ibuprofeno (1.5 ± 1.1 vs 1.75 ± 0.7) aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística. Ningún sujeto tuvo más de 10 erosiones gástricas, y hubo dos sujetos en el grupo de ibuprofeno arginato que no tuvieron ninguna lesión (figura 7).



En este mismo estudio, se midieron las concentraciones de PGE2, COX1, COX2, NOSc y NOSi en las biopsias gástricas (antro y cuerpo), y el tromboxano B2 en plasma, antes y después de los tratamientos. En ambos grupos de tratamiento los niveles de tromboxano B2 se redujeron significativamente, sin relación con el grado de lesión gástrica, como es razonable ya que es un indicador del efecto terapéutico que debería ser parecido con los dos tratamientos. (Figura 8)

Los niveles basales de PGE2 fueron significativamente mayores en cuerpo que en antro (37 ± 33 vs 18 ± 22 pg de PGE2/mg proteína $p = 0.01$). Ambos tratamientos redujeron los niveles de prostaglandina en cuerpo a 25 ± 32 pg de PGE2/mg proteína ($p=0.051$) y en antro a 10 ± 13 pg de PGE2/mg proteína ($p=0.144$), pero no se observaron diferencias entre sexos o entre tratamientos. Los niveles de PGE2 fueron menores en individuos que presentaban algún acontecimiento adverso digestivo, y disminuían a medida que aumenta la puntuación en la escala de Lanza. Este descenso es menor que los descritos para aspirina en otro estudio (Fischer et al., 1999), quizás debido al menor grado lesivo del ibuprofeno (1.5 vs 3.5 para tres días de tratamiento con aspirina).

En este estudio no se observó una modificación significativa en la cantidad de COX1 tras los tratamientos con ibuprofeno o ibuprofeno arginato. Si se observó un cambio en cuanto a la COX2, una disminución en la medida de antro y un aumento en la de cuerpo, que fue mayor en los sujetos con algún acontecimiento adverso a nivel gastrointestinal ($p=0.04$ al ajustar por tratamiento y sexo). No se observaron diferencias en cuanto a los tratamientos y a los niveles de COX2. Sin embargo, en otros estudios en pacientes con gastritis por *H pylori* se han observado incrementos en la COX2 asociados a un mecanismo reparador (Tatsuguchi A et al., 2000; Mizuno et al., 1997).

Los niveles de NOSc medidos en este estudio fueron mayores en la zona de cuerpo que en antro ($p=0.037$) pero no había diferencias entre los tratamientos ni en cuanto al grado de lesión. La NOSi aumentaba a medida que se incrementaba el número de lesiones, a pesar de que no había diferencias en cuanto a los tratamientos. Este incremento se había descrito previamente en varios estudios en pacientes con gastritis por *H pylori* (Fu et al., 1999; Li et al., 2000; Felley et al., 2002; Kaise et al., 2003). Finalmente en este estudio se concluye que el incremento en la NOSi y en la COX2 podrían tener relevancia en la protección de la mucosa gástrica. Además se observa una menor incidencia de efectos adversos con ibuprofeno arginato que podría explicarse por un incremento en la

síntesis de NO inducido por la arginina, pero sería necesario un estudio con mayor tamaño muestral o estudios epidemiológicos para confirmar estos resultados.

CONCLUSIÓN

El aminoácido arginina acelera la absorción del ibuprofeno a través de un transportador específico en la pared intestinal, consiguiendo que llegue antes a la circulación sistémica. Esto se traduce en un efecto analgésico más rápido, que es de gran importancia para el alivio del dolor, además de un perfil de seguridad más favorable. Este mejor perfil de seguridad se explica por varias razones, siendo una de ellas la absorción más rápida del ibuprofeno-arginato que minimiza el tiempo de exposición en la mucosa gástrica y por tanto disminuye el riesgo de lesiones. Además, la administración de arginina incrementa la síntesis de NO, uno de los factores más importantes implicado en la protección de la mucosa gástrica. En varios modelos animales se ha observado que la argini-

na posee un efecto protector de la mucosa gástrica frente a distintos agentes gastrolesivos como el etanol, el estrés o el tratamiento con aspirina, y mejora la curación de las úlceras de larga duración. Esta menor toxicidad gástrica del ibuprofeno arginato también se ha comprobado en un estudio en voluntarios sanos.

Finalmente podemos concluir que las principales ventajas del ibuprofeno arginato son su rapidez de absorción, su comodidad de administración por vía oral, su rápida eficacia analgésica y su buen perfil de seguridad gástrica demostrada en ensayos clínicos. Estas características convierten al ibuprofeno arginato oral en una alternativa terapéutica a la analgesia parenteral en el tratamiento del dolor agudo, y a la analgesia oral tradicional con otros AINEs o paracetamol.

Las principales ventajas del ibuprofeno arginato son su rapidez de absorción, su comodidad de administración por vía oral, su rápida eficacia analgésica y su buen perfil de seguridad gástrica demostrada en ensayos clínicos.

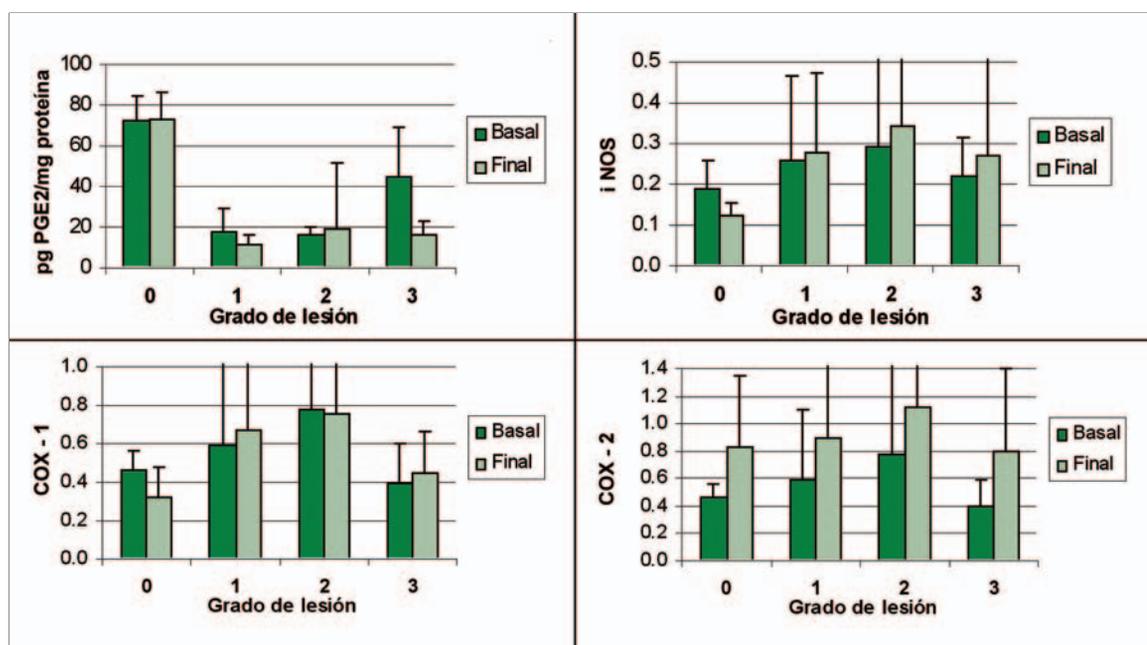


Figura 8 | Niveles de prostaglandina E2 (PGE2), NO sintasa inducible (iNOS), ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) en las biopsias de mucosa gástrica del cuerpo de acuerdo al grado de lesión endoscópica (escala de Lanza), medidos antes (basal) y después de 3 días de tratamiento con ibuprofeno 600 mg/6 h. Unidades relativas con respecto a beta-actina. Medias y desviación estándar de 24 sujetos sanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Black P, Max MB, Desjardins P, Norwood T, Ardia A, Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of ibuprofen arginate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clin Ther*. 2002 Jul;24(7):1072-89.
2. Borea G, Monopoli R, Colantoni A. Ibuprofen arginine vs naproxen sodium as prophylactic oral treatment of pain due to dental surgery: a randomised double-blind double-dummy placebo-controlled multicentre study. *Clinical Drug Investigation* 1996; 11 (Suppl. 1): 33-40.
3. Brzozowski T, Konturek SJ, Sliwowski Z, Drozdowicz D, Zaczek M, Kedra D. Role of L-arginine, a substrate for nitric oxide-synthase, in gastroprotection and ulcer healing. *J Gastroenterol* 1997; 32: 442-452.
4. Brzozowski T, Konturek SJ, Drozdowicz D, Dembinski A, Stachura J. Healing of chronic gastric ulceration by L-arginine. Role of nitric oxide, prostaglandins, gastrin and polyamines. *Digestion* 1995; 56: 463-471.
5. Castelo-Branco C, Casals G, Haya J, Cancelo MJ, Manasanch J. Efficacy and safety of ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Drug Invest* 2004; 24 (7): 385-393.
6. Ceppi Monti N, Gazzaniga A, Gianesello V. et al. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; 42 (I): 556-559.
7. de Miguel Rivero C, et al. *Clinical Drug Investigation* 1997; 14 (Suppl 4): 276-285.
8. Desjardins P, Black P, Papageorge M, Norwood T, Shen DD, Norris L, Ardia A. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;58(6):387-94.
9. Drugdex Editorial Staff. Ibuprofen (Drug Evaluation Monographs). En Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado, 2005a: vol 126.
10. Drugdex Editorial Staff. NSAID-induced gastrointestinal adverse effects. En Drugdex Information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado, 2005b: vol 126.
11. Franco Gay ML. Gastropatía por AINEs: lesión gástrica, incidencias y mecanismos. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 9(S1): 23-27.
12. Felley CP, Pignatelli B, Van Melle GD, et al. Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with *Helicobacter pylori*: effect of bacterial eradication. *Helicobacter* 2002; 7: 342-8.
13. Fu S, Ramanujam KS, Wong A, et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1319-29.
14. García-Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343; 769-772.
15. Gisbert JP, Abad-Santos F, Novalbos J, Khorrami S, Gallego-Sandin S, Rosado A, Galvez-Mugica MA, Pajares JM. Comparison of gastric endoscopic lesions and tolerability to ibuprofen and ibuprofen-arginate in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Oct;39(9):834-5
16. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A (ed). Pharmacokinetic data. En: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9a ed. McGraw-Hill, New York, 1995: 1712-1792.
17. Henry D, et al. *BMJ* 1996; 312: 1563-1566.
18. Fischer H, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Apr;13(4):507-14
19. Jimenez D, Martin MJ, Pozo D, Alarcon C, Esteban J, Bruseghini L, Esteras A, Motilva V. Mechanisms involved in protection afforded by L-arginine in ibuprofen-induced gastric damage: role of nitric oxide and prostaglandins. *Dig Dis Sci*. 2002 Jan;47(1):44-53.
20. Kaise M, et al. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 636-43.
21. Lanasa A, et al. *N Engl J Med*. 2000 Sep 21;343(12):834-9.
22. Langman MJS, Weil J, Wainright P et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated to NSAIDs. *Lancet* 1994. 343: 1075-1078.
23. Lanza FL, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jun;13(6):761-7.
24. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Therapeut* 1986; 40 (1): 1-7.
25. Laveneziana D, Riva A, Bonazzi M, Cipolla M, Migliavacca S. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with postoperative pain. *Clinical Drug Investigation* 1996a; 11 (Suppl. 1): 8-14.
26. Laveneziana D, Speranza R, Raulli P, Paredi G. Comparative efficacy of ibuprofen arginine and beta-cyclodextrin piroxicam as treatment for tension-type headache. *Clinical Drug Investigation* 1996b; 11 (Suppl. 1): 22-26.
27. Li CQ, Pignatelli B, Ohshima H. Coexpression of interleukin-8 and inducible nitric oxide synthase in gastric mucosa infected with cagA+ *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 55-62.
28. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-9.
29. Mansfield M, Firth F, Glynn C, Kinsella J. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 492-497.
30. Manso FJ, et al. *Av Odontostomatol* 1996; 12: 531-536.
31. Martin W, et al. *Biopharm Durg Dispos* 1990; 11: 265-278.
32. Martin MJ, Jiménez MD, Alarcón C, La Casa C, Herrerías JM, Bruseghini L, Esteras A, Motilva V. Protective effect of L-arginine against ibuprofen induced gastric injury in rats. *Pharmaceutical Sci* 1997; 3: 1-5.
33. Mehlisch DR, et al. *J Clin Pharmacol*. 2002 Aug;42(8):904-11.
34. Mehlisch DR, Ardia A, Pallotta T. Analgesia with ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen pro patients with dysmenorrhea: a crossover trial. *Curr Ther Res* 2003; 64 (6): 327-337.
35. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112: 387-97.
36. Moote CA. Ibuprofen arginine in the management of pain: a review. *Clinical Drug Investigation* 1996; 11 (Suppl. 1): 1-7.
37. Pagnoni B, Vignali M, Colella S, Monopoli R, Tiengo M. Comparative efficacy of oral ibuprofen arginine and intramuscular ketorolac in patients with postcaesarean section pain. *Clinical Drug Investigation* 1996a; 11 (Suppl. 1): 15-21.
38. Pagnoni B, et al. *Clinical Drug Investigation* 1996b; 11 (Suppl. 1): 27-32.
39. Puig-Perrellada P, et al. *Meth Find exp Clin Pharm* 2000; 22: CO-30.
40. Rodríguez MJ. et al. *Revista de la Sociedad Española de DOLOR* 1996: 1-4.
41. Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni GC, Nappi G. Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. *Int J Clin Pharm Res* 1998; 18: 145-150.
42. Soll AH, Weinstein WM, Murata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.
43. Tatsuguchi A, et al. *Gut* 2000; 46: 782-9.
44. Vane JR, Flower RJ, Botin RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990; 21: 12-23.
45. Viano C. Study in healthy volunteers of the kinetics, relative bioavailability after single and repeated administration of the product <<FZ 606 mg granule>>. Comparison with the standard product <<Brufen 600 mg tablets>>. *Clinical Report Zambon Group*, 1989.
46. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res*. 2005 Apr 8;1040(1-2):151-6

Ejemplos de la naturaleza: el taxol

Lucinda Villaescusa Castillo

*El paclitaxel, inicialmente denominado taxol, término que en la actualidad se emplea comercialmente, es un fármaco eficaz en el tratamiento de cáncer de mama, de ovario y de pulmón no microcítico. Se trata de un diterpeno obtenido por primera vez a partir de la corteza del tejo del Pacífico o tejo americano (*Taxus brevifolia* Nutt.).*

INTRODUCCIÓN

Al igual que todos los taxanos, se une de manera preferente y reversible a la subunidad β de la tubulina de los microtúbulos en su porción N-terminal. Como consecuencia, favorece la polimerización de la tubulina en microtúbulos estables, pero poco funcionales, ya que carecen de la flexibilidad necesaria para cumplir su función dinámica, tanto durante la división celular como en otros muchos procesos de la célula, por lo que la célula muere.

Desde la descripción del paclitaxel, en 1971, hasta su comercialización más de veinte años después, tuvo lugar un largo proceso de investigación. El desarrollo de este fármaco constituye un ejemplo representativo de la ardua labor que supone la búsqueda de principios activos a partir de la naturaleza.

LOS TEJOS (*TAXUS SPP.*, *TAXACEAE*)

Las ocho especies que constituyen el género *Taxus* se encuentran localizadas en el hemisferio Norte. La especie europea es el tejo de bayas, *Taxus baccata*, árbol grande de crecimiento lento y longevidad excepcional. Fuera de Europa destaca sobre todo *Taxus brevifolia* Nutt. y *Taxus canadensis* Marshall de América del Norte y, en Asia, el tejo del Japón, *Taxus cuspidata* Siebold & Zucc. o el tejo del Himalaya, *Taxus wallichiana* Zucc, *Taxus floridana* Nutt. y *Taxus sinensis*. Estas especies son separables más en sentido geográfico que morfológico, y a veces se pueden hibridar, como ocurre con *Taxus baccata* y *Taxus cuspidata*, que dan lugar a *Taxus media* Rehder, muy apreciado por su valor ornamental.

Se caracterizan por sus hojas en agujas planas y blandas, subdísticas, marcadas en su cara inferior por dos bandas estomáticas verde amarillentas. Las flores masculinas poseen 6-14 anteras en forma de escudo y el aparato femenino se reduce a

un óvulo rodeado de escamas. El óvulo fecundado está rodeado de un arilo rojo llamativo, carnoso en la madurez. Un examen microscópico del corte de la hoja muestra una epidermis con células muy cutinizadas, así como ausencia de hipodermis y canales resiníferos.



Figura 1 | *Taxus baccata* L.

El tejo europeo, *Taxus baccata*, (Figura 1) es una especie originaria de casi toda Europa, área Mediterránea, Irlanda, Escocia y Asia Menor. Etimológicamente, *baccata*, del latín *baccatus-a-um*, significa "con frutos en baya o parecidos a bayas" (Figura 2).

Taxus baccata es uno de los árboles que más ha influido en gran parte de la historia de Occidente. Numerosos pueblos de la geografía española como Teixeiro, Teixido o El Tejo, son reflejo de la importancia que tuvo en el pasado. Por desgracia, hoy en día, en alguno de estos pueblos no existe un solo tejo vivo.

Durante mucho tiempo, su utilidad para el hombre se redujo al aprovechamiento de su madera. Hasta la Edad Media, la madera de sus ramas era muy apreciada para la fabricación de arcos de guerra, dada su elasticidad y resistencia.

El paclitaxel, inicialmente denominado taxol, es un fármaco eficaz para el cáncer de mama, de ovario y de pulmón.

Lucinda Villaescusa Castillo
Profesora Titular de Farmacología de la Universidad de Alcalá



Figura 2 | Frutos de *Taxus baccata* L.

Hubo un tiempo en que los bosques de tejos tenían una enorme importancia estratégica. Tener muchos tejos significaba que el suministro de armas en tiempos de guerra estaba garantizado. Las piezas de mayor tamaño se emplearon para carpintería de lujo debido a la belleza y singularidad cromática y textura de su madera, sirviendo para la fabricación de muebles y piezas de valor.

En la actualidad se utiliza frecuentemente para formar setos ya que se presta fácilmente a la poda. Crece bien tanto a la sombra como al sol, y se acomoda a la mayoría de los suelos, soportando grandes fríos. Su presencia en los bosques podría describirse como intermitente, impredecible y casi siempre en forma de individuos aislados o en pequeños grupos. Su valor ecológico es enorme. Su denso follaje persistente durante todo el año, contribuye a la regulación térmica y a la adecuación microclimática a nivel del suelo, de la que se benefician los animales quedando al cobijo de las bajas temperaturas en la montaña. Igualmente es un eficaz filtro que retiene la lluvia y la nieve, participando activamente en la regulación hidrológica. Es considerado como un elemento notable de la diversidad biológica y paisajística, actuando como pieza perenne en los bosques caducifolios de los que suele formar parte.

TAXUS BREVIFOLIA NUTT.

El tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia* Nutt.) (Figura 3) habita en Canadá y en el Noroeste de Estados Unidos. Es uno de los árboles más longevos del mundo, de crecimiento extremadamente lento, aunque no puede precisarse su edad, pues no forma círculos concéntricos en el tronco como otros árboles. Se conocen ejemplares de más de 1.000 años. Se trata por tanto de una especie muy antigua, habiéndose hallado incluso especies de esta familia en estado fósil, que vivieron durante el Triásico, hace más de 150 millones de años.

El tejo es un árbol que puede alcanzar los 20 metros de altura. Los troncos de los árboles vie-

jos son macizos y nudosos. La corteza es de color marrón rojizo, escamosa y algo fibrosa. Sus ramas están densamente cubiertas de hojas, que permanecen en el árbol durante 6 u 8 años y son lineales, como agujas, de 2-3 cm de longitud por unos 2 mm de anchura y de color verde oscuro brillante. Es un árbol dioico, sus flores masculinas y femeninas crecen en árboles separados. La semilla madura aparece rodeada casi por completo por un anillo esférico carnoso o arilo de color rojo, formando ambos un cuerpo ovoide de 1 cm y de sabor dulzón.



Figura 3 | *Taxus brevifolia* Nutt.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Tanto en hojas como en tallos se encuentran diferentes grupos de metabolitos procedentes de su propia fisiología, entre los que se pueden citar polisacáridos y ciclitoles, ácidos grasos, esteroides, flavonoides, proantocianidoloides, lignanos y heterósidos cianogenéticos.

Pero los constituyentes más interesantes son diterpenos tricíclicos con núcleo taxano, como taxusina, taxagufina, bacatina III y derivados, taxinas, paclitaxel, cefalomanina, taxicinas y derivados, etc. Algunos son estrictamente diterpenoides, como las bacatinas, otros llevan una función amida, como el paclitaxel y otros son ésteres del ácido 3-dimetilamino-3-fenilpropiónico, como las taxinas, lo que hace que a menudo se les considere como pseudoalcaloides por la presencia de nitrógeno.

Tanto la cadena lateral unida al carbono 13 como la estructura condensada de tipo diterpenoide son indispensables para la actividad y particularmente, el resto de benzoato en C-2 juega un papel fundamental en la unión a los microtúbulos celulares (Figura 4).

EL TEJO, UNA PLANTA TÓXICA

La toxicidad del tejo era ya conocida en la antigua Roma. Julio César describió cómo el rey de los eburones se suicidó ingiriendo hojas de tejo.

El tejo del Pacífico es uno de los árboles más longevos del mundo. Se conocen ejemplares de más de 1.000 años.

Prácticamente todas las partes del tejo, especialmente las hojas, semillas y cortezas, contienen taxinas, componentes responsables de los efectos tóxicos. En base a esa toxicidad, los tejos se utilizaron antiguamente para envenenar la punta de las flechas o para cometer homicidios. Los veterinarios y ganaderos conocen bien la toxicidad de los tejos, ya que se traduce en la muerte instantánea de los animales que ingieren la planta, afectando principalmente a caballos y bovinos.

Los síntomas son trastornos digestivos (náuseas, vómitos, dolores abdominales), neurológicos (somnolencia, letargo), hipotensión y trastornos del ritmo cardíaco (bradicardia y arritmia ventricular), que pueden llegar a ser fatales en ausencia de una rápida intervención.

Los extractos de tejo son cardiotoxicos por el efecto de las taxinas sobre las membranas de las células miocárdicas. Al parecer, actuarían por un mecanismo basado en sus propiedades calcio-antagonistas, similares a las de otros fármacos antiarrítmicos.

DESCUBRIMIENTO DEL PACLITAXEL

Las virtudes curativas del tejo se conocen desde hace milenios. Los griegos lo utilizaban como antídoto contra las mordeduras de serpiente y como abortivo, tradición que heredaron romanos y celtas. Los árabes lo usaron por sus propiedades antiinflamatorias, diuréticas y antiespasmódicas. Sin embargo, las propiedades terapéuticas más importantes del tejo se descubrieron en 1958, cuando el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, en cooperación con el Departamento de Agricultura, subvencionó un programa de investigación cuyo objetivo era analizar 35.000 especies vegetales con la esperanza de identificar algún compuesto que permitiese luchar eficazmente contra el cáncer. En una primera selección a partir de las plantas estudiadas, los extractos de corteza de tejo mostraron actividad citotóxica frente a tumores humanos. El proceso comenzó con el fraccionamiento de los extractos y su prueba directa en ensayos guiados. El primer bioensayo utilizado para detectar actividad en las fracciones obtenidas fue un test frente a células de leucemia. Uno de los compuestos de la fracción activa resultó ser un diterpeno.

En 1966, Monroe E. Wall y Mansukh C. Wani, dos investigadores del Research Triangle Institute, de Carolina del Norte, pertenecientes a dicho programa de investigación, aíslan a partir de la corteza del tejo del Pacífico un compuesto con propiedades citotóxicas, el paclitaxel. En 1971,

Wani *et al.*, publican sus primeros resultados en el *Diario de la Sociedad Química Americana*.

Tras su aislamiento siguió un periodo de desinterés debido fundamentalmente a que su fuente natural era muy limitada. Se estima que un árbol de cien años produce 3 kg de corteza, que proporcionan 300 mg (0.01 %) de paclitaxel. Incluso optimizando el proceso de extracción, la producción de 1 kg de paclitaxel precisaría aproximadamente 7 toneladas de cortezas de tejo, por lo que es inviable intentar una producción industrial de esta molécula, sin acabar con la especie, ya que el descortezado implica la muerte del árbol. Este hecho, unido a la dificultad de su purificación y a su complicada formulación farmacéutica, fueron las razones por las cuales su comercialización no se llevó a cabo hasta veinte años después. El paclitaxel atravesó pues un largo camino para llegar a convertirse en uno de los productos más cotizados en el mercado de los fármacos anticancerígenos. Así las cosas, fue aprobado para su comercialización por la Food and Drug Administration en 1993. Sin embargo la escasez del producto continuaba siendo un problema importante.

Las propiedades terapéuticas más importantes del tejo se descubrieron en 1958.

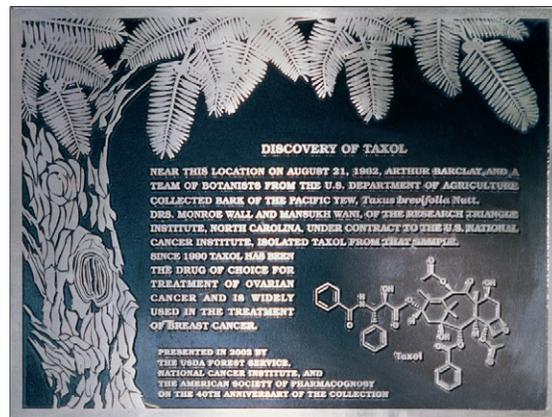


Figura 4 | Placa situada en la Wis Wis Campground, Gifford Pinchot National Forest, cerca de Packwood, WA, localización exacta donde se produjo la recolección de corteza de *Taxus brevifolia* Nutt., a partir de la cual se aisló el taxol.

El gran interés farmacológico que generó el paclitaxel en Estados Unidos fue la causa de diversos programas de repoblación y también de campañas por parte de grupos conservacionistas con el objetivo de regular y limitar los aprovechamientos desproporcionados que se iniciaron en sus masas naturales.

Posteriormente, la investigación se dirigió hacia la determinación de la eficacia del paclitaxel y de su mecanismo de acción, así como a buscar métodos alternativos, económicos y capaces de asegurar una producción óptima del mismo.

OTRAS FUENTES DE OBTENCIÓN DE PACLITAXEL

Una de las vías alternativas para la obtención de paclitaxel fue la búsqueda de especies emparentadas del género *Taxus*. Un estudio sistemático de este género ha llevado a la selección y cultivo de especies cuyas hojas podrían constituir una fuente explotable y renovable de paclitaxel; en el caso de *Taxus media*, híbrido de *T. baccata* y *T. cuspidata*, el contenido en taxanos de las hojas sobrepasa el 0.1% y el de paclitaxel puede alcanzar el 0.06%.

Otra vía de acceso al paclitaxel la constituyen las hojas del tejo europeo, *Taxus baccata* L. Esta especie, así como variedades cultivadas de otras especies de *Taxus*, contiene en sus hojas 10-desacetil-baccatina III, un diterpeno cuya estructura química puede ser modificada hasta la obtención de paclitaxel. El proceso de semisíntesis consiste en la acetilación del grupo hidroxilo del C-10 y esterificación del grupo hidroxilo del C-13 de la 10-desacetil-baccatina III con un resto N-benzoil-3-fenilisoserina (Figura 5).

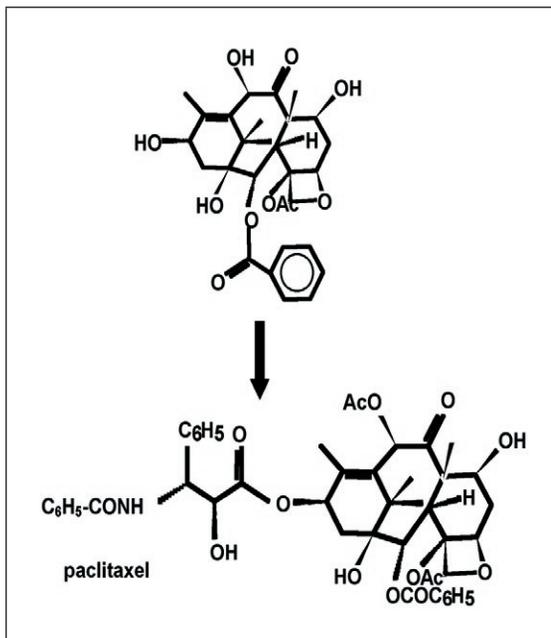


Figura 5 | Estructuras de 10-desacetil-baccatina-III y paclitaxel

En la actualidad, el paclitaxel se obtiene a partir de las hojas de *Taxus brevifolia*, que si bien proporcionan menor cantidad de principio activo que la corteza, su recolección no supone una amenaza para la especie.

Otro fármaco antineoplásico del grupo de los taxanos es el docetaxel (Taxotere®), un derivado semisintético del paclitaxel, más potente que éste. Sus indicaciones principales son las mismas que las de paclitaxel; sin embargo parece ser que su acción está más dirigida hacia el cáncer de ma-

ma debido a una distribución más selectiva por la presencia de un grupo tert-butoxicarbonilo en su estructura.

En 1994, Kyriacos C. Nicolaou, bioquímico investigador de la Universidad de California-San Diego, pasó a la historia de la medicina al conseguir sintetizar paclitaxel; sin embargo el proceso resulta demasiado complicado y costoso como para constituir la fuente comercial de este fármaco.

Este investigador, cuyas aportaciones han contribuido al hallazgo de otros fármacos antineoplásicos, define la síntesis total en química orgánica como *un proceso que parte de las sustancias que se hallan en la naturaleza y llegan al laboratorio*. Considera además, que la síntesis que conduce a la obtención de nuevos medicamentos es un *arte comparable a la arquitectura, la pintura o la escultura*.

Pero además de estos métodos de obtención de paclitaxel, se han ensayado rutas biosintéticas alternativas a partir de hongos microscópicos. Un programa exhaustivo de investigación sobre hongos endófitos (que se encuentran en el interior de la planta), aislados de los árboles productores del paclitaxel, condujo al aislamiento de varios géneros de hongos que lo sintetizan. Uno de estos hongos es *Taxomyces andreanae* (figura 6), que crece en los pliegues de la corteza del tejo y que es capaz de sintetizar paclitaxel en cultivo. Otro de los hongos aislados es *Pestalotiopsis microspora*, obtenido de la corteza de *Taxus wallichiana*, que produce niveles de paclitaxel mucho más significativos, especialmente cuando se incorporan al medio de crecimiento inhibidores de la síntesis de esteroides, cambiando así el flujo de carbono del ergosterol al paclitaxel, proporcionando de esta manera una vía alternativa de este último.

Estos procesos, adecuadamente optimizados podrían constituir en un futuro la base para la producción comercial de paclitaxel.

Otra opción es el desarrollo de cultivos celulares a partir de muestras de tejido de *Taxus*. Los considerables adelantos de la última década en el área

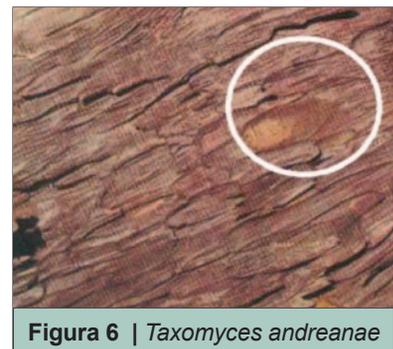


Figura 6 | *Taxomyces andreanae*

“La obtención de nuevos medicamentos es un arte comparable a la arquitectura, la pintura o la escultura” (Kyriacos C. Nicolao)

de la biotecnología vegetal molecular han dado la oportunidad de que las plantas puedan concebirse como verdaderos biorreactores para la producción de metabolitos secundarios.

El potencial del cultivo de células, tejidos u órganos vegetales en biorreactores, de manera similar a los procesos de fermentación con microorganismos, para la producción de metabolitos secundarios fue demostrado plenamente por Zenk y cols. en 1976. Sin embargo, después de más de 25 años de investigación sólo cuatro procesos se han podido establecer a nivel comercial y, entre ellos se encuentra la obtención de paclitaxel a partir de *Taxus cuspidata*.

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

El paclitaxel se administra en infusión intravenosa y está indicado en el carcinoma de ovario, en el carcinoma de mama avanzado y en el carcinoma no microcítico de pulmón. También está indicado en el tratamiento de sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA.

El paclitaxel presenta una baja solubilidad en agua, por lo que, debe ser administrado disuelto en aceite de castor polietoxilado (Cremophor EL) y etanol, lo que causa serios efectos adversos. El Cremophor EL es un surfactante que produce efectos hepatotóxicos cuando reacciona con compuestos de cloruro de polivinilo (PVC), por lo que las preparaciones deben hacerse en continente de cristal o de poliolefina. Los sistemas de infusión deben ser de polietileno, no de PVC.

Con el fin de evitar los problemas que plantea su baja solubilidad y en aras de lograr un mejor efecto en el tratamiento y menores daños innecesarios, la FDA ha aprobado recientemente una nueva formulación de paclitaxel (Abraxane®), la encapsulación en nanopartículas de albúmina. Esta formulación libera altas concentraciones del principio activo, reduciéndose considerablemente la incidencia de efectos adversos relacionados con el excipiente, en comparación con la formulación original. En los estudios clínicos realizados, esta nueva formulación se ha asociado a una menor incidencia de neutropenia grave que la inyección de paclitaxel (Taxol®, Paclitaxel Rovi EFG y Paxene EFG).

BIBLIOGRAFÍA

1. Appendino, G. "Taxol (paclitaxel) Historical and Ecological Aspects", en *Fitoterapia*. 64: 5-25 (1993)
2. Appendino, G. "The phytochemistry of the yew tree." in *Natural Product Reports* Vol. 12 N° 4, pp 349-360 (1995)
3. Bruneton, J., "Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales", 2ª edición en español, Editorial Acribia (2001)
4. Nicolaou K.C., Yang Z., Llu J.J., Ueno H., Nantermet P.G., Guy R.K., Clalborne C.F., Renaud J., Couladouros E.A., Paulvannan K and Sorensen E.J. Total síntesis of taxol. *Nature* 367:630-634 (1994)
5. Redondo Sánchez A, Sereno Moyano M y González Barón M. Terapéutica anticancerosa. En *Avances en Farmacología y Farmacoterapia*. Módulo V. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2004).
6. Vanisree Mulabagal and Hsin-Sheng Tsay. Plant cell cultures –An alternative and efficient source for the production of Biologically important secondary metabolites. *International Journal of Applied Science and Engineering*, 2, 1:29-48 (2004)
7. Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. C.; Coggon, P. y Mcphail, A. T. "Plant Antitumor Agents VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*", *J. Am. Chem. Soc.* 93: 2325-2327. (1971)
8. Zenk M.H. et al., en *Plant tissue culture and its biotechnological applications*, W.E. Barz et al., Eds. Springer Verlag, Berlín (1976)



“El científico es un gestor de la incertidumbre y no un proveedor de certezas”

(FRANCISCO GARCÍA OLMEDO)

Nuevos medicamentos en España

Santiago Cuéllar

SISTEMA ENDOCRINO

TIROSINEMIA HEREDITARIA DE TIPO 1

La nitisinona (*Orfadin*®, Orphan Europe) es un medicamento “huérfano”, autorizado para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de *tirosinemia hereditaria de tipo I (TH-1)* o *tirosinemia hepatorenal, en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina*.

Se trata de una enfermedad de carácter autonómico y recesivo, provocada por la deficiencia del enzima *fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH)*, que cataliza el último paso bioquímico en el catabolismo fisiológico del aminoácido tirosina. Todo ello conduce a una acumulación de maleilacetoacetato y de fumarilacetoacetato, que son rápidamente transformados en succinilacetoacetato y succinilacetona, metabolitos mutagénicos y tóxicos directos, a los que se atribuye buena parte de la patogenia de la enfermedad. Particularmente, la succinilacetona es un potente inhibidor del enzima *profobilínogeno sintasa*, enzima implicado en la cascada bioquímica de formación de las porfirinas y del grupo Hemo. De hecho, se considera que ésta es la etiología bioquímica de las crisis neuropáticas de tipo porfiria que se observa en la mayoría de los pacientes.

La presentación clínica habitual de esta enfermedad rara es en forma de crisis hepáticas y enfermedad hepática crónica (con notable incremento del riesgo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular), generalmente acompañado de lesiones renales de gravedad diversa y crisis neurológicas (neuropatía periférica).

En la población mundial se estima una frecuencia de la enfermedad de 1/100.000, aunque se han registrado frecuencias notablemente superiores en los países nórdicos europeos y en la región de Saguenay Lac Saint Jean, en Québec (Canadá), donde la incidencia llega a ser de 1/1.800 recién nacidos.

La nitisinona es un antiguo herbicida que ha sido reconvertido en medicamento, como consecuencia de la observación experimental en animales de un efecto inhibitor reversible del enzima *4-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa (HPPD)*, implicado en el catabolismo fisiológico del aminoácido tirosina. El bloqueo de este enzima impide la acumulación de catabolitos tóxicos característica de la tirosinemia hereditaria tipo 1.

La nitisinona normaliza el metabolismo porfirínico y reduce la excreción urinaria de succinilacetona hasta su práctica desaparición. El fármaco es capaz de incrementar significativamente la supervivencia de los pacientes en todos los grupos de edad, en grado diverso según la edad de diagnóstico y de inicio del tratamiento, en relación a los registros históricos de pacientes tratadas exclusivamente con medidas dietéticas. Igualmente, reduce significativamente la necesidad de trasplante hepático debido a insuficiencia hepática, así como el riesgo de cáncer hepatocelular. Finalmente, el tratamiento previene de forma prácticamente completa la aparición de crisis neuropáticas de tipo porfiria.

El tratamiento con nitisinona requiere mantener una dieta restrictiva en tirosina y fenilalanina (precursor fisiológico de tirosina), ya que el tratamiento farmacológico incrementa por sí mismo los niveles de tirosina y podría conducir al desarrollo de toxicidad ocular, asociado a la formación de cristales de

La nitisinona está indicada en pacientes con tirosinemia hereditaria de tipo I (TH-1) o tirosinemia hepatorenal, en combinación con una dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina.

Santiago Cuéllar
Santiago Cuéllar
Director del Departamento
Técnico del Consejo General de
Farmacéuticos.
C/Villanueva, 11 . Madrid
correo electrónico:
scuellar@redfarma.org

Obviamente, el desarrollo clínico del medicamento ha estado sujeto a las principales limitaciones características de cualquier tratamiento de una enfermedad rara. Sin embargo, la casuística acumulada y sistematizada permite establecer con cierto grado de certidumbre una sustancial superioridad sobre los resultados obtenidos con terapia exclusivamente dietética (restricción de tirosina y fenilalanina) en registros históricos previos. Por otro lado, su toxicidad es moderada y puede ser fácilmente prevenida con el control de la tirosinemia en los pacientes.

Así pues, se trata de un nuevo medicamento que viene a cubrir la ausencia de terapias farmacológicas, sino incluso de cualquier tipo de terapia, con mejoras sustanciales en la supervivencia de los pacientes, la necesidad de trasplante hepático, y la práctica desaparición de las crisis neuropáticas que afectan frecuentemente a estos pacientes y reducen notablemente su calidad de vida.

SISTEMA NERVIOSO

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La rasagilina (Azilect®, Teva) es un agente antiparkinsoniano, autorizado para el *tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.*

La rasagilina actúa inhibiendo de forma selectiva e irreversible la *monoamino oxidasa B* (MAO B), que es la responsable de aproximadamente el 80% de la degradación cerebral de dopamina. Está estrechamente relacionada tanto química como farmacológicamente con la selegilina, comercializada desde 1989 en España.

Tanto en monoterapia como en asociación a levodopa, la rasagilina ha mostrado ser significativamente superior al placebo. La dosis de 1 mg/24 h es mejor tolerada y produce resultados terapéuticos iguales o incluso superiores a la de 2 mg/24 h, y es claramente superior a la de 0,5 mg/24 h.

La rasagilina mejora en 4,20 puntos el índice UPDRS¹ (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) en los pacientes parkinsonianos no tratados con levodopa, en relación a los tratados con placebo. También mejora de forma significativa los índices relativos a la calidad de vida. No obstante, en relación a los resultados obtenidos con otros agentes antiparkinsonianos (especialmente, los dopaminérgicos) en estas mismas circunstancias, esta mejora parece más bien pequeña. Datos comparativos en paralelo parecen sugerir un efecto comparable con el de su antecesor farmacológico, la selegilina. En cualquier caso, la no disponibilidad de estudios directamente comparativos impiden una valoración más rigurosa.

Los datos clínicos relativos al uso de rasagilina en tratamientos aditivos a la levodopa son probablemente más sugerentes que los correspondientes a la monoterapia. En este sentido, han demostrado que el fármaco es capaz de actuar eficazmente sobre las fluctuaciones motrices presentes en los pacientes, reduciendo una media de 1 h día de los periodos "off", de inmovilidad o de mayor gravedad de otros síntomas parkinsonianos, en más del 50% de los pacientes, incrementando la duración de los periodos "on".

En esta indicación, la rasagilina produce efectos perfectamente equiparables a los obtenidos con entacapona. Este último es un inhibidor selectivo de la *catecol-O-metiltransferasa*, enzima implicado en la degradación de levodopa y dopamina a nivel periférico -sobre todo, en el primer paso hepático-, con lo que incrementan los niveles plasmáticos de levodopa.

En relación con el placebo, rasagilina y entacapona reducen alrededor de 0,8 h la duración media diaria de los periodos "off", lo cual es relevante clínicamente, alcanzando cifras de al menos 1,5 horas en el 40% de los pacientes y de 2 h en el 30%, de forma similar con ambos medicamentos.

En dosis terapéuticas, rasagilina es bien tolerada por los pacientes y no presenta efectos adversos específicos. En monoterapia, los eventos adversos más comunes son cefalea y un síndrome de tipo gripal (malestar, fiebre, dolor articular), generalmente leves. También se han observado dispepsia y cuadros depresivos, cuya causalidad es difícil de establecer, considerando el propio perfil comorbilidad que presenta la enfermedad de Parkinson.

En tratamientos combinados con levodopa, el perfil toxicológico es superponible con el de otros agentes dopaminérgicos, predominando la incidencia de discinesia, hipotensión postural y vómitos. En torno a un 4% de los pacientes experimentan pérdida de peso, cuyo origen posiblemente sea la interrelación entre el tratamiento dopaminérgico y la propia enfermedad de Parkinson.

En definitiva, un nuevo agente antiparkinsoniano de la familia de los dopaminérgicos y, en concreto, de los inhibidores selectivos de la MAO B, que ya tenía un representante comercializado desde hace más de quince años (selegilina) y cuyos perfiles son claramente superponibles, sin que se aprecia nin-

La Rasagilina es un agente antiparkinsoniano, autorizado para el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson en monoterapia (sin levodopa) o en terapia coadyuvante (con levodopa) en pacientes al final de las fluctuaciones de la dosis.

gún elemento que sugiera una superioridad sobre selegilina. Por otro lado, la comparación directa con entacapona parece indicar eficacia y seguridad de uso equiparables. Tampoco parecen existir diferencias notables en la capacidad de interactuar con alimentos y bebidas ricas en tiramina (con riesgo cuadros hipertensivos graves), con relación a la selegilina². A dosis terapéuticas, ambos fármacos son relativamente seguros en este sentido, frente a lo que ocurría con los antiguos IMAO inespecíficos.

EPILEPSIA

La zonisamida (Zonegran®, Eisai) es un fármaco antiepiléptico, autorizado para *el tratamiento concomitante en pacientes adultos con convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria*.

Actúa básicamente bloqueando los canales de sodio y de calcio sensibles al voltaje, lo que se asocia a una desincronización de la descarga neural epileptógena, así como a la reducción de la intensidad de ésta. También tiene un efecto modulador sobre la inhibición neural mediada por GABA. Igualmente, se ha descrito un débil efecto inhibitorio de la *anhidrasa carbónica* y, aunque esto último no parece colaborar sustancialmente en la acción antiepiléptica, sí podría ser responsable de la aparición de algunos efectos colaterales (reducción de peso y urolitiasis, fundamentalmente).

El fármaco ha demostrado ser estadísticamente superior al placebo en estudios clínicos controlados y doblemente ciegos. La dosis eficaz parece situarse entre 300 y 500 mg/día, aunque la diferencia entre la dosis de 300 mg y el placebo no es estadísticamente significativa para algunos parámetros clínicos. Esto último ha sido achacado a ciertos condicionantes metodológicos, más que a la ausencia de efectos farmacológicos objetivos. La dosis de 500 mg/día de zonisamida ha demostrado ser estadísticamente superior al placebo en todos los casos, con porcentajes de respondedores en torno al 50%, frente a solo un 20% con placebo.

Lamentablemente, no se dispone de estudios directamente comparativos con otros antiepilépticos, aunque debe indicarse que los estudios clínicos controlados con placebo fueron realizados en pacientes con epilepsia parcial que presentaban algún grado de refractoriedad a los tratamientos convencionales.

Su mecanismo de acción es complejo, como el de casi todos los antiepilépticos, aunque parece que el perfil farmacológico se aproxima bastante al de la fenitoína, topiramato, fenobarbital, etc., consecuencia principalmente del bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje.

En cuanto a su perfil toxicológico es superponible con el de los antiepilépticos convencionales.

Su farmacocinética es relativamente sencilla y presenta un perfil satisfactorio para su uso por vía oral. Su potencial de interactuar con otros medicamentos, especialmente con otros antiepilépticos, es limitado lo que siempre es deseable en un medicamento destinado ser utilizado en terapias de combinación.

En definitiva, se trata de un nuevo agente antiepiléptico, que amplía el arsenal disponible para el tratamiento de los cuadros de epilepsia parcial, con o sin generalización secundaria. Aunque no parece que el nuevo fármaco presente características especiales con relación al arsenal terapéutico actual, cualquier novedad que sea capaz de resolver, aunque sea parcialmente, los cuadros refractarios a otras terapias siempre tiene valor.

DEPRESIÓN

La *duloxetina* (Cymbalta®, Lilly; Xeristar®, Boehringer Ingelheim) es un fármaco antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y de noradrenalina en la hendidura sináptica interneuronal, incrementando la concentración sináptica de ambos neurotransmisores y, consecuentemente, la activación de las correspondientes vías neurales. También produce un leve efecto inhibitorio de la recaptación de dopamina. Ha sido autorizada para el *tratamiento de cuadros de depresión mayor*.

Carece prácticamente de efectos sobre receptores pre- o postsinápticos de histamina, acetilcolina, dopamina o noradrenalina. Está estrechamente relacionado, tanto química como farmacológicamente, con otros antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y muy especialmente con la *venlafaxina*.

Su eficacia antidepresiva ha quedado confirmada en ensayos clínicos controlados tanto con placebo como con comparadores activos, como la *paroxetina*, frente a la que ha demostrado estadísticamente no ser inferior.

Se incorpora al grupo de los *inhibidores no selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina* (IR-

La zonisamida es un fármaco antiepiléptico, autorizado para el tratamiento concomitante en pacientes adultos con convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria.

La duloxetina es un fármaco antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y de noradrenalina en la hendidura sináptica interneuronal.

NS). A este grupo pertenece la venlafaxina, con la que guarda notables similitudes farmacológicas y toxicológicas, como ya se ha indicado. No obstante, hay una notable similitud también con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, etc).

Toxicológicamente, presenta un perfil perfectamente superponible con el de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, con predominio de los efectos digestivos y neurológicos, generalmente de carácter leve y transitorio. No obstante, la incidencia de náuseas al principio del tratamiento es apreciable, en la misma línea que la fluoxetina pero algo por encima de la de otros antidepresivos del grupo.

Tras la realización de varios meta-análisis con ensayos clínicos realizados con los llamados antidepresivos de "segunda generación", no se han podido establecer diferencias sustanciales entre ninguno de ellos. En esta corriente cabe incluir a la duloxetina, que no parece aportar ninguna innovación sustancial a este amplio arsenal de medicamentos antidepresivos.

NOTAS A PIE DE PÁGINA:

1. La UPDRS es una escala formada por 44 elementos, divididos en tres categorías: función mental, actividad cotidiana y examen neurológico (motriz) del paciente. Cada elemento es puntuado de 0 a -4, lo que determina un rango de valores para la UPDRS desde 0 (completamente sano) a -176 (máximo grado de padecimiento de la enfermedad).
2. Este es un riesgo característico de todos los IMAO, aunque especialmente relevante en los IMAO no específicos. En los inhibidores selectivos de la MAO B el riesgo es bajo con dosis terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA:

Nitisona

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Orfadin. EMEA/H/C/555. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 2 de enero de 2006).
2. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inher Metab Dis.* 2003; 26(1): 13-6.
3. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis.* 2000; 4(4): 805-14.
4. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inher Metab Dis.* 1998; 21(5): 507-17.
5. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr.* 1995; 7(6): 726-32.
6. Lock EA, Ellis MK, Gaskin P, Robinson M, et al. From toxicological problem to therapeutic use: the discovery of the mode of action of 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC), its toxicology and development as a drug. *J Inher Metab Dis.* 1998; 21(5): 498-506.
7. Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med.* 1996; 19(5): 311-6.
8. Pitkanen ST, Salo MK, Heikinheimo M. Hereditary tyrosinaemia type I: from basics to progress in treatment. *Ann Med.* 2000; 32(8): 530-8.

Rasagilina

1. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Azilect. EMEA/H/C/574. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 21 de noviembre de 2005).
2. Johnston TH, Brotchie JM. Drugs in development for Parkinson's disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5(7): 720-6.
3. Mandel S, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005; 48(2): 379-87.
4. Olanow CW, Jankovic J. Neuroprotective therapy in Parkinson's disease and motor complications: a search for a pathogenesis-targeted, disease-modifying strategy. *Mov Disord.* 2005; 20 Suppl 11: S3-10.
5. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005; 62(2): 241-8.
6. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson

disease. *Arch Neurol.* 2004; 61(4): 561-6.

7. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002; 59(12): 1937-43.
8. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, et al; Rasagiline Study Group. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23(6): 324-30.
9. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005; 365(9463): 947-54.
10. Siddiqui MA, Plosker GL. Rasagiline. *Drugs Aging.* 2005; 22(1): 83-91; discussion 93-4.
11. Stern MB, Marek KL, Friedman J, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2004; 19(8): 916-23.
12. Thebault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(10): 1295-305.

Zonisamida

1. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2005; 46(1): 31-41.
2. Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure.* 2004; 13 Suppl 1: S66-70.
3. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Zonegran. EMEA/H/C/577. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 2 de enero de 2006).
4. Iinuma K, Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey. *Seizure.* 2004; 13 Suppl 1: S34-9.
5. Frampton JE, Scott LJ. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. *CNS Drugs.* 2005; 19(4): 347-67.
6. Marmarou A, Pellcock JM. Zonisamide: physician and patient experiences. *Epilepsy Res.* 2005; 64(1-2): 63-9.
7. Masuda Y, Ishizaki M, Shimizu M. Zonisamide: pharmacological and clinical efficacy in epilepsy. *CNS*

Drug Rev. 1998; 4: 341-60.

8. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2004; 45(6): 610-7.
9. Yamauchi T, Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience. *Seizure.* 2004; 13 Suppl 1: S41-8.

Duloxetina

1. Barkin RL, Barkin S. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am J Ther.* 2005; 12(5): 431-8.
2. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al. Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatr Res.* 2005; 39(2): 161-72.
3. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics.* 2005; 46(4): 345-54.
4. Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Xeristar. EMEA/H/C/573. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (visitada el 2 de enero de 2006).
5. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004; 14(6): 457-70.
6. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24(4): 389-99.
7. Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, et al. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther.* 2004; 26(9): 1446-55.
8. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med.* 2005; 143(6): 415-26.
9. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol.* 2005; 20(5): 327-41.
10. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005; 10(9): 732-47.

Información sobre seguridad del Telitromicina (KETEC®)

Recogemos en esta sección una nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos, publicada el 30 de enero de 2006 .

El pasado 20 de enero, la versión online de la revista *Annals of Internal Medicine* publicaba un artículo en el que se describían tres casos de daño hepático grave asociados a la administración de telitromicina¹. Posteriormente, el día 30 de enero la EMEA ha publicado una nota de prensa y un documento de preguntas y respuestas a este respecto en su página web (www.emea.eu.int).

La EMEA, a través del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y de su Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (CHMP-PhVWP) ha revisado los datos disponibles sobre reacciones hepáticas procedentes de ensayos clínicos, estudios postautorización y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de telitromicina. Las conclusiones de la revisión realizada por el CHMP, previa a la evaluación global del balance beneficio/riesgo de telitromicina, han sido las siguientes:

- Se han notificado casos de hepatitis aguda, incluyendo fallo hepático, algunos con desenlace fatal, en pacientes en tratamiento con telitromicina.
- Los casos comunicados de reacciones graves, se iniciaron durante el tratamiento o inmediatamente después de que este finalizase.
- La EMEA ha solicitado al laboratorio Titular de la Autorización de Comercialización, la actualización de la información del producto con objeto de reforzar la información para profesionales sanitarios y pacientes sobre las posibles reacciones adversas hepáticas, incluyendo advertencias más específicas a este respecto.
- Mientras se actualiza la ficha técnica y el prospecto de Ketec® y se determina si deben tomarse otras medidas adicionales, se recomienda precaución a los médicos prescriptores en el uso de telitromicina en pacientes con alteraciones hepáticas.
- También se recomienda informar a los pacientes que deben suspender el tratamiento y contactar con su médico en el caso de que se

presenten síntomas de enfermedad hepática (pérdida de apetito, ictericia, coloración oscura de la orina, picores o abdomen doloroso).

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los médicos prescriptores utilizar con precaución telitromicina en pacientes con enfermedad hepática, vigilar la aparición de sintomatología representativa de alteración hepática e informar a los pacientes adecuadamente sobre la misma. En caso de existir cualquier nueva información relevante o de que se adopten nuevas medidas reguladoras, la AEMPS informará sobre ello a los profesionales sanitarios.

Para una información más detallada de las condiciones de uso autorizadas, contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas de telitromicina, se puede consultar la ficha técnica de Ketec® a través de la página web de la AEMPS (<http://www.agemed.es/aplicaciones/home.htm>) o de la EMEA (www.emea.eu.int).

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>)

REFERENCIAS

1. Kimberly D. Clay, MD, MPH; John S. Hanson, MD; et al.. Severe Hepatotoxicity of Telithromycin: Three Case Reports and Literature Review . *Annals of Internal Medicine* on line: <http://www.acponline.org/journals/annals/hepatotoxicity.htm>
2. EMEA statement on the safety of Ketec (telithromycin) <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/2938606en.pdf>

Síndrome coronario agudo en paciente que interrumpe tratamiento antiagregante con aspirina.

José A. González Correa, Esther Martín Auriolos, María Monsalud Arrebola Ramírez, José Pedro de la Cruz Cortés.

Aunque el significado clínico de la retirada del tratamiento antiagregante con aspirina debe ser evaluado mediante estudios clínicos prospectivos, las evidencias con las que contamos actualmente orientan hacia una mayor concienciación de los facultativos y, a su vez, una reeducación de los pacientes en lo concerniente a terapéutica antiagregante.

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 62 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar presión precordial en reposo en las últimas 3 semanas. Aunque el episodio que le obliga a acudir a urgencias es más doloroso, comenzó 2 h antes y lo define como un dolor opresivo que se irradia hacia abajo por la cara interna del brazo izquierdo, acompañado de náuseas y diaforesis. Tiene antecedentes de cardiopatía isquémica hace 3 años, en tratamiento con aspirina, e hipertensión arterial en tratamiento con enalapril e hidroclorotiazida. Hace 21 días fue operado de una hernia inguinal, motivo por el cual se le recomendó no tomar aspirina durante 10 días previos a la intervención.

La operación quirúrgica transcurrió sin incidencias, ni sangrado ni infecciones. Realizó movilización a las 24 h de la intervención, siendo dado de alta hospitalaria, con la recomendación de acudir al centro de salud para que su médico de familia le repautara el tratamiento. Acudió, a su médico con 3 días de demora, ya que se encontraba resfriado.

Bebedor social y exfumador desde hace 3 años de 40 cigarrillos/día.

Antecedentes familiares sin interés.

Exploración física: Temperatura 37°C, 92 ppm y 22 respiraciones min, presión arterial 140/95. Estado general: diaforético y algo nervioso, colaborador y orientado. Corazón: presión venosa yugular de 3 cm por encima de las clavículas a 45°, galope S4 sin soplos. Torax: estertores en bases. Extremidades sin edemas ni signos de TVP. Neurológico: sin datos de interés.

Exploraciones complementarias: Leucocitos: 7500/ μ L, hemoglobina 14 mg/dL, hematocrito 47%, plaquetas 240000/ μ L, glucosa, creatinina, urea y electrolitos normales. Gasometría arterial (aire ambiental): pH 7.34, pCO₂, 33 mmHg, pO₂ 67 mmHg. ECG: depresión de ST de 1-2 mm sin ondas Q en las derivaciones V1 a V4, CPK: 960 UI/L, fracción MB 11%. Radiografía P-A y lateral de torax, sin alteraciones significativas salvo lesiones osteoarticulares degenerativas.

El paciente permanece en observación con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA). No se realiza fibrinólisis, permaneciendo estable. A las 24 h cursa ingreso en el Servicio de Cardiología para finalización de estudio y presentación del caso en sesión clínica de hemodinámica.

DISCUSIÓN

Los pacientes que han sufrido infarto de miocardio presentan un porcentaje de aproximadamente 10-15% de sufrir un segundo evento. Entre las causas que favorecen la aparición de este segundo evento destaca el inadecuado control de los factores de riesgo cardiovascular evitables. Sin embargo, una de las causas que no debe olvidarse es el incumplimiento de la terapéutica antiagregante prescrita o la resistencia a esta, principalmente evidente con AAS y en menor medida con clopidogrel.

El porcentaje de pacientes que presentan resistencia a las aspirina puede llegar a ser alto, los datos actuales apuntan entre un 8-45% de pacientes con resistencia (no respuesta antiagregante) a la aspirina (1).

Habitualmente la cirugía figura entre las princi-

José A. González Correa
Dpto. de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga.
c.e.: correa@uma.es

Esther Martín Auriolos
Centro de Salud "Miraflores"
Distrito Sanitario Málaga.

María Monsalud Arrebola Ramírez
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Comarcal de Vélez-Málaga.

José Pedro de la Cruz Cortés
Laboratorio de Investigaciones
Antitrombóticas e Isquemia
Tisular (LIAIT).
Dpto. de Farmacología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.

pales causas de supresión del tratamiento antiagregante, en muchos casos sin una justificación clara. Este hecho condiciona una especial vigilancia de los pacientes tras el postoperatorio y posterior alta. Es importante que el paciente reciba la información adecuada sobre la reinstauración de la pauta antiagregante, valorando la importancia de la correcta administración independientemente de las instrucciones que recibirá de su médico de familia.

Como comentábamos anteriormente, el cese del tratamiento antiagregante con aspirina previo a una intervención quirúrgica es una pauta habitual, cuya finalidad estriba en disminuir la incidencia de hemorragia durante la cirugía (2). En este sentido, se han evidenciado eventos coronarios, cerebrales y arteriopatía isquémica en extremidades relacionadas con la discontinuación del tratamiento con aspirina. El tiempo de aparición del evento varía en función de su localización, estableciéndose los siguientes rangos: 3-15 días para eventos coronarios, 2-56 días en isquemia cerebral y 7-60 días en arteriopatía isquémica periférica (3, 4, 5).

Independientemente de la retirada del tratamiento antiagregante en pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, un 5% de los pacientes admite haber abandonado el tratamiento antiagregante dentro de las 3 semanas anteriores al ingreso hospitalario tras un evento coronario(1).

Recientemente se ha publicado una serie de 1236 pacientes que presentaron síndrome coronario agudo, observándose que del total de pacientes hospitalizados por eventos coronarios, un 4% correspondía a pacientes que habían dejado de tomar AAS, ascendiendo esta cifra hasta un 13% en patología recurrente(6).

Aunque el significado clínico de la retirada del tratamiento antiagregante con aspirina debe ser evaluado mediante estudios clínicos prospectivos, las evidencias con las que contamos actualmente orientan hacia una mayor concienciación de los facultativos y, a su vez, una reeducación de los pacientes en lo concerniente a terapéutica antiagregante.

En el caso que se reseña, es obvio comprobar que la falta de comunicación explícita sobre la terapéutica antiagregante tras el alta en cirugía ha podido ser causa de la aparición del segundo evento cardiovascular en el paciente. En relación a este punto es importante hacer constar que el paciente ha permanecido aproximadamente 3 semanas sin recibir tratamiento antiagregante.

Aunque algunos autores han preconizado la utilización de una alternativa terapéutica a la discontinuación del tratamiento antiagregante con aspirina, no existe evidencia de resultados clínicos relevantes (2, 3).

Entre las alternativas propuestas se encuentra el uso de antiinflamatorios no esteroideos que bloqueen a la enzima ciclooxigenasa de forma reversible, a diferencia del ácido acetilsalicílico que lo hace de forma irreversible y por lo tanto, su efecto antiagregante es más duradero en el tiempo, de ahí que la retirada preoperatoria del fármaco sea aproximadamente de 7-10 días.

Un reciente estudio, realizado en voluntarios sanos, pone de manifiesto una reducción en la agregación plaquetaria tras el uso de ibuprofeno a dosis de 600 mg/8 h, observándose una normalización de la función plaquetaria a las 24 h de la administración de la última dosis (6). Nuestro grupo de investigación ha evidenciado un efecto similar con dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno)(8).

La importancia del efecto observado con ibuprofeno o dexibuprofeno estriba en que en ambos casos el efecto sobre la función plaquetaria desaparece a las 24 h de la última dosis. Desde un punto de vista clínico, esto permitiría mantener la antiagregación en un paciente hasta 24 h antes de someterse a una intervención quirúrgica, en el caso en que esta última requiera la interrupción del tratamiento antiagregante, pudiendo por tanto, constituir una alternativa a la aspirina en estos casos, evidentemente durante un tiempo limitado antes de la cirugía. No obstante, estas observaciones requieren la realización de estudios clínicos, algunos de ellos ya iniciados por nuestro grupo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 251-8.
2. Samara CM, Bastien O, Forestier F, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001: summary statement. *Can J Anesth* 2002; 49: S26-S35.
3. Collet JP, Montalescot G, Blinchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361-2367.
4. Bachman DS. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? *Ann Neurol* 2002; 51: 137-8.
5. Albadalejo P, Geeraerts T, Francis F, Castier Y, Lsèche G, Marthy J. Aspirin withdrawal and acute lower limb ischemia. *Anesth Analg* 2004; 99: 440-3.
6. Ferrari F, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 456-9.
7. Goldemberg NA, Jacobson L, Manco-Johnson MJ. Duration of platelet dysfunction after a 7-day course of ibuprofen. *Ann Intern Med* 2005; 142: 506-509.
8. González Correa JA, De la Cruz JP, Guerrero A, Muñoz J, Ruiz D, Arrebola MM, Márquez E, Martín E, Sánchez de la Cuesta F. Antithrombotic profile of dexibuprophen. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25 (suppl A): 155.

¿Son eficaces los fibratos en pacientes diabéticos?

The FIELD study investigators.

Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849-61.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, 3 a 4 veces superior al de la población general, que se puede explicar en parte por la dislipemia que suelen presentar. Típicamente, la dislipemia diabética se caracteriza por un aumento de los triglicéridos, con una reducción del colesterol HDL y con cifras de colesterol LDL casi normales, aunque el número de partículas de LDL-colesterol está aumentado porque son más pequeñas y más densas que en los sujetos sin diabetes. Esta dislipemia puede ser corregida con fibratos, ya que suelen reducir un 30% los triglicéridos y un 15% el colesterol LDL y aumentar un 10-15% el colesterol HDL. Sin embargo, la mayoría de las guías clínicas recomiendan las estatinas en vez de los fibratos como hipolipemiantes de primera elección porque no existen estudios que demuestren la eficacia de estos fármacos para reducir la morbilidad cardiovascular.

El estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) se diseñó para evaluar el efecto de un fibrato, el fenofibrato, sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos. Se incluyeron 9795 pacientes de 50-75 años, con diabetes tipo 2, que no estaban tomando tratamiento hipolipemiente al inicio del estudio, y que presentaban las siguientes cifras de lípidos en plasma: colesterol total de 3 a 6,5 mmol/l (116-251 mg/dl) junto con una razón colesterol total/colesterol HDL igual o mayor de 4 o unos triglicéridos de 1 a 5 mmol/l (89-443 mg/dl). Se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento con fenofibrato 200 mg/día o placebo. El 37% de los pacientes eran mujeres, el 40% eran mayores de 65 años, el 22% (2131 pacientes) padecían enfermedad cardiovascular antes de empezar el estudio y el 56% eran hipertensos. El 26% estaban controlados solo con dieta, el 16% recibían insulina y el 68% antidiabéticos orales. La variable principal

del estudio fue la aparición de episodios coronarios, definido como muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no mortal. El seguimiento medio fue de 5 años.

Al final del estudio el mismo número de pacientes lo había abandonado en cada grupo de tratamiento (10% placebo y 11% fenofibrato), pero más pacientes del grupo de placebo (17%) que fenofibrato (8%) habían iniciado tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes, principalmente con estatinas, lo que puede reducir el efecto del tratamiento en investigación. A los 4 meses de tratamiento, el fenofibrato produjo una reducción del 11% del colesterol total, del 12% del colesterol LDL y del 29% de los triglicéridos y un aumento del 5% del colesterol HDL. También se observó un aumento del 4% de la apolipoproteína A1, del 28% de la apolipoproteína A2 y una reducción del 14% de la apolipoproteína B.

En cuanto a la variable principal, en el grupo de fenofibrato se observó una reducción del 11% de la incidencia de episodios coronarios (5.2% frente al 5.9% con placebo), aunque no alcanzó la significación estadística; al hacer ajustes estadísticos para sustraer el efecto del tratamiento concomitante con estatinas, el beneficio de fenofibrato aumenta a un 19% ($p=0.01$) y el beneficio de las estatinas sería de un 49%. El fenofibrato produjo una reducción significativa del 24% de los infartos de miocardio no mortales, pero la mortalidad de causa cardíaca aumentó un 19% y la mortalidad total un 11%, aunque no eran estadísticamente significativos (*ver tabla 1*). La mortalidad por causas no cardiovasculares fue similar en los dos grupos. También se observó una reducción estadísticamente significativa del 21% del número de pacientes que precisaron revascularización coronaria, de la progresión de la albuminuria y de los pacientes con retinopatía que fueron tratados con

Correspondencia

Francisco Abad Santos
Servicio de Farmacología
Clínica. Hospital Universitario
de La Princesa
C/Diego de León, 62 9º pl
28006 - Madrid
correo electrónico:
fabad.hlpr@salud.madrid.org

láser, pero aumentó significativamente la incidencia de pancreatitis (0.8% frente a 0.5%) y embolismo pulmonar (1.1% frente a 0.7%). No se encontraron diferencias en la incidencia de otros efectos adversos, aunque 3 pacientes presentaron rabdomiolisis con fenofibrato y 1 con placebo. No se observó ningún caso de rabdomiolisis en los pacientes tratados simultáneamente con fenofibrato y estatinas, lo que nos puede inducir a pensar que la combinación es segura.

También se hizo un análisis de subgrupos en el que se encontró que el fenofibrato solo reducía significativamente la morbilidad cardiovascular total en los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, en los menores de 65 años y en los que tenían el colesterol HDL bajo. No está claro porque no se observa ningún beneficio en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa, ya que este resultado contrasta con los hallazgos de otros estudios previos con otro fibrato (gemfibrozilo), en los que los episodios cardiovasculares se reducían en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Existen varios motivos que podrían explicar la falta de beneficio del fenofibrato sobre la morbimortalidad cardiovascular. Entre ellos debemos considerar el mayor número de pacientes que recibió tratamiento con estatinas en el grupo de fenofibrato y el escaso efecto observado sobre el colesterol HDL. Además, el tratamiento con fenofibrato produjo un aumento de la concentración de homocisteína en plasma de alrededor de 4 mmol/l y de acuerdo a los estudios epidemiológicos esto se puede asociar a un incremento de los eventos cardiovasculares del 10-20%.

En conclusión, el estudio FIELD es un estudio importante porque metodológicamente es correc-

to e incluye un gran número de pacientes, pero no va a modificar las recomendaciones actuales de tratamiento hipolipemiante en pacientes diabéticos. El principal resultado es que el tratamiento con fenofibrato puede reducir la incidencia de episodios coronarios y de complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía), pero no se ha demostrado una reducción de la mortalidad, a diferencia del tratamiento con estatinas que ha demostrado claramente la reducción de la morbimortalidad tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Esta mayor eficacia de las estatinas se puede explicar por la mayor reducción del colesterol LDL (20-35% con estatinas frente a solo 13% con fenofibrato) y a otros efectos anti-inflamatorios y anti-aterógenos que se han descrito con las estatinas. Es posible que el mayor número de pacientes tratados con estatinas en el grupo de fenofibrato haya enmascarado el beneficio del fibrato, pero parece poco probable que éste pueda ser muy grande. Por el contrario, en diversos estudios y meta-análisis se ha demostrado que las estatinas son muy eficaces en este tipo de pacientes: por cada reducción de 38 mg/dl del colesterol LDL disminuye un 23% la incidencia de infarto de miocardio o muerte coronaria y un 17% la incidencia de ictus. Por lo tanto, las estatinas continúan siendo los fármacos hipolipemiantes de primera elección en los pacientes diabéticos. Es posible que la asociación de estatinas y fibratos sea más eficaz que las estatinas solas, pero no se puede recomendar mientras no existan estudios que los demuestren, como el estudio ACCORD que ya está en marcha y estará terminado para el año 2010.

Francisco ABAD SANTOS

Tabla 1 Incidencia de las variables analizadas al final del seguimiento.				
Variables de eficacia	Placebo (n= 4900)	Fenofibrato (n= 4895)	Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)	p
Episodios coronarios (variable principal)	5.9%	5.2%	0.89 (0.75 - 1.05)	0.16
Mortalidad de causa coronaria	1.9%	2.2%	1.19(0.90 - 1.57)	0.22
Infarto de miocardio no mortal	4.2%	3.2%	0.76 (0.62 - 0.94)	0.010
Mortalidad total	6.6%	7.3%	1.11 (0.95 - 1.29)	0.18
Ictus mortal o no mortal	3.6%	3.3%	0.90 (0.73 - 1.12)	0.36
Revascularización coronaria	7.4%	5.9%	0.79 (0.68 - 0.93)	0.003
Progresión a albuminuria	11.0%	9.5%	0.86	0.002
Laserterapia por retinopatía	5.2%	3.6%	0.69	0.0003

Historia de la Farmacología en la Universidad Española

El Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago (USC)

José M^a Calleja Suárez

Hace ya unos cuantos meses, demasiados, que nuestro admirado amigo y director Profesor Antonio G. García me pidió que escribiera un artículo histórico desde una óptica personal sobre la Farmacología en la Universidad de Santiago de Compostela, y sin que sirva de disculpa de mi retraso, intencionadamente quise que pasara un cierto tiempo para separarlo del magnífico trabajo realizado por el Profesor Belmonte, sobre la figura del Profesor Novo Campelo, sin ninguna duda, la figura más representativa de la Farmacología de esta Universidad y que fue publicado por esta revista en marzo del 2004. Ahora, de cara a septiembre del 2006, en que Santiago va a ser la sede de XXVIII Congreso de la SEF es una excelente ocasión para esbozar un poco nuestros orígenes.

Al objeto de poder ordenar los acontecimientos, yo creo que la creación de los departamentos LRU, marca un antes y un después en la vida de la farmacología en la Universidad santiagouesa.

Desde sus orígenes, la Farmacología en las diversas acepciones que se le atribuyen en la actualidad, fue cultivada en las facultades de Medicina y Farmacia.

Aunque el origen de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela se remonta al año 1649, las primeras referencias a nuestra disciplina se contemplan en el plan de estudios de 1807 en el que aparece como una asignatura independiente con la denominación de Terapéutica General y Materia Médica que posteriormente pasó a denominarse Terapéutica, Materia Médica y Arte de Recetar, siendo el

profesor Fernández Mariño, primer catedrático de esta nueva disciplina que culmina en 1930, siendo el profesor Novo Campelo titular de la misma, cuando pasa a denominarse Farmacología Experimental y Terapéutica, cambiando, no solo de denominación sino también de orientación, para llegar al actual de Farmacología. De este periodo, el departamento guarda una colección de drogas vegetales, así como los viejos quimógrafos, manómetros de mercurio etc. reliquias del trabajo pasado.

En Farmacia, desde su creación como Facultad en 1857, a través de las disciplinas Materia Farmacéutica animal y mineral y Materia Farmacéutica vegetal que impartía D. Antonio Mallo Sánchez en 1860, primer catedrático de la asignatura. Con el tiempo, la Materia Farmacéutica animal y mineral desaparece, por la escasa importancia de las materias primas de esa naturaleza utilizadas en la elaboración de medicamentos y la Materia Farmacéutica vegetal pasó a denominarse Farmacognosia, donde se incluía un pequeño capítulo de drogas de origen animal. El siguiente escalón, fue la incorporación en 1965 de la Farmacodinamia. La denominación de Farmacodinamia se hace siguiendo el modelo de las Facultades de Farmacia de Francia, que incluían el nombre de Farmacodinamia, creo que más por motivos estratégicos que conceptuales, ya que tanto en Francia como en España, en las facultades de Medicina ya figuraba la Farmacología. Hasta entonces, los conocimientos de farmacología se impartían fragmentados en diversas disciplinas; principalmente en Fisiología Animal, Farmacognosia y Farmacia Galénica. En 1965 nace asociada a Farmacogno-



José M^a Calleja Suárez
Catedrático de Farmacología
Facultad de Farmacia.
Universidad de Santiago de
Compostela (USC)

Eran épocas en las que las Facultades y las Cátedras eran islas dentro de la Universidad y las relaciones e interconexiones científicas no existían.

sia, en una asignatura Farmacognosia y Farmacodinamia, para posteriormente adquirir identidad propia y finalizar ya como farmacología.

De toda esta época, hoy se conservan en la facultad de farmacia, una buena colección de drogas vegetales, abundantes preparaciones de cortes histológicos de vegetales y numerosas fotografías de preparaciones histológicas, en las que el soporte de la película fotográfica es una placa de vidrio. Ello nos da una idea de la principal dedicación de los titulares de la cátedra: identificación precisa del material y detección de posibles falsificaciones.

Eran épocas en las que las Facultades y las Cátedras eran islas dentro de la Universidad. Las relaciones e interconexiones científicas no existían, no solo a nivel internacional o nacional, sino a nivel local, donde existían las filias o las fobias personales, según los casos, propias de ciudades pequeñas.

Hay un hecho común para las dos facultades. La Universidad de Santiago de Compostela siempre se lamentó de ser una Universidad periférica, que servía de trampolín para alcanzar la Cátedra y después el ya Catedrático, en la primera ocasión que se le presenta, retornaba a sus orígenes con la consiguiente pérdida de continuidad de la labor docente e investigadora. Si eso fue verdad en muchas ocasiones, no lo fue en absoluto en Farmacología. Tanto en Farmacia como en Medicina, a lo largo de todo el siglo pasado, se mantuvo la ocupación de las Cátedras, con muy escasos movimientos. En Medicina los Profesores Novo Campelo (1910-1948); Bayo y Bayo (1949-1955), que en 1955, el Ministerio de Educación Nacional autoriza la permuta entre los catedráticos de Farmacología de las Facultades de Medicina de Santiago y de Salamanca, por lo que desde 1956 hasta su jubilación en 1977, la cátedra fue ocupada por el profesor Villarino Ulloa al que sucedió el profesor Belmonte hasta su jubilación en septiembre del 2000, permaneciendo vacante al no haber tomado posesión de la misma, por motivos personales, el profesor Pazos Carro.

En Farmacia los profesores Eleicegui López (1898-1941); Gómez-Serranillos Fernández (1942-1967) y el que escribe este artículo desde 1977 y ya en las postrimerías del siglo, cuando desaparece el concepto de Cátedra única, acompañado por los Profesores Cadavid Torres y Orallo Cambeiro. Esta estabilidad, supone una responsabilidad añadida para los que la mantuvimos y, espero que la historia sepa juzgarnos con benevolencia.

El Departamento de Farmacología, en su versión actual, tiene sus orígenes en el año 1986, ya que con motivo del desarrollo de la LRU se procede a la organización de los saberes en Áreas de Conocimiento y en el establecimiento de nuevos Departamentos. En los prolegómenos sucedieron algunos hechos, no siempre bien conocidos, pero que tuvieron, yo creo, que bastante importancia en el discurrir posterior de la Farmacología. Los que estábamos implicados en la docencia de la Farmacología en las Facultades de Farmacia (farmacognosia, farmacodinamia o farmacología) el Ministerio nos dio la posibilidad de elegir a que área nos adscribiáramos: Farmacología o Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de la misma manera que nuestros compañeros de las Facultades de Veterinaria, pudieron elegir entre Farmacología o Toxicología. Adscribirnos a Farmacia y Tecnología Farmacéutica suponía permanecer dentro de un colectivo de Farmacia, con todos los miembros conocidos y en principio todo bastante controlado. Adscribirnos al Área de Farmacología era entrar a formar parte de un colectivo mucho más numeroso y en términos académicos bastante desconocido. Unánimemente, pero con cierto recelo, todo el profesorado de las Facultades de Farmacia, nos inscribimos en el área farmacológica, por considerar que era nuestra área natural y creo que no nos hemos equivocado. Esta decisión tuvo lógicamente bastante trascendencia en el devenir posterior y como primer eslabón en la constitución de los departamentos.

La LRU procedió a la creación de los nuevos Departamentos, un área, siempre y cuando el área de conocimiento tuviera el número mágico de doce profesores a tiempo completo, condición imprescindible para que el voto de cada Profesor valiera la unidad, a efectos contables. Por aquel entonces, los profesores de Farmacia y Medicina juntos no llegábamos ni a la decena y no todos con dedicación a tiempo completo, por lo que matemáticamente no podíamos constituir un departamento. Era precisa la asociación con otra área o áreas de conocimiento que estuvieran en condiciones precarias como las nuestras. En aquellos momentos, el Rectorado nos solicitó que indicáramos nuestras preferencias de asociación a lo que respondimos que fuera la propia Junta de Gobierno de la Universidad la que nos uniera con el área o áreas que ella consideraba adecuadas. De cara a un incierto futuro, era mejor formar parte de un departamento al que no habíamos dado nuestro consentimiento, ya que sería más fácil pedir la nulidad cuando no se ha consentido en el vínculo. Y así, la Junta de Gobierno nos unió con el área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica (antigua

Farmacia Galénica) que se encontraba en una situación semejante a la nuestra. Se fijó la sede en la Facultad de Farmacia y el departamento pasó a llamarse de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica. El orden en el nombre también tuvo su interés, aunque terminó por imponerse la gramática pues Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Farmacología inducía a pensar en tres áreas de conocimiento.

Esta unión duró desde 1986 hasta 1996, en el que por haber superado cada una de las áreas el número mínimo exigido, se crearon los departamentos de Farmacología y el de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Fueron diez años de una unión extraordinariamente cordial, casi podría decir que anormalmente cordial, sobre todo en comparación con los avatares que se sucedían en los departamentos vecinos, principalmente los constituidos por una única área, con los profesores procedentes de distintos centros, que inician su andadura organizando la distribución de los ingresos económicos y asignando los perfiles para las nuevas plazas de profesorado que se iban creando. Dineros y plazas, dos de los puntos más conflictivos de la Universidad. Posiblemente, en nuestro caso, el reducido número de profesores que éramos, las posibilidades de expansión que percibíamos, e incluso, el efecto tampón que un área ejercía sobre la otra, amortiguaron las posibles tensiones dentro del departamento.

Así, en ese periodo de tiempo pasamos de siete profesores numerarios a dieciséis. En 1987 se incorpora al departamento el primer profesor numerario y la unidad docente de farmacología de la nueva Facultad de Veterinaria situada en Lugo. También por vez primera, las necesidades docentes del departamento se abordan conjuntamente y, profesores ubicados en un centro pasan a compartir docencia en otro.

En 1996 se produce la separación y se constituye el departamento de Farmacología, cuya estructura es la que se mantiene en la actualidad. Está formado por tres grupos de profesores ubicados en las Facultades de Medicina y Farmacia en Santiago de Compostela y Veterinaria en Lugo, con responsabilidades docentes en las licenciaturas de Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria en donde, además de la Farmacología como asignatura troncal las licenciaturas de Medicina, Farmacia y Odontología y Farmacología y Terapéutica en Veterinaria de Lugo, cubre un amplio abanico de disciplinas optativas; Farmacología clínica,

Farmacoterapia; Radiofarmacia; Fuentes de información farmacológica de medicamentos y responsabilidad parcial en Enfermería de Santiago pues el área de Enfermería es también responsable de esta docencia.

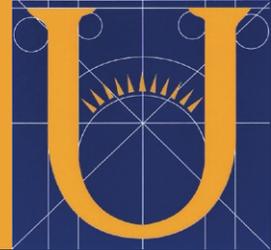
Miembros del departamento, participan en la labor asistencial del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y en el Hospital Clínico Veterinario Rof Codina de Lugo. Las responsabilidades investigadores se inician en la actualidad con el programa de tercer ciclo Investigación y Desarrollo de Medicamentos, impartido conjuntamente con el departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y el Instituto de Farmacia Industrial de Investigación, programa al que el MEC ha otorgado la mención de calidad y que constituye el semillero de donde se nutren los diferentes grupos de investigación del departamento.

Han pasado veinte años desde que en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago conviven todos los Profesores que se dedican a esta ciencia y en estos momentos creo que vive un dulce reposo. Las expectativas de incremento de profesorado, por la vía tradicional de cubrir necesidades docentes, de momento, son prácticamente nulas, siendo viable únicamente a través de programas nacionales como los contratos Ramón y Cajal o los autonómicos Parga Condal de nuestra Comunidad. Los grupos de investigación se han consolidado y viven dependiendo fundamentalmente de sus propios proyectos y contratos. Tengo la impresión de que se han abierto a proyectos de colaboración con grupos de otros departamentos tanto nacionales como extranjeros, pero se han aislado en el suyo propio. Es posible que ello sea una consecuencia de su mayoría de edad.

Han pasado veinte años desde que en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago conviven todos los Profesores que se dedican a esta ciencia y en estos momentos creo que vive un dulce reposo.



Fotocomposición del Departamento de Farmacología de la Universidad de Santiago de Compostela (USC)



FRONTERAS EN TERAPÉUTICA IV: COMUNICACIÓN NEURONAL

Director: Prof. D. Antonio García García
Subdirectora: Manuela Prof. Manuela García López

Fechas: Del 24/07/2006 al 28/07/2006 | Lugar: Molina de Segura (Murcia)

Profesores invitados

- *Antonio García* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Roberto Gallego* (Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández)
- *Luis Gandía* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *José López Barneo* (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla)
- *Juan Tamargo* (Universidad Complutense de Madrid)
- *Walter Stümer* (Instituto Max-Planck, Gotinga, Alemania)
- *Emilio Carbone* (Universidad de Turín, Italia)
- *Juan Lerma* (Instituto de Neurociencias. CSIC - Universidad Miguel Hernández)
- *Manuela García López* (Instituto Teófilo Hernando, UAM)
- *Rafael Blesa* (Hospital San Pablo, Barcelona)
- *Gurutz Linazasoro* (Centro de Investigación de Parkinson. Policlínica de Guipuzkoa)
- *Miguel Merchán* (Universidad de Salamanca)
- *Carlos Belmonte* (Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández)

Matrícula
Abierta

COLABORAN:



El Profesor Severo Ochoa en Nueva York

Santiago Grisolia

Agradezco a la revista “Actualidad en Farmacología y Terapéutica”, y en particular a su Director D. Antonio García García, su invitación para escribir unas líneas sobre este aspecto menos conocido de la carrera de D. Severo Ochoa.

Quizás el mejor resumen del amor y compromiso con la ciencia en general y su relación con la Farmacología, lo describe una anécdota escrita por D. Severo en la *Annual Review of Biochemistry* en 1980.

“Una noche a final de los años 40, mi mujer y yo estábamos en una fiesta que se daba en honor de Otto Loewi y Sir Henry Dale, que habían recibido el Premio Nobel de Medicina en 1936 por su descubrimiento de la transmisión química del impulso nervioso. Se nos pidió a todos que firmásemos en el libro de invitados y pusiésemos nuestras aficiones, y yo lo hice con Sir Henry mirando por encima de mi hombro. Como yo puse que mi afición era Bioquímico, él estalló en risas. En aquél momento yo era Catedrático y Director del departamento de farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, y Sir Henry dijo: “ahora que él es un farmacólogo, tiene la bioquímica como afición”.

En este año que se cumplen los 101 años del nacimiento de D. Severo, es pertinente recordar su carrera como farmacólogo, cuando era Jefe del Departamento de Farmacología en la Universidad de Nueva York.

Las Facultades de Medicina de los EE.UU. eran malísimas, hasta que a finales del siglo XIX Simón Flexner, hermano de Abraham Flexner, Premio Nobel de Medicina y Fisiología, se jugó prácticamente la vida al recorrer a principios del siglo XX, las numerosas Escuelas de Medicina donde se graduaban los estudiantes de Medicina con un diploma por una permanencia muy escasa, quizá un semestre. Así pues la idea del O.K. Corral, de las películas del oeste, son bastante ciertas.

Como consecuencia del informe Flexner se renovaron la mayoría de estas Escuelas o se fusionaron varias, y se adoptó el modelo de la Facultad de Medicina de Johns Hopkins que incluía la graduación previa del llamado Colegio en la Universidad durante 4 años. Es decir, que en unos 20 años de las peores Escuelas de Medicina se con-

siguieron las mejores del mundo como son las actuales. La relación de D. Severo con la Farmacología empezó poco después de este brusco cambio, aunque todavía las Facultades de Medicina poseían Departamentos de Ciencias Básicas muy reducidos en número y en espacio. D. Severo empezó su trabajo en los Estados Unidos en el Departamento del Prof. Carl Ferdinand Cori, nacido en Praga, quien poco después de graduarse en Medicina emigró en 1922 a los EE.UU. como bioquímico para trabajar en el Instituto de Enfermedades Malignas en Búfalo, Nueva York. En 1931 fue nombrado Profesor de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en San Luis. Carl Cori en conjunción con su esposa Gerty crearon un Centro de excelencia, por esto el Prof. Ochoa lo eligió, para continuar investigando, desde Méjico después de su exilio europeo. Permaneció allí un año, donde aprendió, a través de Arda Green, a manejar enzimas porque esta investigadora tenía mucha habilidad para purificarlas. Incidentalmente, en el laboratorio de Cori también se formó Earl Sutherland, que después fue Profesor de Farmacología, además de Premio Nobel. También se formaron otros grandes investigadores como el argentino Luis Federico Leloir, Premio Nobel muy amigo de D. Severo, y que visitó frecuentemente España.

Poco después de su llegada a San Luis, y a través de Robert Goodhart, D. Severo consiguió una beca y una plaza de investigador ayudante en la Universidad de Nueva York, para el Departamento de Medicina, en la Sección de Psiquiatría donde pasó dos años. El dejar el laboratorio de los Cori obedeció al expreso deseo de Dña. Carmen que le dijo que ya era hora de empezar a trabajar fuera de la sombra de otros. Al año o así, fue virtualmente echado del departamento de psiquiatría, y de su laboratorio. Una noche cuando llegó después del teatro, encontró su mesa y su equipo en el pasillo porque el nuevo jefe de departamento “necesitaba el espacio”. D. Severo decía que fue el día más triste de su vida.



Santiago Grisolia
Profesor Distinguido Emérito
“Sam E. Roberts” de Bioquímica y
Biología Molecular. Centro Médico
de la Universidad de Kansas.

En un principio D. Severo no quería aceptar la Jefatura del Departamento porque quería tener todo su tiempo disponible para hacer investigación.

Afortunadamente el Prof. Isidor Greenwald, que entre otras cosas descubrió el 2,3 difosfoglicerato, fundamental para regular la fijación del oxígeno por la hemoglobina, sabía de la excelencia de D. Severo y le cedió su laboratorio, además habló con el Prof. Cannon, Jefe del Departamento de Química, porque todavía no se llamaba Bioquímica; incidentalmente la primera Cátedra de Bioquímica fue en España, la de Carrazido a principios del siglo pasado. El Prof. Cannon le concedió el título de Assistant Professor, es decir, Profesor Ayudante. El Dr. Ochoa tenía 39 años y éste fue, esencialmente, su primer puesto fijo.

Poco después, a finales del 45, es cuando yo tuve la fortuna de conocer a D. Severo, aunque había oído hablar mucho de él en Valencia a mi primer maestro, el Profesor José García Blanco, que había sido miembro suplente del Comité en el Jurado de la Cátedra de Fisiología a la que le indujo Negrin que se presentase, y que después no se le concedió.

Inicialmente trabajé en el Departamento de Química pero poco después nombraron a D. Severo Jefe del Departamento de Farmacología, con laboratorios muy cercanos al de Química.

En un principio D. Severo no quería aceptar la Jefatura del Departamento porque quería tener todo su tiempo disponible para hacer investigación,



Figura 1 | D. Severo Ochoa con sus colaboradores del Departamento de Farmacología de la Universidad de Nueva York.

pero quizás uno de los factores que más le convinieron fue que había dos excelentes y nuevos laboratorios que había diseñado el Prof. James Shannon, que dejó el puesto de Jefe de este Departamento de Farmacología para marchar a dirigir el recién creado Instituto Nacional de la Sanidad, los ahora famosos NIH.

Yo localicé a D. Severo en Nueva York a través del último discípulo de D. Santiago Ramón y Cajal, el Prof. Lorente de No. Como en aquella época habían pocos científicos españoles en Nueva York, no es de extrañar que D. Severo y Lorente fueran amigos, ahora bien, Lorente, como buen aragonés, le gustaba ser brusco y así cuando unas semanas después de que D. Severo fuese nombrado Jefe del Departamento de Farmacología, fui a verle y me dijo: *“y qué sabe Severo de Farmacología”* Cuando en una conversación con Dña. Carmen se lo comenté, me dijo: *“Pues dile a Lorente que sabe mucha más Farmacología que él”*.

D. Severo preparaba sus lecciones de Farmacología como todas las suyas, con gran cuidado. Todavía lo estoy recordando escribiendo sus notas al atardecer. Además introdujo otra metodología que era el que todo el personal asistiese a las lecciones que cada uno daba, con lo cual estas lecciones estaban muy cuidadas.

Entre 1946 y 1954, en la Cátedra de Farmacología, D. Severo hizo importantísimos descubrimientos. Descubrió más de 40 enzimas y cristalizó varias, lo que era algo muy difícil en aquella época, continuó los estudios sobre fosforilación oxidativa y estudió el metabolismo intermediario, entre cuyos estudios destacan:

- demostrar la fijación del CO_2 en tejidos animales, por la reversibilidad de la reacción de la isocítrico-deshidrogenasa. Hasta entonces se creía que, con la excepción de la síntesis de la urea, sólo los vegetales fijaban CO_2
- descubrimiento de la enzima málica, que confirmó la existencia de un sistema enzimático de fijación de CO_2 con el ácido pirúvico, para dar málico.
- aislamiento del enzima de condensación, así llamada porque condensa el acetil-CoA con el ácido oxalacético para formar cítrico, obtenida por primera vez en su laboratorio y que constituye un paso crucial para la comprensión del ciclo tricarboxílico de Krebs.

Por cierto, un farmacólogo que venía con cierta frecuencia por el Departamento era Robert Furchgott, descubridor del ahora identificado como Óxido Nítrico, es decir, el llamado Factor Relajante Derivado del Endotelio, por lo cual recibió en 1998 el Premio Nobel.

Por aquellos tiempos también venía a visitarnos frecuentemente Sydney Udenfriend, que curiosamente no quiso ser estudiante graduado de D. Severo porque tendría que recibir el grado como farmacólogo y lo prefería en Bioquímica. Paradójicamente, Sydney convenció a la Compañía Roche para crear un instituto de investigación, *Roche Institute of Molecular Biology*, donde invitó a D. Severo cuando se jubiló de la Universidad de Nueva York y donde trabajó muy felizmente durante muchos años.

Por entonces algunos bioquímicos se dedicaron a dirigir departamentos de farmacología, de hecho a mí, cuando estaba de Jefe del Departamento de Bioquímica en la cercana Kansas City, tuve la posibilidad de dirigir el Departamento de Farmacología de la Universidad de los Jesuitas en San Luis.

En aquella época los laboratorios eran muy pequeños. Recuerdo que tuvimos que hacer todo el traslado a mano, desde el Departamento de Química al Laboratorio de Farmacología, con algún accidente que otro, como cuando el fiel mozo Morton rompió un frasco que contenía trozos de fósforo que se utilizaba para obtener condiciones aneróbicas en los experimentos con el aparato de Warburg. Morton vino a ver a D. Severo en su lecho de muerte. También había muy poco personal, entre ellos trabajaba el Prof. Otto Loewi, al que nos hemos referido. Compartimos durante unos días un banco de trabajo. Él tenía un quimógrafo y yo todos los días empujaba su material para tener más sitio y todas las mañanas cuando llegaba volvía a tener todas mis cosas en el mismo sitio. Por aquél entonces yo no sabía que ese señor, que me parecía tan mayor, era Premio Nobel. Finalmente, años más tarde, me enteré a través de su hijo político que le hacía mucha gracia mi desparpajo.

Por entonces, también empezó a trabajar en el Departamento la Dra. Sarah Ratner, que hizo una extraordinaria labor en el ciclo de la urea. Naturalmente, también estaba el Prof. Arthur Kornberg, que como es sabido recibió el Premio Nobel conjuntamente con D. Severo, y que fue a ocupar un año después de su aprendizaje con el Prof. Ochoa, la Cátedra de Microbiología de la Universidad de Washington en San Luis. No había más que un profesor auxiliar y por lo tanto D. Severo sí que tuvo que involucrarse en la enseñanza de la Farmacología. Por entonces su fama empezó a extenderse y recibió a un número de excelentes post-doctorales con ayuda de los cuales publicó numerosos trabajos de gran importancia. Después de 8 años en el Departamento de Farmacología, ocupó la Cátedra de Bioquímica también en la Universidad de Nueva York, cuando ésta se creó. Como hemos dicho, allí permaneció hasta su jubilación cuando marchó al Roche Institute of Molecular Biology.





En esta sección iremos recogiendo 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 según las opiniones vertidas en artículos publicados en esta sección con anterioridad y contando con nuestro Comité Asesor (en paréntesis, acepciones incorrectas)

Ensayo clínico pivotal

Esta traducción literal del inglés, “*pivotal clinical trial*”, es incorrecta. Ni en el DRAE (Diccionario de la Real Academia de la Lengua) ni en el María Moliner (Diccionario del Uso del Español) existe esta acepción. Pero se utiliza constantemente. En español “pivotar” es la acción de que algo se mueva sobre un pivote, un “extremo cilíndrico o puntiagudo de una pieza, donde se apoya o inserta otra, bien con carácter fijo o bien de manera que una de ellas puede girar u oscilar con facilidad respecto de la otra” (DRAE). Existe el adjetivo “pivotante” apto para pivotar. Pero decir que un ensayo clínico es pivotante da vértigo.

El angloparlante que acuñó lo de “pivotal clinical trial” quiso indicar que un ensayo clínico de esas características era de gran calidad; ello permitiría que las agencias reguladoras de medicamentos tomaran decisiones en base a dicho estudio. ¿He dicho base?; ¡Ah, entonces podríamos denominarlo ensayo clínico básico! ¿No les suena bien? ¿Qué les parecen los términos capital, central, principal, esencial, fundamental, nuclear o primordial? Ninguno les vale, prefiere “pivotal”; así no hacen esfuerzo alguno para hablar con corrección nuestra lengua. Bueno, si se empeñan; pero no digan ensayo clínico pivotal; sino “pivotal clinical trial”. Queda más finolis.

“Sólo y solo”

El doctor Jesús Novalbos Reina (Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid) llama nuestra atención sobre la palabra solo, que se acentúa cuando existe controversia entre la forma adverbial o como adjetivo. Nos envía lo que dice la Real Academia de la Lengua en su normativa más reciente:

<<4.6.4. Otros casos de tilde diacrítica

a) sólo/solo

La palabra solo puede funcionar como adjetivo o como adverbio.

Ejemplos: A Tomás le gusta estar solo.
Solo tomaremos fruta.

Cuando quien escribe perciba riesgo de ambigüedad, llevará acento ortográfico en su uso adverbial.

Ejemplos: Pasaré solo este verano aquí (“en soledad, sin compañía”)
Pasaré sólo este verano aquí (“solamente, únicamente”) >>

Damos las gracias al doctor Novalbos por su aclaración, y le invitamos a que detecte posibles incorrecciones lingüísticas en AFT y nos lo haga saber.

Correspondencia:

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

¿Imprimido o impreso?

Mis colaboradoras Pilar Trigueros y Graciela González me dijeron que habían imprimido el programa del curso de doctorado. Yo les apunte que lo habrían impreso. Protestaron y aseguraron que podía decirse imprimido o impreso. Mi colaborador Arturo G. de Diego, que andaba a la escucha, se puso del lado de Pilar y Graciela. Mi colaborador Jonathan Rojo entró en la discusión y se puso de mi parte: aseguraba que lo correcto era decir impreso. Apostamos una comida.

Acudimos al DRAE; no venía impreso. Pero Pilar y Graciela argumentaron que los participios no venían en el Diccionario de la Real Academia Española. Decidimos consultar con la Real Academia Española; nos respondieron que el participio de imprimir podía ser imprimido o impreso.

Los vencidos invitamos a los vencedores en la Taberna del Puerto. Con este nombre, no podíamos sino tomar una comida marinera. Una fritura variada de pescado al mejor estilo andaluz, una

deliciosa y melosa paella marinera y un vino albariño "Terra D'Ouro de las Rías Baixas". Hay que ver lo que da de sí el participio de imprimir. Esta comida quedará para siempre impresa e imprimida en nuestras memorias.



Figura 1 | Antonio G. García, Pilar Trigueros, Estrella de Diego, Arturo García, Jonathan Rojo y Graciela González en la "Taberna del Puerto".

Diccionario de términos farmacológicos y médicos

- **ADN** (DNA)
- **Aleatorio** (randomizado)
- **Aleatorizar** (randomizar)
- **Bradiginina** (bradiquinina)
- **Citocina** (citoquina)
- **Fármaco** (droga)
- **Interleucina** (interleuquina, interleukina)
- **Investigación extramuros** (outsourcing)
- **Tolerabilidad** (tolerancia)
- **Aumento regulado** (up-regulation)
- **Disminución regulada** (down-regulation)
- **Derivación** (by-pass)
- **Cribado** (screening)
- **Aleteo** (flutter)
- **AINE** (AINES es erróneo; la sigla AINE es válida para el singular y el plural)

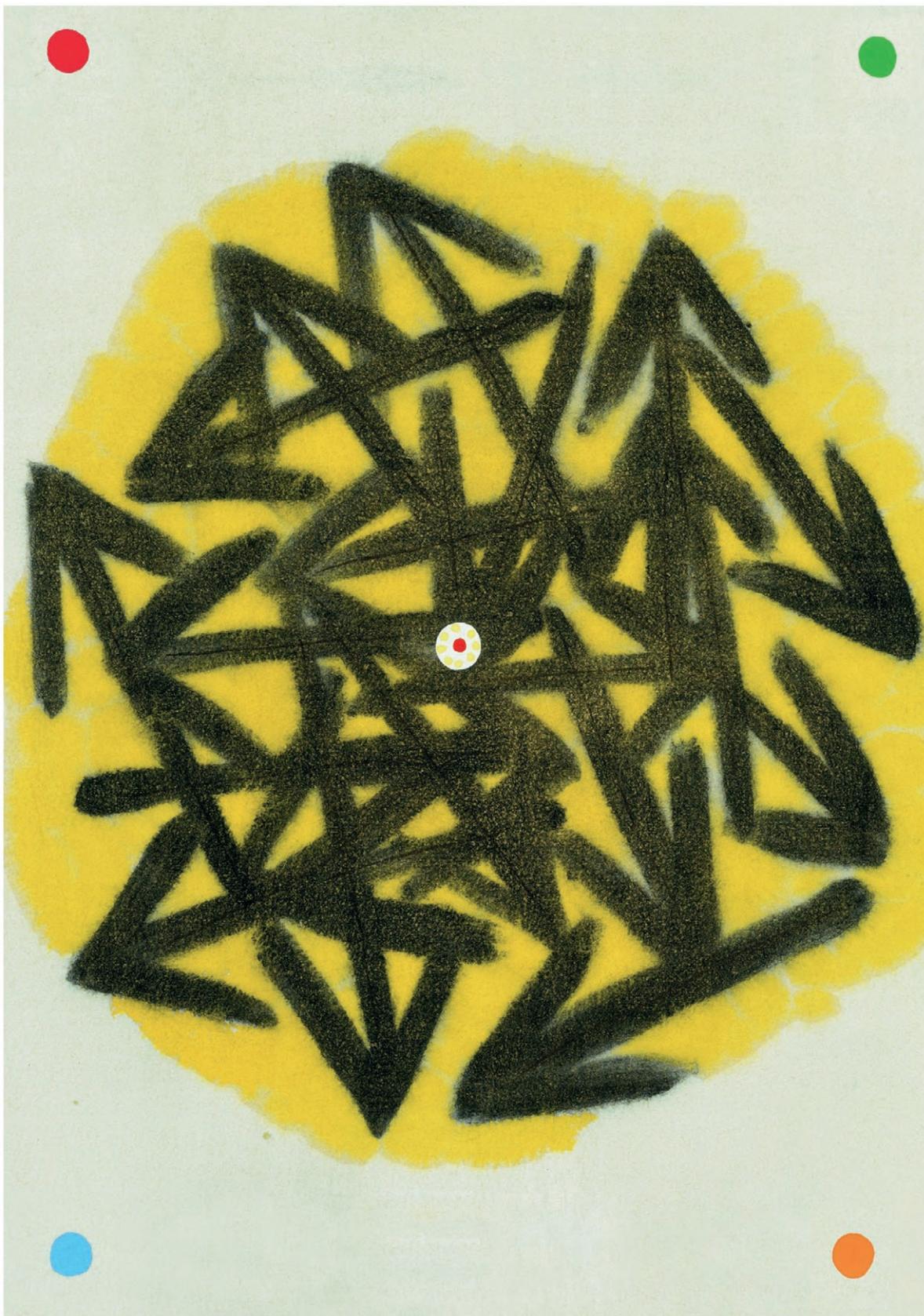
Abreviaturas más usadas

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

SOBRE RECEPTORES

XVI CURSO AVANZADO

VITORIA-GASTEIZ
del 8 al 13 de mayo de 2006



PARA NEUROTRANSMISORES

Directores:

Jesús A. García Sevilla
Universitat de les Illes Balears

Ángel Pazos
Universidad de Cantabria

FRONTERAS EN TERAPÉUTICA

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

RIVASTIGMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA ASOCIADA A PARKINSON

La rivastigmina (Exelon®, de Laboratorios Novartis) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa cuyo uso se basa en la ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas que permanezcan todavía funcionalmente intactas en el enfermo de Alzheimer. Fue autorizado su uso para toda la comunidad europea con la indicación de "tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave" en Mayo de 1998.

En ensayos clínicos, la rivastigmina demostró estadísticamente su eficacia, en comparación con placebo, en tres aspectos: cognitivo, valoración global de la mejoría y actividades de la vida diaria. La mejora en la cognición obtenida con este fármaco se asocia aparentemente con la inhibición central selectiva de ambas colinesterasas, acetil y butirilcolinesterasa, con respecto a las formas periféricas. Además, muestra selectividad por áreas del cerebro que están más afectadas por la neurodegeneración como son corteza e hipocampo, inhibiendo con mayor potencia la acetilcolinesterasa en dichas áreas.

Recientemente la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) ha aprobado el uso de la rivastigmina también para el tratamiento de la demencia leve a moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson.

Aunque las alteraciones motoras son las más notorias en la enfermedad de Parkinson, cada vez se presta más atención a la existencia de una serie paralela de trastornos cognitivos e incluso de demencia, que se manifiestan con un déficit en funciones mentales básicas como son memoria, atención, percepción, agilidad mental o planificación de estrategias. Estos problemas cognitivos suelen ir en paralelo con la progresión y gravedad de la enfermedad. La utilización de Exelon para el tratamiento de este tipo de demencia abre, por tanto, una puerta a la esperanza para estos enfermos y sus familiares.

Por otra parte, la aprobación de esta nueva indicación permite aventurar que en el futuro la rivastigmina podría también conseguir la aprobación de su uso para el tratamiento de la

demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad que guarda una estrecha relación histológica con la de Parkinson.

Mercedes Villarroya
Instituto Teófilo Hernando

LA NANOTECNOLOGÍA SE FIJA EN EL FÁRMACO

Con cada vez más frecuencia, los investigadores que nos dedicamos a la búsqueda de nuevos fármacos para una determinada enfermedad o patología nos encontramos con que el estudio de la actividad farmacológica se hace más dependiente de parámetros con los cuales no estábamos familiarizados. Una de las líneas de investigación más innovadoras y atractivas son las que hacen referencia al tamaño de partícula.

El fármaco, en la mayoría de formulaciones farmacéuticas que elijamos, habrá de pasar por un proceso de disolución en el torrente circulatorio. La absorción y biodisponibilidad del fármaco está facilitada cuando las partículas que componen el preparado, generalmente sólido, son pequeñas. De ahí que se utilicen métodos mecánicos para pulverizar la sustancia y obtener una muestra del fármaco lo más fina posible. Desafortunadamente, estos métodos mecánicos pueden afectar a su actividad farmacológica reduciendo, y veces haciéndole perder, su actividad.

Existen grupos de investigación, entre ellos varios dentro de España, dedicados a estudiar nuevas técnicas para la obtención de preparados farmacéuticos con tamaño de partícula muy reducido. Se dice que hasta de nanómetros (millonésima parte de milímetro), de ahí que estos grupos de investigación estén dentro de una disciplina científica que denominan nanociencia.

Esta rama de la ciencia, muy desarrollada en el campo de las nuevas tecnologías, aplica los conocimientos adquiridos en el estudio de materiales moleculares orgánicos a solventar los problemas terapéuticos derivados de una reducida biodisponibilidad. Si tenemos en cuenta que una molécula puede tener aproximadamente entre uno y varios nanómetros, nos podemos hacer una idea del avance que supone tener partículas del fármaco compuestas por pocas unidades moleculares.

Existen formulaciones farmacéuticas donde estos estudios son importantísimos, como en el desarrollo de antiasmáticos, donde el reducido ta-

maño de las partículas en dispersión liberadas por el inhalador puede favorecer su contacto con los alvéolos pulmonares.

Las posibilidades que nos presenta el trabajar desde un nivel molecular son muy diversas. Por ejemplo, podemos administrar sustancias fotosensibles que sólo se activen cuando son excitadas con una luz polarizada concreta; si esta luz la hacemos incidir sobre la zona corporal que es diana terapéutica, el fármaco fotosensible se activará y ejercerá su acción sobre el área dañada y no sobre otras sanas.

Otras técnicas se desarrollan para llevar a cabo una liberación lenta del fármaco, que posibilita una reducción de los efectos adversos, enlentecen el aclarado y posibilitan una administración menos molesta para el paciente. Para ello se administra el fármaco con diversos transportadores como el polietilenglicol, liposomas o soportes poliméricos con unión covalente al principio activo.

Todas estas nuevas técnicas tienen como idea global la de optimizar al máximo las vías de contacto entre el fármaco y su diana. Si conseguimos aumentar la calidad de los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo facilitando la absorción corporal por el uso de partículas oligonucleóticas, podremos administrar el fármaco en menor cantidad, con menos frecuencia y quizás por vías menos dolorosas. Finalmente, el fármaco ejercerá su acción más eficientemente.

Realmente, esto no es más que el comienzo de una excitante era, marcada por el desarrollo de las técnicas computacionales y de análisis instrumental, en donde las barreras entre los diferentes campos de la ciencia se van diluyendo para beneficiarse unas de otras y de manera sinérgica. Lo que en los años ochenta empezaba a aparecer en las revistas de divulgación como mera ciencia-ficción, máquinas moleculares capaces de llegar a su diana terapéutica selectivamente, puede que no esté tan lejos.

Cristóbal de los Ríos
Instituto Teófilo Hernando

TIPRANAVIR: EL PRIMER INHIBIDOR DE PROTEASA NO PEPTÍDICO PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH

Los inhibidores de proteasas (IP) son uno de los tratamientos más empleados para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las proteasas del VIH ayudan a producir enzimas y proteínas estructurales esenciales para su replicación. Por tanto, impedir que estas enzimas realicen su tarea evita la formación de nuevos virus

que extiendan la infección. Hasta la fecha existen ocho fármacos aprobados por la agencia del medicamento estadounidense (Food and Drug Administration-FDA) cuyo mecanismo de acción es la mencionada inhibición de la actividad de proteasas. Todos ellos son de origen peptídico y tienen estructuras similares. La alta tasa de mutaciones del virus resulta en la aparición de numerosas cepas del VIH resistentes a estos fármacos. Además, la similitud estructural entre los fármacos, facilita el que una cepa que desarrolle resistencia a uno de ellos, sea también resistente a varios o a todos los demás.

Una estrategia para soslayar este problema, es el desarrollo de medicamentos IP no peptídicos pues es muy posible que el desarrollo de resistencia a una preparación no venga acompañado de resistencia cruzada. El tipranavir, desarrollado por Boehringer Ingelheim y bautizado comercialmente como Aptivus®, es el primero de estos medicamentos aprobados por la FDA (en junio de 2005) para uso con otros antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH en adultos. Se trata de un potente inhibidor de la proteasa del VIH-1 que demostró una alta actividad en pruebas de laboratorio con numerosas cepas del virus, incluidas aquellas resistentes a otros inhibidores de la proteasa ya disponibles en el mercado. Este potente efecto in vitro, quedó confirmado con dos grandes ensayos clínicos en fase III aun en curso, RESIST-1 (Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi- Drug Resistant Patients with Tipranavir) y RESIST-2. Todos los pacientes de estos estudios son VIH-positivos, habían recibido con anterioridad al menos dos tratamientos con IPs, y estaban recibiendo, en el momento de comienzo del ensayo, otro tratamiento con un IP que tampoco funcionaba. Los pacientes recibían tipranavir (500 mg 2 veces al día por vía oral) coadministrado con ritonavir (200 mg), otro IP de origen peptídico, que inhibe el metabolismo del tipranavir; Éste debe administrarse entonces, con una menor frecuencia. Los pacientes control recibían ritonavir y otro IP (lopinavir, amprenavir, saquinavir o indinavir). Los resultados a las 24 semanas fueron evaluados en 1159 pacientes encontrándose que el 40% de los pacientes tratados con Tipranavir respondían al tratamiento (valoración de los niveles de RNA vírico), mientras que sólo el 18% respondía al tratamiento control. El 23% de los pacientes tratados con tipranavir, tenían una carga vírica indetectable frente al 9% de los controles.

Algunos efectos adversos del tipranavir son diarrea, náusea, vómito y cansancio. Los pacientes con problemas hepáticos (hepatitis B, C) deben tener especial cuidado con este fármaco, pues se ha descrito que su administración puede incrementar

el riesgo de hepatotoxicidad.

El aumento del número de casos de resistencia a los fármacos contra el VIH hace necesario el desarrollo de nuevos medicamentos que frenen esta preocupante tendencia. El tipranavir es el primer paso efectivo en esta dirección. Sin embargo, no debe olvidarse que ni éste ni otros medicamentos curan ni previenen la infección por el VIH ni el SIDA ni reducen el riesgo de transmisión del virus a otras personas.

Antonio Miguel García de Diego
Instituto Teófilo Hernando

PRIALT®, UN NUEVO ANALGÉSICO NO OPIOIDE PARA EL DOLOR CRÓNICO RESISTENTE A TERAPIAS ANALGÉSICAS CONVENCIONALES

El dolor es una experiencia sensorial y emocional que varía ampliamente entre pacientes y, en el mismo paciente, en diferentes momentos. Se puede diferenciar, de manera general, en dos tipos; dolor agudo y crónico. El primero es resultante de una enfermedad, inflamación o daño tisular. Su aparición es repentina y resultante de un traumatismo o cirugía; demás, es limitado en el tiempo y gravedad. Sin embargo, el dolor agudo puede llegar a cronificarse, esto es, persistir más allá de seis meses. Su origen puede ser múltiple, a saber, un accidente, cáncer, SIDA o ciertas enfermedades del sistema nervioso. Por ejemplo, un determinado daño al sistema nervioso, ya sea central o periférico, puede desencadenar el dolor neuropático, que es una de las condiciones más graves del dolor crónico. Puede percibirse en cualquier parte del cuerpo y es frecuentemente descrito como una sensación de quemazón o de pinchazos que puede ser muy incapacitante para el paciente.

Dentro de los diferentes orígenes de este dolor están las enfermedades neurodegenerativas como la diabetes, los traumatismos o ciertos tipos de tratamiento farmacológico como la quimioterapia en oncología. En ciertos casos de dolor oncológico no hay daño nervioso directo, como en la distrofia simpática refleja. En otras ocasiones, los nervios pueden permanecer hipersensibilizados tras la lesión de tejido no nervioso y el dolor resultante puede persistir incluso después de la curación del tejido dañado.

Afortunadamente, el tratamiento del dolor está en continua evolución y mejora. Durante siglos los opiáceos representaron el tratamiento universal para el dolor crónico. La morfina fue ampliamente dispensada a pesar de sus efectos secundarios potencialmente graves como la depresión respiratoria, la adicción y dependencia, la tolerancia o

disminución de la eficacia, y el síndrome de retirada. Diversos estudios arrojan datos que sugieren que la morfina no es efectiva para tratar el dolor neuropático. Cuando es efectiva, lo es a dosis relativamente altas, lo cual incrementa la posibilidad de que se den reacciones adversas como náuseas, somnolencia, dolor abdominal, prurito y retención urinaria. La OMS recomienda la práctica de una escalera analgésica para el tratamiento del dolor oncológico, que empieza con fármacos antiinflamatorios y progresa hacia los opioides como la codeína, y luego hacia otros más potentes como la morfina, metadona y fentanilo. Si estas medidas no funcionasen, a los pacientes se les aplican terapias alternativas como la cirugía correctiva o la inyección epidural. La administración intratecal se reserva generalmente para pacientes con dolor crónico que no responden a la terapia convencional e implica la inyección de un fármaco analgésico en el fluido que rodea la médula espinal a través de una bomba de administración.

Prialt® es un analgésico no opioide, desarrollado por Elan®, cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de canales de calcio de tipo N. Su principio activo es la ziconotida, un análogo sintético de un péptido, la ω -conotoxina MVII A, producido de manera natural por un caracol marino denominado *Conus magus*, para el que es esencial en su supervivencia. Hasta la fecha no se había logrado la aplicación terapéutica de las toxinas bloqueantes selectivas de canales de calcio presentes en este y otros animales, y su uso estaba restringido a la investigación como herramienta farmacológica. Prialt®, se administra a través de una bomba de infusión, implantada o externa, capaz de liberar de manera precisa una determinada dosis en el líquido cefalorraquídeo próximo a la médula espinal. La ziconotida bloqueará la entrada de calcio a través de los canales N en la neurona presináptica, lo cual dificultará la despolarización neuronal y la liberación de los neurotransmisores necesarios para propagar la señal dolorosa.

Prialt® se ha evaluado en más de mil pacientes con dolor crónico en tratamientos de hasta seis años. Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos, náuseas, nistagmo y confusión. También es bastante común que los pacientes desarrollen ciertas reacciones adversas de tipo cognitivo y neuropsiquiátrico. Los síntomas de deterioro cognitivo, en particular la confusión, aparecen tras varias semanas de tratamiento. Además, se han comunicado episodios agudos de alteraciones psiquiátricas como alucinaciones, paranoia, hostilidad, delirio, psicosis y manía.

Alberto Pérez
Instituto Teófilo Hernando

Noticias

La Reina Doña Sofía inauguró las nuevas instalaciones de Laboratorios NORMON en Tres Cantos

Su Majestad, la Reina Doña Sofía ha inaugurado esta mañana en la localidad de Tres Cantos (Madrid) las nuevas instalaciones de los laboratorios Normon.

La Ministra de Sanidad, Elena Salgado, el Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Manuel Lamela y la Alcaldesa de Tres Cantos, María de la Poza, también han estado presentes en dicha inauguración.

Normon, fundada en 1937, es la compañía farmacéutica líder en producción de genéricos en España. Gracias a los más de 70 principios activos y más de 330 presentaciones que ha desarrollado hasta la fecha, Normon se sitúa a la vanguardia de este sector.

El vademecum de Normon es uno de los más amplios del mercado farmacéutico español. Cubre, entre otras, las áreas terapéuticas de anti-infecciosos, cardiovascular, antiulcerosos, medicamentos para el Sistema Nervioso Central, analgésicos y antiinflamatorios, antigotosos, antihistamínicos, hipolipemiantes y mucolíticos. Pero, además de su apuesta por los genéricos, Normon ha apostado también por otras líneas de productos que, como la línea dental, ocupa ya un importante lugar en su actividad.

El afán investigador e innovador constituye la base sobre la que Normon sustenta su estrategia empresarial, permitiendo ofrecer productos y servicios que cumplan con las expectativas de los usuarios y la sociedad en general.

La búsqueda constante de la innovación, llevó a Normon a ser la primera compañía que apostó por el desarrollo de genéricos en España. Desde entonces encabeza este sector, tanto en estudios de bioequivalencia realizados como en número de principios activos investigados.

Las relaciones y la colaboración con otras instituciones facilitan los procesos de creación de valor. Es por eso que Laboratorios Normon fomenta y refuerza estas relaciones, para que contribuyan a reaccionar adecuadamente a todos los retos y oportunidades del sector.

El interés por establecer cooperaciones con instituciones lo reflejan los numerosos planes que oficialmente se han realizado con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, hospitales y universidades.

En la actualidad, Normon continúa inmerso en este plan de desarrollo de especialidades genéricas, habiendo conseguido desarrollar en 2005 15 nuevos productos (95 en los últimos diez años), lo que sin duda supone una fuerte inversión.



Foto 1 | De izquierda a derecha, Jesús Govantes, Presidente de Laboratorios Normon, M^a Ángeles Estesco, Vicepresidenta, la Reina Doña Sofía, Elena Salgado, Ministra de Sanidad, Manuel Lamela, Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid, y María de la Poza, Alcaldesa de Tres Cantos.

Una primavera 'intensa' para los alérgicos al polen

El coordinador del Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), Javier Subiza, augura una primavera "intensa" para los alérgicos al polen debido a la lluvia registrada entre los meses de octubre a enero, que ha duplicado a la del año pasado, por lo que la sintomatología será "más importante" que en 2005.

Este año se espera que las concentraciones acumuladas de polen de gramíneas (el que más afecta a los españoles) superará los 5.000 granos por metro cúbico de aire, lo que supone entre dos y tres veces más que el año pasado, y que favorecerá una primavera de polinización de moderada a intensa, informó Subiza durante la presentación 'Alergológica' 2005, realizado con la participación de más de 300 alergólogos y 4.600 pacientes.

Por su parte, el presidente de la SEAIC, Antonio Peláez, resaltó que el número de alérgicos en España va aumentando, ya que el 20% sufre algún tipo de enfermedad alérgica, mientras que los recursos asistenciales no crecen en la misma proporción. En concreto, en España hay seis millones de personas alérgicas al polen.

Según los resultados preliminares del informe 'Alergológica' 2005, el 57% de pacientes que acuden por primera vez a una consulta son mujeres y el 65% viven en el medio urbano, lo que confirma la teoría de que cuantos mayores índices de

contaminación se registran en las ciudades, se producen más casos de alergias.

Por su parte, el presidente electo de la SEAIC, Tomás Chivato, resaltó que el perfil del paciente alérgico "está cambiando" y se está viendo un incremento de pacientes inmigrantes (5% en las consultas) que tras un periodo de dos a tres años se sensibilizan a los alérgenos que provocan las principales enfermedades alérgicas en España, así como una disminución del hábito tabáquico entre los pacientes alérgicos.

Además, está aumentando la edad de los pacientes que consultan por síntomas alérgicos; cada vez están más polisensibilizados, por lo que la mayoría presenta diferentes procesos alérgicos; incrementan los fenómenos de alergia a los medicamentos y a otros alérgenos como el látex, al anisakis -parásito presente en el pescado, que supone el 1% de los casos de urticaria-, o al polen de las cupresáceas (como el ciprés), "que no se veían hace una década", según Chivato.

Asimismo, se ha producido un cambio de estacionalidad de la rinoconjuntivitis, ya que antes los síntomas duraban un mes, y ahora afectan desde finales de diciembre hasta finales del mes de junio.

Respecto a las patologías más frecuentes, este especialista explicó que la mitad de los pacientes que consultan por primera vez lo hace por síntomas relacionados con la rinoconjuntivitis, seguido por el asma (26%), alergia a medicamentos (13,6%), urticaria (10%), reacciones por la ingesta de alimentos (6,3%), dermatitis atópica (3,3%) y reacciones a insectos (1,2%).

En cuanto al tratamiento, el experto resaltó el empleo de las vacunas como "método eficaz", junto con las medidas de control ambiental, de educación y terapias sintomáticas. La vía de administración habitual es la subcutánea, aunque se observa que los pacientes demandan cada vez más la opción sublingual, que se emplea en el 5% de los casos.

Zeltia alcanza un acuerdo con otros laboratorios farmacéuticos para desarrollar un consorcio de I+D

Zeltia ha alcanzado un acuerdo con Faes Farma, Rovi, Lipotec y Déndrico para desarrollar un proyecto común de Investigación y Desarrollo (I+D), denominado 'Nanofarma'.

El acuerdo responde a la convicción de que la cooperación estable en I+D+i mediante la creación de consorcios, potenciará la competitividad de sus empresas.

Se trata de un proyecto multidisciplinar integrado en la vanguardia de la nanomedicina con el objetivo de crear plataformas nanotecnológicas en el campo de los Sistemas de Liberación de Fármacos (Drug Delivery Systems, DDS). Con el desarrollo de estos DDS

se pretende mejorar las propiedades terapéuticas de los compuestos activos de las compañías farmacéuticas integrantes en el consorcio.

Para el desarrollo de este proyecto, las siete compañías (Pharma Mar, Rovi, Faes Farma, Genómica, Neuropharma, Dendrico y Lipotec) han constituido un consorcio que se enmarca dentro de la política del Gobierno de fomentar la cooperación estable en investigación, desarrollo e innovación (I+D+i),

en áreas de importancia estratégica para la economía, mediante la creación de consorcios estratégicos nacionales de investigación técnica. Las investigaciones que se desarrollarán como consecuencia de este acuerdo se llevarán a cabo en instalaciones productivas y de investigación localizadas en Andalucía, Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco.

José María Fernández Sousa-Faro, presidente de Zeltia, ha declarado que "la industria farmacéutica española ne-

cesita motores para hacer frente a un mercado muy competitivo; motores como el de la innovación de los sistemas de liberación de fármacos que persigue obtener productos más eficaces y seguros a un coste sanitario más reducido”.

Juan López-Belmonte, Presidente de Rovi, empresa de capital totalmente español, ha comentado que el futuro pasa por la I+D. “Este consorcio es un reflejo de que en España existen empresas con proyectos de vanguardia en el campo

de la biotecnología que, sin duda aportará valor añadido comercial y estratégico al país”.

Por su parte, para Eduardo Fernández de Valderrama, presidente de Faes Farma, “el proyecto pretende aprovechar sinergias en beneficio de todos los integrantes del consorcio, del área del Drug Delivery a nivel institucional y, finalmente, del conjunto de la sociedad”.

Las compañías que forman el con-

sorcio cuentan con varias moléculas de su investigación ya comercializadas en más de 40 países desde hace años y otras próximas a solicitar su autorización para el mismo fin. Además, tanto Faes Farma como Zeltia cotizan en Bolsa, lo que da prueba del prestigio, control de cuentas, seriedad y compromiso a largo plazo del proyecto. Estas dos compañías se encuentran entre las 500 empresas de la UE que más invirtieron en I+D en 2004, lista en la que sólo aparecen nueve firmas españolas.

Digna Biotech y Biotherapix (Grupo Genetrix) firman un acuerdo para el desarrollo conjunto de dos nuevos agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar

El acuerdo se centra en el desarrollo de un tratamiento para la fibrosis pulmonar con moléculas de ambas compañías. Los compuestos aportados por cada compañía pueden ser buenos candidatos para el tratamiento combinado de la fibrosis pulmonar.

La proteína M3 de Biotherapix y el péptido p17 de Digna Biotech constituyen la base del acuerdo entre las dos compañías. Se espera que estos dos compuestos actúen de forma combinada, aprovechando la actividad inhibidora de quimiocinas de la proteína M3 y la actividad específica inhibidora de TGF-beta1 del péptido p17. Tanto TGF-beta1 como las quimiocinas son moléculas clave en diversos procesos inflamatorios y degenerativos. Se espera que esta acción combinada proporcione una alternativa terapéutica real para la fibrosis pulmonar.

Las dos compañías invertirán 3 millones de euros en los próximos cuatro años para financiar el desarrollo de ambos productos hasta la fase clínica. Además, según este acuerdo, las dos compañías realizarán un estudio preclínico para establecer el potencial de estos productos en combinación, incluyendo estudios de dosis-respuesta con los modelos animales de Digna Biotech y el diseño de compuestos derivados de M3 por parte de Biotherapix.

Los estudios necesarios para el desarrollo del péptido p17 y la proteína M3 se realizarán preferentemente en las instalaciones de la Universidad de Navarra, o en instituciones dependientes

de ella como el CIMA (Centro de Investigación Médica Aplicada), el CIFA (Centro de Investigación en Farmacobiología Aplicada) o la CUN (Clínica Universitaria de Navarra). Sobre este tema, el Dr. Pablo Ortíz, director general de Digna Biotech, ha comentado que “el acuerdo alcanzado con Biotherapix supone unir nuestro esfuerzo para desarrollar dos nuevos productos farmacéuticos que pueden ser complementarios en el tratamiento de la fibrosis pulmonar”. Por su parte, la Dra. Cristina Garmendia, presidenta del grupo Genetrix, ha manifestado su satisfacción por la colaboración establecida, ya que “supone un hito importante en el sector biotecnológico español y contribuye a acelerar del desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en las que ambas compañías están interesadas”.

La fibrosis pulmonar se caracteriza por una acumulación anormal de fibras colágenas en el pulmón que dañan la estructura del mismo. Este daño ocasiona la progresiva cicatrización de los pulmones, lo que dificulta la capacidad de asimilar oxígeno y, por tanto, la respiración.

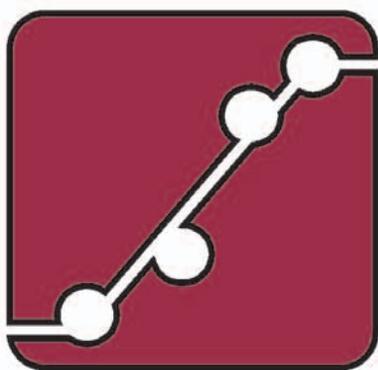
En la actualidad, la fibrosis pulmonar está considerada una enfermedad rara o poco común por las autoridades euro-

peas con una prevalencia de 13 a 20 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres y hombres, respectivamente. Las causas de la misma son poco conocidas. No existen tratamientos efectivos para la fibrosis pulmonar. Los tratamientos actuales se basan en el uso de antiinflamatorios (glucocorticoides) asociados o no a inmunosupresores, y la administración de oxígeno. Estos tratamientos tienen un éxito limitado en la reducción del progreso fibrótico y contribuyen escasamente a mejorar la calidad de vida de los afectados.

El péptido p17 ha demostrado su eficacia en el modelo animal que mejor reproduce la fibrosis pulmonar. En la actualidad, se está trabajando para confirmar estos datos en otros modelos y poder iniciar los estudios toxicológicos. M3 es una proteína de origen viral que ha mostrado su actividad neutralizadora frente a un amplio conjunto de moléculas pertenecientes a la familia de las quimiocinas. Biotherapix está investigando el uso de derivados de esta molécula para frenar procesos inflamatorios en los que las quimiocinas son un elemento clave. La proteína M3 muestra ventajas sobre otras moléculas biológicas terapéuticas, como su actividad inhibidora contra múltiples quimiocinas y su baja toxicidad.

la SEF informa

LA SEF INFORMA



Sociedad Española de Farmacología

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA

c/ Aragón 312, 4º 5ª

Barcelona 08009

Telf./Fax: 93 487 41 15

e-mail: socesfar@socesfar.com

<http://www.socesfar.com>

Congresos

CONGRESOS

8-13 de mayo de 2006

XVI Curso Avanzado para postgraduados sobre "Receptores para Neurotransmisores. Focus: Receptores de dopamina." Vitoria/Gasteiz. Directores: Jesús A. García Sevilla (Universitat de les Illes Balears) y Ángel Pazos (Universidad de Cantabria). Sede del curso: Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco. Vitoria.

28-30 Junio 2006

1er Congreso Internacional de Educación Superior en Ciencias Farmacéuticas (EduSFarm), Barcelona

2-7 Julio 2006

XVth Congreso Mundial de Farmacología 2006. Beijing, China

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

19-22 Septiembre 2006

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 28 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

2008

X World Conference of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008, Quebec, Canada

<http://www.iuphar.org/evcong.html>

17-23 Julio 2010

X 6th World Congress of Pharmacology 2010, Copenhagen, Denmark

<http://www.iuphar2010.dk/>



FE DE ERRATAS

La ganadora del Premio de Farmacología 2005 se llama Mercè Pallares Lliberia en lugar de Mercè Pallares Llibreria. Lamentamos el error.

Socios Corporativos

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

Becas y Premios 2006

La Sociedad Española de Farmacología convoca las siguientes becas y premios bajo los auspicios de la Fundación Española de Farmacología.

CONVOCATORIA DEL XXII PREMIO JOVEN INVESTIGADOR DE LA SEF

Se anuncia la convocatoria del XXII Premio Joven Investigador de la Sociedad Española de Farmacología, que como cada año, nuestra Sociedad concede a aquellos miembros menores de 35 años con mejor trayectoria científica. Este premio tiene una dotación de 1210,00 € más el importe de una Bolsa de Viaje.

Las bases de participación para optar a este premio son las siguientes:

1. Los solicitantes deberán ser miembros de la Sociedad Española de Farmacología, con una antigüedad no inferior a un año, y estar al corriente de pago de las cuotas correspondientes.
2. Edad límite: 35 años cumplidos en el año 2005 que deberá acreditar mediante una fotocopia del D.N.I., en la que aparezca de forma clara la fecha de nacimiento.
3. Deberán ser nominados para el premio por un socio, quién enviará una breve descripción de los méritos del candidato, destacando su trayectoria y realizaciones científicas. Asimismo adjuntará una copia de Curriculum vitae del mismo, así como ejemplares de sus trabajos más representativos.
4. Las solicitudes deberán enviarse a la Secretaría de la SEF antes del 1 de Junio de 2006.
5. El premio será otorgado por la Junta Directiva y entregado en el transcurso de la Asamblea Ordinaria que tendrá lugar durante el congreso de la SEF a celebrar en Santiago de Compostela en septiembre del 2006.
6. El premio podrá ser declarado desierto.

PREMIOS A LAS MEJORES COMUNICACIONES LIBRES

La Sociedad Española de Farmacología concederá 2 premios de 600€ cada uno a las mejores comunicaciones orales presentadas durante el 28 Congreso de la SEF.

La Sociedad Española de Farmacología concederá 4 premios de 300,00€ cada uno a los mejores pósters presentados durante el 28 Congre-

so de la SEF. El fallo del Comité Científico será inapelable.

CONVOCATORIA DE BECAS PARA LA ASISTENCIA AL CONGRESO DE LA SEF 2006

La Sociedad Española de Farmacología convoca un total de 20 becas, dotadas con 300,00€ cada una, para asistir al Congreso de la Sociedad Española de Farmacología a celebrar en Santiago de Compostela los días 19 a 22 de septiembre del 2006.

Las bases de esta convocatoria son las siguientes:

1. Sólo podrán solicitar las becas los Socios de la SEF.
2. Cuando no exista vinculación laboral formal entre el solicitante y el Departamento que presente la comunicación, la solicitud irá acompañada de un informe del Director del Departamento o Centro, en el que se especifique el tipo de vinculación profesional existente.
3. Será necesaria la asistencia física del solicitante a la Reunión.
4. Será necesaria la aceptación de al menos una comunicación.
5. En la solicitud se hará referencia a la situación laboral del solicitante y se presentará un breve curriculum con la relación de los tres trabajos científicos más significativos publicados en los últimos cinco años, si los hubiese.

Las solicitudes se enviarán por correo certificado a la Secretaría Técnica del 28 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología antes del 1 de Junio de 2006, indicando en el sobre "Solicitud de beca asistencia 28 Congreso SEF". : Global Congresos. Torreiro 13-15, 6º D, 15003 - A Coruña Tel: 981208932 Fax : 981208701 e-mail: globalazaga@globalazaga.com

Los solicitantes deben inscribirse en el congreso y abonar la cuantía de la inscripción. En caso de adjudicársele alguna de las ayudas, su importe será entregado mediante talón bancario durante la Asamblea de la SEF.

Esfingosina-1-fosfato; Mecanismos de modulación del calcio intracelular en células epiteliales alveolares humanas A549.

Milara, J., Mata, M., Montesinos, J. L., Cortijo, J., Juan, G., Morcillo, E.J.

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha estudiado el efecto de la esfingosina-1-fosfato (S1P), un esfingolípido bioactivo derivado del metabolismo de la esfingomielina, sobre el Ca^{2+} intracelular, con el objeto de poder explicar algunas de las múltiples funciones fisiológicas ejercidas por ésta, como son la modulación del tono vascular y de la musculatura lisa pulmonar, mantenimiento de la barrera vascular, proliferación, e inflamación (1-3).

La S1P se une con gran afinidad a una familia de receptores de membrana acoplados a diferentes tipos de proteína G (4,5). Se han identificado hasta el momento 5 de estos receptores, llamados S1P_1 , S1P_2 , S1P_3 , S1P_4 y S1P_5 (también EDG-receptores) cuya expresión varía en función del tipo celular, siendo el predominio de cada uno de ellos responsable de acciones fisiológicas diferentes (6).

La unión de la S1P a estos receptores provoca una movilización del Ca^{2+} citoplasmático por diferentes mecanismos en los que participan la fosfolipasa C (PLC)/inositol 1, 4, 5-trifosfato (IP_3), los receptores de IP_3 (IP_3R), los canales de Ca^{2+} y receptores de ryanodina (RyR) en diferentes proporciones dependiendo del tipo celular (1-3).

La S1P posee también dianas intracelulares que no han sido identificadas todavía. Sin embargo numerosas investigaciones han mostrado un efecto directo de la S1P intracelular sobre la movilización del calcio citoplasmático (7-10).

Actualmente no existen estudios que dilucidan cual es el mecanismo íntimo de los movimientos de Ca^{2+} citoplasmático en células epiteliales de pulmón humano.

En el presente trabajo se han examinado las

posibles rutas de movilización del Ca^{2+} intracelular producidas por la S1P en la línea celular A549, con características similares a las células alveolares tipo II humanas, con el objetivo de comprender mejor sus diferentes acciones.

MÉTODOS

Cultivo celular

Las células A549 fueron cultivadas en medio DMEM, enriquecido con un 10% de suero bovino fetal, 2 mM de glutamina, penicilina (100 UI ml^{-1}), estreptomycin (100 $\mu\text{g ml}^{-1}$) y amfotericina B (2.5 $\mu\text{g ml}^{-1}$), en frascos de 25 cm^2 .

24 h antes de comenzar cada uno de los experimentos, se retiró el medio DMEM enriquecido y se reemplazó éste por DMEM sin suero bovino fetal.

Mediciones de Ca^{2+}

Las mediciones de Ca^{2+} se realizaron con el indicador fura-2/AM.

Para ello se retiró previamente el medio DMEM del cultivo celular y se hicieron 2 lavados con una solución fisiológica de Krebs (con una composición en mM de: NaCl 137, KCl 5.4, D-glucosa 11, KH_2PO_4 1.47, Na_2HPO_4 2.8, NaHCO_3 1.4, albúmina sérica bovina al 0.25% peso / volumen). Seguidamente se adicionó al cultivo celular fura-2/AM, con una concentración final de 5 μM , suplementado con 0.025% de pluronic F-127, incubándose a 37°C con un 5% de CO_2 y un 90% de humedad durante 30 minutos en oscuridad.

Las medidas de calcio intracelular se realizaron con un microscopio invertido de epifluorescencia Nikon Eclipse TE-200. Se utilizaron filtros de excitación Nikon de 340 nm y de 380 nm acoplados

a una rueda de filtros controlada por un sistema Lambda 10-2 (Sutter Instrument CO), y un filtro de emisión Nikon con un ancho de banda de 510 nm / 520 nm. La fuente de excitación utilizada fue una lámpara de arco de xenon (modelo Nikon XB0 100).

Para recoger las imágenes de las diferentes experiencias, se utilizó una cámara digital Photometrics CoolSNAP fx controlados por un programa informático Metafluor® versión 5.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las medidas de $[Ca^{2+}]_i$ se realizaron en 3 experimentos diferentes para cada una de las condiciones, evaluando los movimientos $[Ca^{2+}]_i$ para 5-10 células individuales por cada experimento.

Los resultados fueron expresados como media \pm SEM. La concentración eficaz 50% (EC_{50}), las curvas dinámicas $[Ca^{2+}]_i$ frente al tiempo, las áreas bajo la curva y los porcentajes de inhibición fueron calculados usando el programa informático Prism. El análisis estadístico se realizó usando el test de *t Student* para comparar pares de datos. Cuando se compararon 3 o más valores se utilizó el análisis de la varianza seguido del test de Bonferroni para comparaciones múltiples, y el test de Dunnett para comparaciones múltiples frente a un control (GraphPad software).

Las diferencias se consideraron significativas cuando $P < 0.05$.

RESULTADOS

Efecto exógeno de la S1P sobre la $[Ca^{2+}]_i$

La estimulación de las células A549 con S1P produjo una movilización y un incremento concentración dependiente de $[Ca^{2+}]_i$, obteniéndose una EC_{50} de 10 μ M (Figura 1).

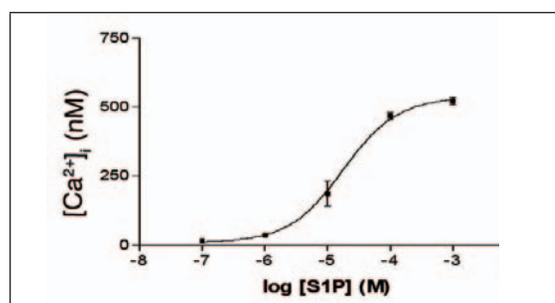


Figura 1 | Efecto de la S1P sobre el $[Ca^{2+}]_i$ en células A549. La S1P provoca un incremento de $[Ca^{2+}]_i$ concentración dependiente con una EC_{50} de 10 μ M. Los valores obtenidos son la media \pm SEM de medidas realizadas en 5-10 células individuales por cada experimento. Se realizaron 3 experimentos por cada concentración diferente de S1P.

La concentración de S1P escogida para realizar el resto de experiencias fue la correspondiente a su EC_{50}

La curva dinámica $[Ca^{2+}]_i$ frente al tiempo generada por S1P (10 μ M), presentó una morfología caracterizada por un incremento brusco inicial (pico alcanzado en menos de 6 s) del $[Ca^{2+}]_i$, seguido de un descenso pausado hasta alcanzar $[Ca^{2+}]_i$ constantes por encima de la basal (periodo de >50 s) (figura 2). La media de la $[Ca^{2+}]_i$ basal en los diferentes experimentos realizados fue de 65.3 ± 6.34 nM.

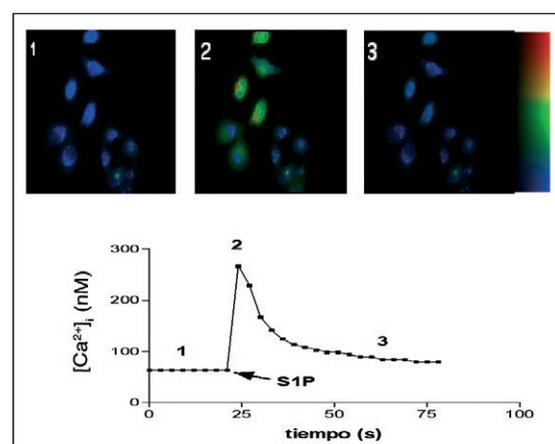


Figura 2 | En la gráfica se representa la curva dinámica de $[Ca^{2+}]_i$ frente al tiempo, haciendo referencia a su morfología. El punto 1 se corresponde con la $[Ca^{2+}]_i$ basal (65.3 ± 6.34 nM). Tras la estimulación de las células A549 con S1P 10 μ M se observó un incremento brusco de la $[Ca^{2+}]_i$ hasta alcanzarse un pico que (punto 2) disminuyó progresivamente hasta permanecer constante por encima de la basal (punto 3). Las imágenes se corresponden con células A549 en los procesos 1, 2 y 3 antes descritos. Obsérvese el cambio de coloración del azul (mínimo de $[Ca^{2+}]_i$) al rojo (máximo de $[Ca^{2+}]_i$).

Participación del Ca^{2+} extracelular y del Ca^{2+} intracelular en el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ producida por S1P

Para eliminar el Ca^{2+} extracelular, se adicionó a las células A549 medio fisiológico de Krebs sin Ca^{2+} con una concentración 10 μ M de ácido etilenglicol-bis-(β -amino-etil-eter)-N-N'-tetraacético (EGTA). El incremento de $[Ca^{2+}]_i$ producido al adicionar S1P (10 μ M), fue un $48 \pm 3.677\%$ menor que el producido en medio extracelular con Ca^{2+} , indicando una participación del Ca^{2+} extracelular y del Ca^{2+} de los depósitos intracelulares en la variación de la $[Ca^{2+}]_i$. Se observó la misma morfología para las dos curvas $[Ca^{2+}]_i$ frente al tiempo (Figura 3)

El área bajo la curva obtenida en medio extracelular sin Ca^{2+} ($1092,140 \pm 112,2668$) fue significativamente menor ($P < 0.05$) a la obtenida en medio extracelular con Ca^{2+} ($2241,696 \pm 247,203$).

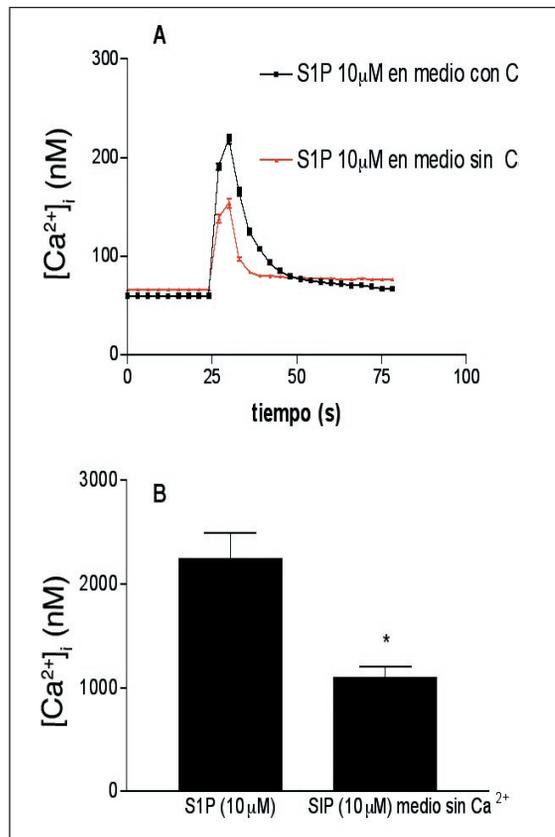


Figura 3 | A) La estimulación de las células A549 con S1P 10 μ M en ausencia de Ca^{2+} extracelular (10 μ M EGTA), redujo en un $48 \pm 3.677\%$ el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$. **B)** El AUC obtenida en medios sin Ca^{2+} extracelular (AUC = $1092,140 \pm 112,2668$), fue significativamente menor al AUC de las células estimuladas con S1P en medio completo (AUC = $2241,696 \pm 247,203$), (* $P < 0.05$). Se realizaron 3 experimentos por cada condición, realizando medidas de la $[Ca^{2+}]_i$ en 5-10 células por experimento.

Contribución de los receptores de S1P sobre el incremento de $[Ca^{2+}]_i$

Para ver en que medida era responsable la interacción S1P- receptor sobre el aumento de $[Ca^{2+}]_i$, se incubaron las células A549 con toxina pertussis (PTX) a una concentración de 100ng/ml durante 24h.

La PTX, un inhibidor de proteína Gi/0/T, consiguió inhibir el incremento de $[Ca^{2+}]_i$ producido por S1P (10 μ M) en un $90.25 \pm 2.95\%$ (figura 4), obteniéndose un área bajo la curva de $469,97 \pm 67,72$ para las células tratadas con PTX respecto a las no tratadas ($2124,65 \pm 197,53$), mostrando que la S1P extracelular es responsable de la casi totalidad del

incremento de la $[Ca^{2+}]_i$. (Figura 4)

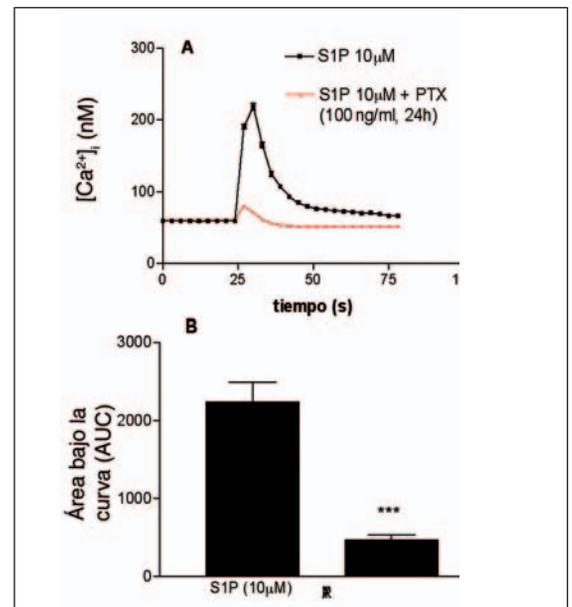
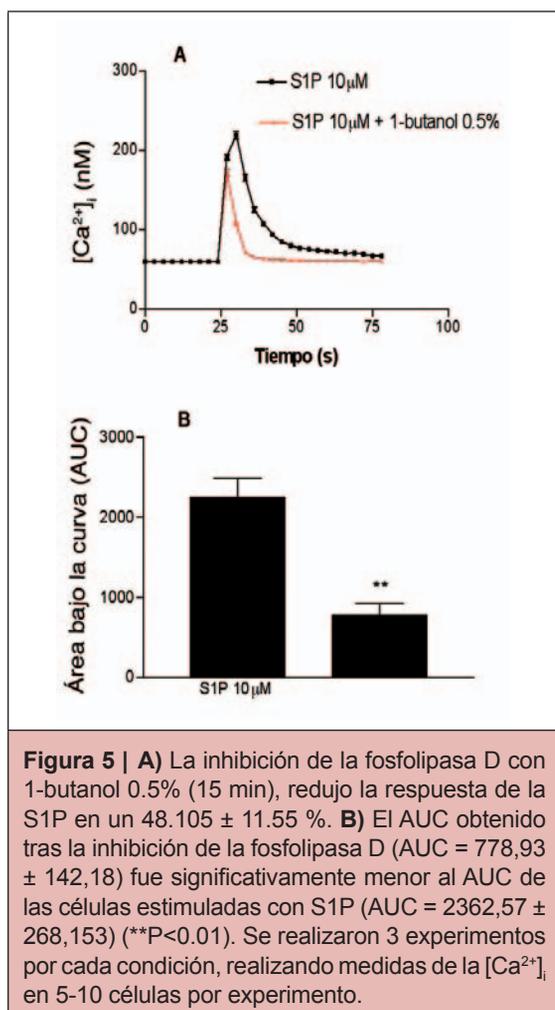


Figura 4 | A) El tratamiento con PTX (100 ng/ml, 24h), un inhibidor de la proteína Gi/0/T, disminuyó en un $90.25 \pm 2.95\%$ el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$. **B)** El AUC obtenida al tratar las células con PTX (100 ng/ml, 24h) (AUC= $469,97 \pm 67,72$), fue significativamente menor al AUC de las células estimuladas con S1P (AUC = $2124,65 \pm 197,53$), (** $P < 0.001$). Se realizaron 3 experimentos por cada condición, realizando medidas de la $[Ca^{2+}]_i$ en 5-10 células por experimento.

Efecto de la inhibición de la actividad de fosfolipasa D sobre el incremento de $[Ca^{2+}]_i$ producido por S1P

Es sabido que la S1P activa la fosfolipasa D en células epiteliales bronquiales humanas de un modo concentración dependiente (11,13). Sin embargo no hay estudios que relacionen en que medida afecta la inhibición de la fosfolipasa D al movimiento de Ca^{2+} Intracelular provocado por la S1P.

En el presente estudio se utilizó 1-butanol (un alcohol primario inhibidor de la reacción de transfosfatidilación de la fosfolipasa D), como agente inhibidor de la actividad de la fosfolipasa D (13,14). Las células A549 fueron tratadas con 1-butanol 0.5% durante los 15 minutos previos a la estimulación con S1P, consiguiéndose una inhibición del incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ del $48.105 \pm 11.55\%$, con un área bajo la curva de $778,93 \pm 142,18$ para las células tratadas con 1-butanol 0.5% y un $2362,57 \pm 268,153$ para las no tratadas, lo que demuestra la implicación de la fosfolipasa D en la regulación del incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ producido por la S1P (Figura 5).



Efecto de la S1P sobre los depósitos intracelulares de Ca^{2+}

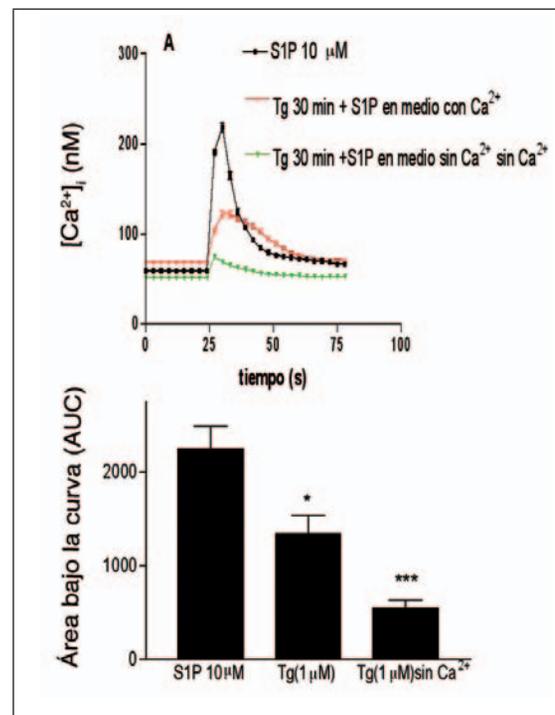
Thapsigargina, un inhibidor de la bomba de Ca^{2+} -ATPasa del retículo endoplásmico, se ha mostrado efectivo en la depleción de los depósitos de Ca^{2+} en células A549 (12). Estos datos fueron corroborados por nuestro grupo en presencia y ausencia de Ca^{2+} extracelular (datos no mostrados).

El tratamiento de las células A549 con thapsigargina 1 μ M durante los 30 minutos previos al estímulo S1P, inhibió la respuesta en un 76.316 ± 3.56% en presencia de Ca^{2+} extracelular, y un 88.999 ± 0.649% en ausencia de Ca^{2+} (10 μ M de EGTA) con un área bajo la curva de 1341,3 ± 194,773 y 547,55 ± 91,661 respectivamente.

Estos resultados evidencian la acción de la S1P sobre los depósitos intracelulares de Ca^{2+} (Figura 6)

Para entender el mecanismo intracelular por el que la S1P libera Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, tratamos las células A549 con 2-APB 30 μ M

(un inhibidor de los receptores IP3), y con ryanodina 100 μ M (un inhibidor de los receptores de ryanodina (RyR)), durante 2 minutos, con el objetivo de apreciar la contribución de éstos en la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico (RE).



La inhibición de los IP3R redujo el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ en un 53.75 ± 2.36%, y la inhibición de los RyR, en un 55.31 ± 6.32%, no apreciándose diferencias significativas entre ambas áreas bajo la curva (Figura 7).

La inhibición conjunta de los receptores IP3R y RyR produjo una inhibición del incremento de $[Ca^{2+}]_i$ de un 54.39 ± 6.31% en presencia de Ca^{2+} extracelular, y de un 85.26 ± 4.62%.

Se observaron diferencias significativas entre todas las áreas bajo la curva respecto al grupo control tratado únicamente con S1P (10 μ M). Sin embargo no hubo diferencias significativas entre

el área bajo la curva del grupo tratado con 2-APB, ryanodina y 2-APB + ryanodina en medio extracelular con Ca^{2+} . (Figura 7)

Estos datos sugieren la existencia de otra diána intracelular liberadora Ca^{2+} y sensible a la acción de S1P.

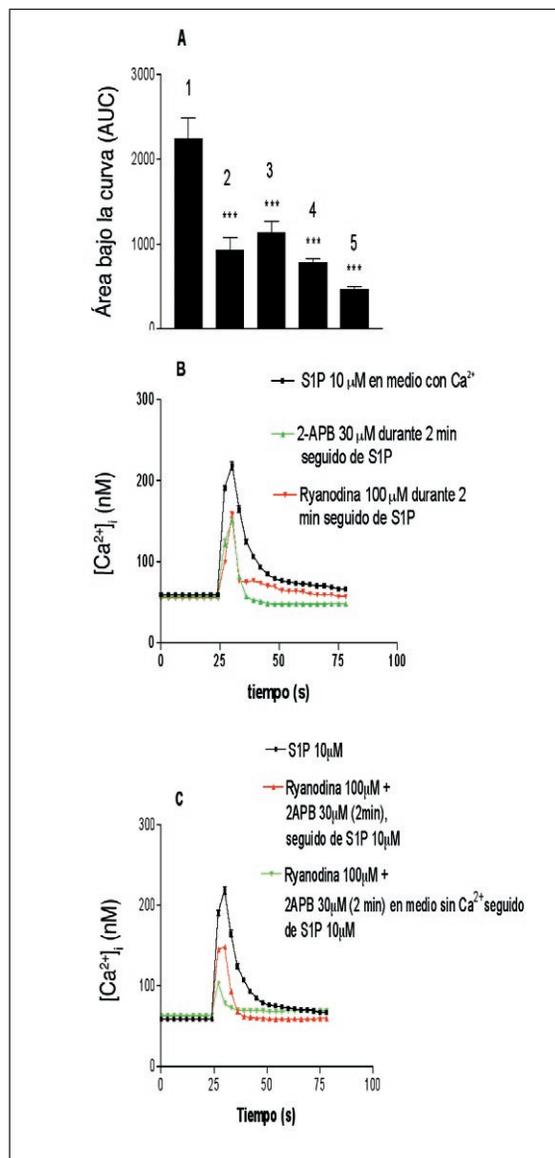


Figura 7 | El tratamiento con ryanodina 100 μM , un inhibidor de las RyR, durante 2 min, redujo la respuesta a la S1P en un $55.31 \pm 6.32\%$ con un $\text{AUC} = 1129,481 \pm 139$ (gráficos A-3 y B). La inhibición de los IP₃R con 2-APB (30 μM), produjo una inhibición del incremento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ del $53.75 \pm 2.36\%$ con un $\text{AUC} = 922,63 \pm 152,31$ (gráficos A-2 y B). La acción conjunta de ryanodina y 2-APB redujo la respuesta en un $54.39 \pm 6.31\%$ y un $85.26 \pm 4.62\%$ en presencia y ausencia de Ca^{2+} extracelular respectivamente (gráficos A-4, 5 y B). Las AUC de todos los grupos fueron significativamente menores ($***P < 0.001$) a las AUC de las células tratadas con S1P (gráfica A). Se realizaron 3 experimentos por cada condición, realizando medidas de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en 5-10 células por experimento.

DISCUSIÓN

Aunque estudios previos muestran que la S1P causa un incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en células epiteliales (1, 15, 16), todavía no se conoce el mecanismo por el que ocurre.

El presente estudio mostró que la S1P causa un incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ concentración dependiente entre 100 nM y 1mM en células epiteliales A549. Este aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ se caracterizó por un incremento brusco de Ca^{2+} citoplasmático (menos de 6 s) por liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares, seguido de un flujo de Ca^{2+} extracelular, como demuestra la supresión de Ca^{2+} del medio extracelular (Figura 3). Posteriormente, la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ fue disminuyendo paulativamente (más de 50 s) por fenómenos de recaptación del RE y liberación al medio extracelular.

Estos fenómenos de recaptación fueron identificados al comprobar que la curva $[\text{Ca}^{2+}]_i$ frente al tiempo, prolongaba su fase de descenso al inhibir la bomba Ca^{2+} -ATPasa del RE con TG (Figura 6).

El tratamiento de las células A549 con PTX (100 ng/ml, 24h) abolió casi por completo la respuesta ($90.25 \pm 2.95\%$ de inhibición) de la S1P sobre la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, poniendo de manifiesto que el dímero $\beta\gamma$ de la proteína $G_{i/o/T}$, y por tanto los receptores de S1P, median en gran medida la respuesta (6, 17, 18).

La fosfolipasa D cataliza la hidrólisis de fosfatidilcolina (PC) a ácido fosfatídico (PA) y colina (19, 20, 21). PA es un segundo mensajero que puede ser metabolizado a otros lípidos bioactivos que incluyen el ácido lisofosfatídico (LPA) y diacilglicerol (DAG) (22).

En nuestro estudio comprobamos que al inhibir la fosfolipasa D con 1-butanol, la respuesta al incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ disminuía en un $48.105 \pm 11.55\%$. Este hecho prueba que la fosfolipasa D está implicada en el aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ provocado por la S1P, probablemente debido al bloqueo de la síntesis de DAG (23, 24).

Estudios realizados en células A549, demuestran que existen receptores de IP₃ (de tipo 1, 2 y 3) y de ryanodina (tipo1) en la membrana del RE (25).

En nuestro estudio demostramos que la ruta fosfolipasa C / IP₃ estaba implicada en el aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$, al disminuir la respuesta de la S1P en un $53.75 \pm 2.36\%$ cuando se trataron las células con 2-APB (un inhibidor de IP₃R).

El tratamiento con ryanodina, un inhibidor de RyR, también disminuyó la respuesta de la S1P sobre la $[Ca^{2+}]_i$ en un $55.31 \pm 6.32\%$.

El hecho de que el bloqueo de los RyR disminuyese de igual modo el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$ que al bloquear los IP_3R , demuestra la implicación del mecanismo de entrada de Ca^{2+} por capacidad (capacitative Ca^{2+} entry) y de la interacción funcional de los depósitos sensibles a RyR con aquellos sensibles a IP_3 , probablemente vía liberación de Ca^{2+} inducido por Ca^{2+} (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release).

El tratamiento con TG o con 2-APB + ryanodina en medio sin Ca^{2+} , no abolió por completo el incremento de la $[Ca^{2+}]_i$. Este hecho sugiere la existencia de una proteína liberadora de Ca^{2+} sensible a esfingolípidos del RE (SCaMPER), descrita en otros tipos celulares (26).

Aunque otras vías puedan estar implicadas en la movilización del Ca^{2+} intracelular producido por la S1P en células A549, los resultados expuestos en este estudio, pueden ayudar a comprender mejor las múltiples vías implicadas, para una posterior modulación farmacológica de las señales de este nuevo mediador.

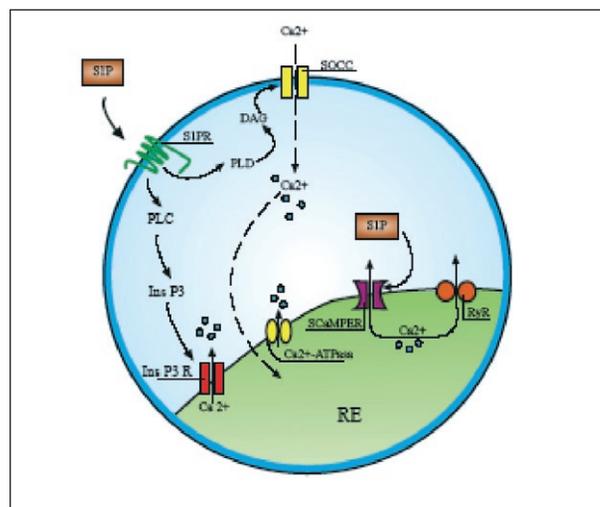


Figura 8 | Modelo propuesto. La S1P activa los receptores S1PR acoplados a proteína G_{VOT} de la membrana celular, y a través de la vía PLC/IP₃ da lugar a la activación de los receptores IP₃ y a la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico (RE). Esta liberación de Ca^{2+} activa los receptores de ryanodina (RyR) que liberan más Ca^{2+} del RE, que a su vez permite la entrada de Ca^{2+} extracelular por los SOCC (Store-Operated Calcium Channel), a través de los canales de Ca^{2+} de membrana, por un mecanismo concentración dependiente (Store-Operated Calcium Entry, SOCE) (2). La S1P produce la activación de PLD, que produce un aumento de Ca^{2+} a través de la formación de DAG (23, 24). La respuesta de Ca^{2+} observada en las células tratadas con thapsigargina o ryanodina + 2APB en ausencia de Ca^{2+} extracelular, sugiere la existencia de una proteína llamada *Sphingolipid Calcium-Release-Mediating Protein* (SCaMPER), ya descrita en otros tipos celulares (26).

BIBLIOGRAFÍA

- Blom T, et al. Enhancement of intracellular sphingosine-1-phosphate production by inositol 1,4,5-trisphosphate-evoked calcium mobilisation in HEK-293 cells: endogenous sphingosine-1-phosphate as a modulator of the calcium response. *Cell Signal*. 2005 Jul;17(7):827-36. Epub 2005 Jan 7.
- Itagaki K, Hauser CJ. Sphingosine 1-phosphate, a diffusible calcium influx factor mediating store-operated calcium entry. *J Biol Chem*. 2003 Jul 25;278(30):27540-7. Epub 2003 May 13.
- Rosenfeldt HM, et al. Sphingosine-1-phosphate stimulates contraction of human airway smooth muscle cells. *FASEB J*. 2003 Oct;17(13):1789-99.
- Goodemote KA, et al. Involvement of a pertussis toxin-sensitive G protein in the mitogenic signaling pathways of sphingosine 1-phosphate. *J Biol Chem*. 1995 Apr 28;270(17):10272-7.
- Lee MJ, et al. Lysophosphatidic acid stimulates the G-protein-coupled receptor EDG-1 as a low affinity agonist. *J Biol Chem*. 1998 Aug 21;273(34):22105-12.
- Ishii I, Fukushima N, Ye X, Chun J. Sphingolipid receptors: signaling and biology. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:321-54. Review.
- Ghosh TK, Bian J, Gill DL. Sphingosine 1-phosphate generated in the endoplasmic reticulum membrane activates release of stored calcium. *J Biol Chem*. 1994 Sep 9;269(36):22628-35.
- Ghosh TK, Bian J, Gill DL. Sphingosine 1-phosphate generated in the endoplasmic reticulum membrane activates release of stored calcium. *J Biol Chem*. 1994 Sep 9;269(36):22628-35.
- Meyer zu Heringdorf D, et al. Sphingosine kinase-mediated Ca^{2+} signalling by G-protein-coupled receptors. *EMBO J*. 1998 May 15;17(10):2830-7.
- Meyer zu Heringdorf D, et al. *FEBS Lett*. 2003 Nov 20;554(3):443-9.
- Wang L, et al. Involvement of phospholipases D1 and D2 in sphingosine 1-phosphate-induced ERK (extracellular-signal-regulated kinase) activation and interleukin-8 secretion in human bronchial epithelial cells. *Biochem J*. 2002 Nov 1;367(Pt 3):751-60.
- Padar S, van Breemen C, Thomas DW, Uchizono JA, Livesey JC, Rahimian R. Differential regulation of calcium homeostasis in adenocarcinoma cell line A549 and its Taxol-resistant subclone. *Br J Pharmacol*. 2004 May;142(2):305-16. Epub 2004 Apr 5.
- Cummings RJ, et al. Phospholipase D activation by sphingosine 1-phosphate regulates interleukin-8 secretion in human bronchial epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002 Aug 16;277(33):30227-35. Epub 2002 May 30.
- Lu YB, Wu M, Zhou HL. Changes of phospholipase D activity of rat peritoneal mast cells in degranulation. *Acta Pharmacol Sin*. 2004 Jan;25(1):104-9.
- Im YJ, Im DS, Lee YK, Lee EH, Sato K, Tomura H, Katada T, Ui M, Okajima F. Study on action mode of sphingosine 1-phosphate in rat hepatocytes. *J Pharmacol Sci*. 2005 Mar;97(3):443-6. Epub 2005 Mar 12.
- Orlati S, Porcelli AM, Hrelia S, Rugolo M. Sphingosylphosphorylcholine and sphingosine-1-phosphate mobilize cytosolic calcium through different mechanisms in human airway epithelial cells. *Cell Calcium*. 1998 Jun;23(6):387-94.
- M. Camps, A. Carozzi, P. Schanabel, A. Scheer, P.J. Parker, P. Gierschik, *Nature* 360 (1992) 684
- A. Katz, D. Wu, M.I. Simon, *Nature* 360 (1992) 686.
- Cummings R, et al. Phospholipase D/phosphatidic acid signal transduction: role and physiological significance in lung. *Mol Cell Biochem*. 2002 May-Jun;234-235(1-2):99-109. Review
- Heller M. Phospholipase D. *Adv Lipid Res*. 1978;16:267-326. Review.

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.

Premios Fundación Pfizer

PARA UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE



f COMPROMISO SOCIAL

IV Edición Premio Fundación Pfizer al Compromiso Social

Dirigido a entidades u organizaciones españolas de carácter social, públicas o privadas, que hayan desarrollado proyectos innovadores que promuevan la salud en la población española.

Dotación del premio: 30.000 €

f INVESTIGACIÓN

VII Edición Premios Fundación Pfizer a la Investigación

Dirigido a todos aquellos trabajos de investigación biomédica, categorías básica y clínica, sobre envejecimiento publicados durante el año 2005.

Dotación del premio: 36.000 €



Información y bases de las convocatorias en
www.fundacionpfizer.org





28 Congreso de la Sociedad Española de Farmacología

Congreso da Sociedade Española de Farmacología

Santiago de Compostela 19-22 de septiembre 2006

www.socesfar-santiago2006.com